

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 26, número 4 , noviembre 2023



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

Editores

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

Asesor de Farmacia

Emilio Pol Yanguas

Asesores en Farmacología

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

Corresponsales

Rafaela Sierra, Centro América
Raquel Abrantes, Brasil

Webmaster

People Walking

Equipo de Traductores

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

Comunicadora

Andrea Carolina Reyes Rojas, Colombia

Editores Asociados

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

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

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

Los materiales que se envíen para publicarse en uno de los números deben ser recibidos con treinta días de anticipación a su publicación. El envío debe hacerse preferiblemente por correo electrónico, a ser posible en Word o en RTF, a Núria Homedes (nhomedes@gmail.com). 632 Skydale Dr, El Paso Tx 79912.
Teléfono: (202) 9999079. ISSN: 2833-129X (formato: en línea). <https://doi.org/10.5281/zenodo.10127945>

Índice

Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2023; 26(4)

Novedades sobre la Covid

| | |
|---|---|
| Vacuna anticovidica de variante beta recombinante con adyuvante (Vidprevryn Beta), como refuerzo Rev Prescrire 2023; 32 (249): 149-150 | 1 |
| Respuesta inmune de las personas que viven con VIH a la dosis de refuerzo de la vacuna contra la covid-19 basada en ARNm Malin JJ, Suárez I, Biehl LM et al. | 2 |

Herramientas Útiles

| | |
|--|---|
| Guía de práctica clínica para la desprescripción de analgésicos opioides: resumen de recomendaciones Aili V Langford, Christine CW Lin, Lisa Bero et al | 3 |
| Manejo del envenenamiento por acetaminofén/paracetamol en EE UU y Canadá: Una declaración consensuada Richard C. Dart, MD, PhD; Michael E. Mullins, MD; Theresa Matoushek, PharmD; et al. | 3 |

Innovación

| | |
|--|----|
| Explicando el fracaso en el desarrollo de los medicamentos oncológicos Salud y Fármacos | 4 |
| La nueva píldora anticonceptiva combinada de drospirenona y estetrol (Nextstellis) no ha demostrado aportar ninguna ventaja Worst Pills, Best Pills. Julio de 2023 | 5 |
| Avacopan (Tavneos) para algunos tipos de poliangéitis Rev Prescrire 2023; 32 (251): 206-207 | 8 |
| Cemiplimab (Libtayo) para tratar las recaídas en algunos carcinomas basocelulares Rev Prescrire 2023; 32 (251): 207 | 9 |
| Daridorexant (Quviviq) para tratar el insomnio Rev Prescrire 2023; 32 (249): 173-177 | 10 |
| Dapagliflozina (Forxiga) para tratar la diabetes tipo 2 a partir de los 10 años Rev Prescrire 2023; 32 (249): 152-153 | 14 |
| Doravirina sola (Pifeltro) o en combinación (Delstrigo) para tratar la infección por VIH en adolescentes Rev Prescrire 2023; 32 (250): 183 | 15 |
| Eptinezumab (Vyepi) para prevenir los ataques de migraña Rev Prescrire 2023; 32 (250): 180 | 15 |
| Evolocumab (Repatha) para tratar la hipercolesterolemia familiar a partir de los 10 años Rev Prescrire 2023; 32 (251): 208 | 16 |
| Glucarpidasa (Voraxaze) para tratar la toxicidad de las dosis altas de metotrexato Rev Prescrire 2023; 32 (251): 204-105 | 17 |
| Idebenona (Raxone) para tratar la neuropatía óptica hereditaria de Leber Rev Prescrire 2023; 32 (251): 211-212 | 19 |
| Ivacaftor + tezacaftor + elexacaftor (Kaftrio) para tratar la fibrosis quística con al menos una mutación delta F508, a partir de los seis años Rev Prescrire 2023; 32 (249): 151-152 | 20 |
| Lecanemab para la enfermedad de Alzheimer: No Usar (Lecanemab for Alzheimer's Disease: Do Not Use) Worst Pills, Best Pills. Octubre de 2023 | 22 |
| Lenvatinib (Lenvima) + pembrolizumab (Keytruda) para el cáncer de endometrio avanzado o en recaída Rev Prescrire 2023; 32 (250): 178 | 23 |
| Mepolizumab (Nucala) para tratar la poliposis nasal Rev Prescrire 2023; 32 (250): 177 | 24 |
| Metotrexato en inyecciones subcutáneas semanales (Nordimet) para tratar la enfermedad de Crohn Rev Prescrire 2023; 32 (249): 153 | 25 |

| | |
|--|----|
| La FDA aprueba dos productos de microbiota fecal Worst Pills, Best Pills. Julio de 2023 | 26 |
| Nivolumab (Opdivo) para el cáncer de estómago o de esófago avanzado Rev Prescrire 2023; 32 (251): 201-203 | 28 |
| Ozanimod (Zeposia) para la colitis ulcerosa Rev Prescrire 2023; 32 (250): 179-180 | 31 |
| Paliperidona en inyecciones semestrales (Byanli) Rev Prescrire 2023; 32 (249): 148-149 | 32 |
| Ripretinib (Qinlock) como tratamiento de cuarta línea o subsecuentes para tratar los tumores del estroma gastrointestinal Rev Prescrire 2023; 32 (251): 210 | 34 |
| Secukinumab (Cosentyx) para tratar algunos tipos de artritis juvenil Rev Prescrire 2023; 32 (250): 183 | 35 |
| Tirzepatida (Mounjaro): Otro medicamento para la diabetes solicita la aprobación de la FDA para su uso en la pérdida de peso Worst Pills, Best Pills. Octubre de 2023 | 35 |
| Tisagenlecleucel (Kymriah) para el linfoma folicular refractario o en recaída Rev Prescrire 2023; 32 (249): 153 | 37 |
| Ustekinumab para tratar la enfermedad de Crohn Rev Prescrire 2023; 32 (250): 182 | 38 |
| Vedolizumab (Entyvio) para la inflamación de reservorios asociada a la colitis ulcerosa Rev Prescrire 2023; 32 (251): 209 | 39 |

Resistencia Antimicrobiana

| | |
|--|----|
| Un nuevo gran pacto para mejorar el mercado de antimicrobianos para la salud humana A Center for Global Health Development Working Group Report. 2023 | 40 |
| El impacto sanitario de la resistencia a los antimicrobianos en las Américas en 2019: un análisis sistemático de los países Antimicrobial Resistance Collaborators | 40 |
| Planes de acción nacional orientados a la resistencia antimicrobiana, y variaciones en las plataformas de datos sobre vigilancia Pallett SJ, Charani E, Hawkins L et al. | 41 |
| Los Ministros de Salud del Grupo de los 20 (G20) enfatizan combatir la resistencia antimicrobiana Viviana Muñoz Tellez | 42 |
| Recomendaciones para compartir la información sobre la investigación de la resistencia a los medicamentos contra el sida Inzaule SC, Siedner MJ, Little SJ, Avila-Rios S, Ayitewala A, Bosch RJ, et al. | 43 |
| El NHS promueve los contratos por suscripción para la compra de antibióticos Salud y Fármacos | 43 |
| Prescripción de antimicrobianos y resultados en los pacientes que acuden a servicios de medicina general: un estudio de cohorte retrospectivo multicéntrico Mark T. McIntyre, Sudipta Saha, Andrew M. Morris et al. | 44 |
| Identificar a los niños con probabilidades de beneficiarse del tratamiento de la sinusitis aguda con antibióticos: un ensayo clínico aleatorizado. Shaikh N, Hoberman A, Shope TR, et al. | 45 |
| Mejorar el diagnóstico para mejorar el uso de antibióticos Salud y Fármacos | 45 |
| Regulaciones sobre el uso de antibióticos en la producción ganadera en América del Sur: un análisis comparativo de la literatura. Da Silva RA, Arenas NE, Luiza VL, Bermudez JAZ, Clarke SE. | 46 |
| Descripción del cambio en desenlaces clínicos posteriores a la implementación de un programa de gestión de antibióticos en un hospital de cuarto nivel de atención en salud. Reyes, Raúl Eduardo; López, María José; Pérez, Jairo Enrique, Martínez, Gustavo. | 46 |
| Actualización de la resistencia antimicrobiana en instituciones de salud de nivel III y IV en Colombia entre enero 2018 a diciembre 2021 | |

Cannabis Medicinal

| | |
|---|----|
| Equilibrando los riesgos y los beneficios del uso de cannabis: una revision de metaanálisis de ensayos clinicos aleatorizados y de estudios observacionales | 47 |
| Solmi M, De Toffol M, Kim J Y, Choi M J, Stubbs B , Thompson T et al. | |
| Los militares de EE UU, el cannabis y los cannabinoides | 48 |
| Salud y Fármacos | |
| Los profesionales de la salud deben familiarizarse con los efectos del cannabis | 49 |
| Salud y Fármacos | |

Prescripción

| | |
|---|----|
| ¿Nos podemos fiar de los resultados de los ensayos clínicos? | 50 |
| Salud y Fármacos | |
| Evidencia de sesgo de publicación en ensayos clínicos de esclerosis múltiple: un análisis comparativo de estudios publicados y no publicados registrados en ClinicalTrials.gov | 51 |
| Rivero-de-Aguilar A, Pérez-Ríos M, Ruano-Raviña A, et al | |
| Dermatitis Atópica: Actualización | 53 |
| Infac 2023; 31 (3) | |
| La OMS detalla, en un primer informe sobre la hipertensión arterial, los devastadores efectos de esta afección y maneras de ponerle coto | 53 |
| OMS, 19 de septiembre | |
| Uso de inhibidores de la bomba de protones y riesgo de infecciones graves en niños pequeños | 55 |
| Lassalle M, Zureik M, Dray-Spira R. | |
| Los medicamentos que tomas para el resfriado o la alergia no son tan eficaces como crees: esto advierte la FDA sobre un ingrediente que contienen los fármacos de venta libre | 55 |
| Cristina Fernández Esteban | |
| La hidroclorotiazida no es mejor que el placebo para prevenir los cálculos renales | 56 |
| Worst Pills, Best Pills, septiembre de 2023 | |
| Un estudio revela que no hay diferencias de supervivencia entre dos diuréticos del asa que se utilizan en pacientes con insuficiencia cardíaca | 58 |
| Worst Pills, Best Pills, octubre de 2023 | |
| Seguridad del cambio de un anticoagulante oral antagonista de la vitamina K a un anticoagulante oral no antagonista de la vitamina K en pacientes ancianos frágiles con fibrilación auricular: resultados del ensayo controlado aleatorio FRAIL-AF. | 60 |
| Joosten LPT, van Doorn S, van de Ven PM et al. | |
| Dispositivo intrauterino que libera levonorgestrel (Mirena): eficacia anticonceptiva durante ocho años | 60 |
| Rev Prescrire 2023; 32 (249): 154 | |

Oncología

| | |
|---|----|
| Revisión de los metaanálisis de oncología publicados en revistas oncológicas de gran impacto | 61 |
| Haslam A. Tuia J, Prasad V | |
| Asociación entre la duración de la inmunoterapia y la supervivencia general en el cáncer de pulmón avanzado de células no pequeñas. | 62 |
| Sun L, Bleiberg B, Hwang W, et al. | |

Tratamiento del Dolor

| | |
|---|----|
| Un estudio cuestiona el uso de antidepresivos para el dolor crónico | 62 |
| Worst Pills, Best Pills, septiembre de 2023 | |

| | |
|--|----|
| Analgésia con opioides para el dolor agudo lumbar y de cuello (ensayo OPAL): un ensayo aleatorizado controlado con placebo. Jones CMP, Day RO, Koes BW, Latimer J, Maher CG, McLachlan AJ, Billot L, Shan S, Lin CC | 64 |
|--|----|

Probióticos, Antibióticos y Enfermedades Infecciosas

| | |
|---|----|
| FDA recomienda no administrar probióticos a bebés prematuros tras muerte de infante LA Times, 26 de octubre de 2023 | 64 |
| Fluoroquinolonas de administración sistémica o inhalada: recordatorio sobre las restricciones de uso AEMPS, 23 de octubre de 2023 | 65 |
| Tratamiento de la tuberculosis con dosis altas de rifampicina durante cuatro meses Jindani Amina, Atwine Daniel, Grint Daniel, et al | 66 |
| Sofosbuvir para el tratamiento de la hepatitis C crónica Worst Pills, Best Pills, septiembre de 2023 | 67 |

Salud Mental

| | |
|--|----|
| Cambios en el uso de medicamentos a largo plazo tras un diagnóstico de demencia incidente Timothy S. Anderson, John Z. Ayanian, Vilsa E. Curto et al | 69 |
| Brexpiprazol: No usar para la agitación causada por la demencia por Alzheimer Worst Pills, Best Pills, octubre de 2023 | 70 |
| La atención plena (o mindfulness) para el trastorno de ansiedad, como alternativa al antidepresivo escitalopram Worst Pills, Best Pills, julio de 2023 | 72 |
| Los antidepresivos ¿Son eficaces en el tratamiento de la depresión en personas mayores? Una revisión crítica y amplia de las revisiones, métodos y perspectivas futuras. Hvidberg, MF | 73 |
| Liberación: navegando la abstinencia de antidepresivos Madelynn Hannah, Elia Abi-Jaoude | 74 |
| Actualización sobre la buprenorfina para el tratamiento del trastorno por abuso de opiáceos Worst Pills, Best Pills, julio de 2023 | 77 |
| Lo que nos dice el ensayo RADAR sobre la reducción y la interrupción de los antipsicóticos Joanna Moncrieff | 79 |
| ¿Ha habido algún avance en el tratamiento del Alzheimer? Salud y Fármacos | 80 |

Farmacia y Dispensación

| | |
|--|----|
| Costo de los antineoplásicos orales que se desperdician cuando se modifica la dosis o se termina el tratamiento Lam M, Olivier T, Haslam A, Tuia J, Prasad V. | 81 |
| Conciliación de la medicación en el alta desde la unidad de cuidados intensivos a la planta de hospitalización Martínez Pradedá A, Albiñana Pérez MS, Fernández Oliveira C et al, | 81 |
| Argentina. Las farmacias deberán vender medicamentos con los descuentos del IPS Página 12, 19 de agosto de 2023 | 82 |
| Chile. Corte de Santiago condena a farmacia por infracción a Ley del Consumidor. Diario Constitucional.cl 11 de septiembre de 2023 | 82 |
| España. El 60% de los españoles acude primero a la farmacia en busca de consejo antes de ir al médico El Economista, 25 de septiembre de 2023 | 83 |
| EE UU. Una breve mirada a los debates actuales sobre los gestores de beneficios de farmacia Matthew Fiedler, Loren Adler, Richard G. Frank | 84 |

| | |
|---|----|
| Tratan de ocultar los errores que se cometen en las farmacias Salud y Fármacos | 84 |
| México. AMLO anuncia inicio de operaciones de farmacia con "medicinas del mundo" Arturo Rojas | 85 |
| República Dominicana. Gobierno ha destinado más de RD\$106 millones para expansión red de Farmacias del Pueblo El Dinero, 21 de agosto de 2023 | 86 |

Utilización

| | |
|--|-----|
| Reduciendo el impacto ambiental adverso de la prescripción Therapeutics Initiative 2023:143 | 87 |
| Hay que mejorar la evaluación regulatoria del riesgo que representan los productos farmacéuticos de uso humano para el medio ambiente: Cambios necesarios en la nueva legislación Gildemeister D, Moermond CTA, Berg C, Bergstrom U et al. | 90 |
| Niños en acogimiento por el Estado y uso de psicofármacos. Emilio Pol Yanguas | 91 |
| Los riesgos de tomar un ibuprofeno o una aspirina para cualquier dolor El Espectador, 15 de septiembre de 2023 | 96 |
| La falsa narrativa de los medios sobre las pastillas para la depresión, los suicidios y cómo salvar vidas Peter C. Gøtzsche | 98 |
| "Lento avance" de la profilaxis preexposición contra el virus de inmunodeficiencia humana en Latinoamérica Matías Loewy | 101 |
| Las terapias génicas no son la panacea Salud y Fármacos | 101 |
| Brasil. Uso potencialmente inapropiado de medicamentos por los adultos mayores en una municipalidad del sur de Minas Gerais: estudio de prevalencia Vieira LB, Silva SM, Reis TM, Santana LN, Dutra CC, Reis AM. | 102 |
| Brasil. Uso de medicamentos ototóxicos en la unidad de cuidados intensivos neonatales Ivano LRPFM, de Freitas JF, Silva ACD, de Oliveira AI. | 103 |
| Colombia. Adherencia al tratamiento farmacológico en enfermedades crónicas no transmisibles en población colombiana: revisión sistemática y metaanálisis Catalina Cáceres, Álvaro José Lora, Silvia Juliana Villabona, María Catalina Rocha, Paul Anthony Camacho | 103 |

Novedades sobre la Covid

Vacuna anticovidica de variante beta recombinante con adyuvante (Vidprevtyn Beta), como refuerzo

Rev Prescrire 2023; 32 (249): 149-150

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2023; 26 (4)

Tags: pandemia, vacunas covid, variante ómicron, vacuna anticovidica de variante beta recombinante con adyuvante AS03, efectos adversos

Nada nuevo

Producción de anticuerpos dirigidos contra diferentes variantes del SARS-CoV-2, incluyendo la variante ómicron, sin ninguna comparación con las vacunas anticovidicas bivalentes de ARN mensajero. El paso de reconstitución y la presentación de esta vacuna en viales multidosis representan un riesgo para cometer errores.

VIDPREVTYN BETA – vacuna anticovidica de variante beta recombinante con adyuvante AS03 solución y emulsión, para emulsión que se inyecta por vía intramuscular

• Por cada dosis de **0,5 ml: 5 microgramos** de proteína de punta recombinante de la cepa B.1.351 (variante beta) del SARS-CoV-2 + adyuvante AS03 compuesto por escualeno (10,69 mg), DL-alfa tocoferol (11,86 mg) y polisorbato 80 (4,86 mg) (viales que contienen **2,5 ml** de la proteína de punta en solución + viales que contienen **2,5 ml** de la emulsión adyuvante)

Sanofi Pasteur

■ **Vacuna anticovidica; proteína de punta recombinante con adyuvante**

■ **Indicación:** prevención de la enfermedad por covid-19 “*en adultos que hayan recibido previamente una vacuna anticovidica de ARNm o de vector adenoviral*”. [procedimiento centralizado UE]

■ **Dosis:** una dosis de 0,5 ml de la vacuna, inyectada en el músculo deltoides, al menos cuatro meses después de haber recibido otra vacuna anticovidica.

■ **Condiciones de conservación:** en una nevera (entre 2°C y 8°C). Después de reconstituirla, la vacuna se puede almacenar hasta un máximo de seis horas, entre 2°C y 8°C, protegida de la luz.

Según los datos obtenidos a comienzos de 2023, la variante ómicron BA.5 del SARS-CoV-2 es, por mucho, la variante predominante en los pacientes con covid-19 [1]. En la UE, hay disponibles cuatro vacunas bivalentes de ARN mensajero (ARNm), que se dirigen en particular contra la variante ómicron y están autorizadas como refuerzo [2,3]. La *vacuna NVX-CoV2373* —que contiene una proteína de punta recombinante similar a la de la primera cepa aislada del SARS-CoV-2, combinada con el adyuvante Matrix-M— es una alternativa a una vacuna de ARNm [3,4]. A comienzos de 2023, solo se tiene experiencia limitada en el uso de este adyuvante a base de saponinas [4].

Una vacuna con una proteína de punta similar a la de la variante beta. La *vacuna anticovidica de variante beta recombinante con adyuvante AS03* se autorizó en la UE a mediados de noviembre de 2023, para su uso únicamente como refuerzo en adultos que ya hubieran recibido una vacuna de ARNm o de vector viral [5,6]. La estructura de la proteína de

punta de esta vacuna es muy similar a la de la variante beta del SARS-CoV-2. El adyuvante lipídico AS03, que tiene el objetivo de ampliar la respuesta inmunitaria, ya se ha usado en un conjunto de vacunas, incluyendo en particular la vacuna contra la influenza H1N1v, autorizada a finales de la década de 2000 (que en el pasado se comercializó bajo la marca Pandemrix) [5,7]. Otra vacuna contra la influenza que contiene el adyuvante AS03 se autorizó en la UE en 2022 [8].

No se hizo una evaluación con criterios de valoración clínicos ni una comparación con una vacuna de ARNm bivalente que se dirija contra la variante ómicron. El permiso de comercialización (PC) de la *vacuna anticovidica de variante beta recombinante con adyuvante AS03* para usar como refuerzo no se basó en un ensayo clínico comparativo que se hubiera diseñado para evaluar su eficacia usando criterios de valoración clínicos [5,7].

La respuesta inmunitaria generada por esta vacuna no se ha comparado con la inducida por las vacunas bivalentes de ARNm que se dirigen contra la variante ómicron [3,6]. Tampoco se la ha evaluado después de un esquema de vacunación primario con una vacuna bivalente de ARNm que se dirija contra las variantes ómicron BA.4 y BA.5, a pesar de que la vacunación primaria con una de estas vacunas se autorizó en la UE a comienzos de diciembre de 2022 [5,7,9].

La respuesta inmunitaria frente al SARS-CoV-2 después de recibir una dosis de refuerzo de la *vacuna anticovidica de variante beta recombinante con adyuvante AS03* se evaluó principalmente en 785 adultos que participaron en dos estudios de inmunogenicidad y que ya habían recibido el esquema primario de vacunación contra la covid-19, en la mayoría de los casos, con una vacuna de ARNm en los 3 a 10 meses previos [5,7]. El refuerzo de la *vacuna anticovidica de variante beta recombinante con adyuvante AS03* generó la producción de anticuerpos neutralizantes (que se midieron de 15 a 28 días después de la inyección del refuerzo) contra un conjunto de variantes del SARS-CoV-2. En particular, hubo una respuesta contra las variantes ómicron BA.4 y BA.5 en 144 participantes, basándose en análisis que no se habían planeado en el protocolo. Se desconoce la duración de la respuesta inmunitaria, al igual que su respuesta, si la hubiera, en personas inmunocomprometidas [5,7].

Efectos adversos: al menos los mismos que se observaron con otras vacunas. Es previsible que la *vacuna anticovidica de variante beta recombinante con adyuvante AS03* conlleve el riesgo de efectos adversos que son frecuentes con la mayoría de las vacunas, incluyendo reacciones locales y sistémicas durante los días posteriores a la inyección [4].

En un estudio de inmunogenicidad que incluyó a 705 participantes, después de una mediana de seguimiento de cinco meses, los efectos adversos de la *vacuna anticovidica de variante beta recombinante con adyuvante AS03* fueron principalmente

dolor en el lugar de la inyección (notificado por el 76% de los participantes), cefalea (41%), mialgia (38%), malestar (33%), artralgia (29%) y escalofríos (20%). Este estudio no se diseñó para detectar efectos adversos raros [5,7].

En otro estudio de inmunogenicidad que incluyó a 80 participantes, uno padeció una exacerbación grave de la artritis reumatoide atribuida a la *vacuna anticovidica de variante beta recombinante con adyuvante AS03*. Ya había experimentado este efecto adverso después de cada dosis del esquema primario con *tozinamerán* (una vacuna de ARNm) [5,7].

Cuando se realizaba la vacunación con la vacuna contra la influenza H1N1v, se sugirió que el adyuvante AS03 participaba en la aparición de la narcolepsia en niños y adolescentes [10]. Desde entonces, otras hipótesis parecieron más probables, en particular las que culpaban a la proteína viral que estaba presente en la vacuna [5]. Un participante que había recibido un refuerzo con una vacuna bivalente que contenía una proteína de punta similar a la primera cepa aislada del SARS-CoV-2, además de una proteína de punta similar a la de la variante beta y el adyuvante AS03, desarrolló la enfermedad del suero, y se atribuyó a la vacuna [5,7].

Se tienen muy pocos datos de la *vacuna anticovidica de variante beta recombinante con adyuvante AS03* en mujeres embarazadas [5,6]. En estudios con animales, no se ha mostrado que esta vacuna tenga toxicidad embrionaria o fetal [6,7].

Reconstitución de la vacuna desde dos viales diferentes. Antes del uso, se deben dejar a temperatura ambiente el vial que contiene el adyuvante y el que contiene la proteína de punta durante al menos 15 minutos, protegiéndolos de la luz [6]. Después, se reconstituye la vacuna añadiendo el contenido del

vial del adyuvante al vial que contiene la proteína de punta, tras lo cual se invierte el vial con la mezcla cinco veces, sin agitar [6].

La manipulación que se requiere para esta reconstitución, y la presentación final en un vial que contiene 10 dosis de 5 microgramos de la proteína de punta, generan un riesgo de contaminación y errores en la administración.

Revisión de la literatura hasta el 16 de enero de 2023

En respuesta a nuestra solicitud de información Sanofi Pasteur no nos proveyó documentación de su producto.

1. Santé publique France “Covid-19. InfoCovidFrance. Données au 4 janvier 2023”. www.santepubliquefrance.fr accessed 10 January 2023: 7 pages.
2. Prescrire Rédaction “Vaccins covid-19 à ARNm bivalents ciblant aussi le variant Omicron: plus d’anticorps” *Rev Prescrire* 2022; 42 (469): 805-806.
3. HAS “Recommandation. Stratégie vaccinale de rappel contre la covid-19” updated December 2022: 10 pages.
4. Prescrire Editorial Staff “NVX-CoV2373 (Nuvaxovid[®]) in the prevention of covid-19 in adults. Effective for at least 3 months, but no proven efficacy against the Omicron variant” *Prescrire Int* 2022; 31 (238): 148-149.
5. EMA - CHMP “Public assessment report for VidPrevtyn Beta. EMEA/H/C/005754/0000” 10 November 2022: 185 pages.
6. European Commission “SmPC-VidPrevtyn Beta” 10 November 2022.
7. HAS “Rapport d’évaluation. Stratégie de vaccination contre la covid-19. Place du vaccin VidPrevtyn Beta” 1 December 2022: 46 pages.
8. EMA - CHMP “Public assessment report for Adjuvanrix. EMEA/H/C/001206/II/0074” 22 April 2022: 119 pages.
9. “Covid-19: feu vert de l’EMA à la primovaccination avec les vaccins bivalents contre BA.4/5” *APMnews* 7 December 2022: 2 pages.
10. Prescrire Editorial Staff “Autoimmune diseases and vaccines” *Prescrire Int* 2016; 25 (176): 266-267.

Respuesta inmune de las personas que viven con VIH a la dosis de refuerzo de la vacuna contra la covid-19 basada en ARNm

(*Immune response to mRNA-based COVID-19 booster vaccination in people living with HIV*).

Malin JJ, Suárez I, Biehl LM et al.

HIV Med. 2023;24(7):785-793. doi: 10.1111/hiv.13481.

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/hiv.13481> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2023; 26 (4)

Tags: BNT-162b2; pandemia covid, Comirnaty, VIH, Sida, personas que viven con VIH, ARNm, vacunas ARNm, mRNA-1273, ARNm - 1273.

Resumen

Objetivos. Evaluar la respuesta inmunitaria tras la administración de una dosis de refuerzo de la vacuna contra la covid-19 basada en ARNm mensajero (ARNm) (tercera dosis) en las personas que viven con el VIH y los factores que influyen en esa respuesta.

Métodos. Estudio retrospectivo en una cohorte de personas que viven con el VIH que recibieron una dosis de refuerzo de la vacuna BNT-162b2 o ARNm-1273 entre octubre de 2021 y enero de 2022. Evaluamos la inmunoglobulina G (IgG) del dominio de unión al receptor anti-pico (RBD), los títulos de actividad neutralizante del virus (VNA) se informaron como dilución inhibidora del 100% (ID100) y la respuesta de las células T (mediante el ensayo de liberación de interferón gamma

[IGRA]) durante la visita inicial y las de seguimiento trimestral. Se excluyó a los pacientes que notificaron haber tenido covid-19 durante el seguimiento. Los predictores de la respuesta serológica inmune se analizaron mediante modelos de regresión multivariados.

Resultados. De las 84 personas que viven con el VIH que recibieron una vacuna de refuerzo basada en ARNm, 76 fueron elegibles para el análisis. Los participantes estaban recibiendo una terapia antirretroviral (TAR) eficaz y tenían una mediana de 670 células CD4+/ μ L (rango intercuartil [IQR] 540-850). Después de la vacunación de refuerzo, la mediana de IgG RBD anti-pico aumentó en 705,2 unidades de anticuerpos de unión por mililitro (BAU/mL) y la mediana de los títulos de VNA aumentó en 1000 ID100 en la evaluación de seguimiento (mediana 13 semanas después). La regresión multivariada reveló que el tiempo transcurrido desde la aplicación de la segunda dosis de la vacuna predijo respuestas serológicas más fuertes ($p < 0,0001$). No se encontró que estuviera asociada con otros factores,

incluyendo el estado de CD4+, la elección de la vacuna de ARNm o la vacunación concomitante contra la influenza. En total, 45 pacientes (59%) tenían un IGRA inicial reactivo, de los cuales dos perdieron la reactividad durante el seguimiento. De 31 pacientes (41%) con IGRA basal no reactivo, 17 (55%) se volvieron reactivos y siete (23%) permanecieron sin cambios después de la vacunación de refuerzo.

Conclusiones. Las personas que viven con VIH con ≥ 500 células CD4+/ μL mostraron respuestas inmunes favorables a la vacunación de refuerzo contra covid-19 basada en ARNm. Un tiempo más largo (hasta 29 semanas) desde la segunda vacunación se asoció con respuestas serológicas más altas, mientras que la elección de la vacuna de ARNm o la vacunación concomitante contra la influenza no tuvo ningún impacto.

Herramientas útiles

Guía de práctica clínica para la desprescripción de analgésicos opioides: resumen de recomendaciones

(*Clinical practice guideline for deprescribing opioid analgesics: summary of recommendations*)

Aili V Langford, Christine CW Lin, Lisa Bero et al

Med J Aust, doi: 10.5694/mja2.52002

<https://www.mja.com.au/journal/2023/219/2/clinical-practice-guideline-deprescribing-opioid-analgesics-summary> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2023; 26 (4)

Tags: dejar de consumir opioides, recomendación para dejar de consumir opioides, guía de desprescripción

Introducción. Con frecuencia se emiten recetas de opioides a largo plazo para controlar el dolor. La reducción o interrupción de la dosis (desprescripción) puede ser un desafío, incluso cuando los posibles daños de continuar con el tratamiento superan sus beneficios. La guía de práctica clínica basada en evidencia para la desprescripción de analgésicos opioides contiene recomendaciones de desprescripción para los adultos a los que se recetan opioides para el dolor; y se escribió utilizando procesos robustos de desarrollo de guías y la metodología de Clasificación de Recomendaciones, Valoración, Desarrollo y Evaluación (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation o GRADE),

Recomendaciones principales: Se hacen once recomendaciones sobre cuándo, cómo y para quién se debe considerar la desprescripción de opioides, a la vez que se señala la necesidad de considerar los objetivos, valores y preferencias de cada persona.

Las recomendaciones pretenden lograr:

- que se establezca un plan de desprescripción cuando se inicia el tratamiento con opioides;
- que se inicie la desprescripción de opioides en las personas con dolor crónico no relacionado con el cáncer o con dolor crónico

que sobreviven al cáncer, cuando no hay una mejora general y clínicamente significativa en la función, la calidad de vida o el dolor, o no hay avances claros hacia alcanzar los objetivos terapéuticos acordados, o la persona está experimentando efectos adversos graves o intolerables relacionados con los opioides;

- la desprescripción gradual e individualizada, con seguimiento y revisión regulares;
- que se considere la desprescripción de opioides en las personas con alto riesgo de sufrir daños relacionados con los opioides;
- que se evite la desprescripción de opioides a personas que se acercan al final de su vida, a menos que esté clínicamente indicado;
- que se evite la desprescripción de opioides en las personas con un trastorno grave por consumo de opioides, e iniciar tratamiento basado en evidencia, como el tratamiento farmacológico del trastorno por consumo de opioides;
- el uso de coinervenciones basadas en evidencia para facilitar la desprescripción, incluyendo la atención interdisciplinaria, multidisciplinaria o multimodal.

Manejo del envenenamiento por acetaminofén/paracetamol en EE UU y Canadá: Una declaración consensuada

(*Management of Acetaminophen Poisoning in the US and Canada - A Consensus Statement*)

Richard C. Dart, MD, PhD; Michael E. Mullins, MD; Theresa Matoushek, PharmD; et al.

JAMA Netw Open, 8 de agosto de 2023

doi:10.1001/jamanetworkopen.2023.27739, <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2808062> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2023; 26 (4)

Tags: intoxicación medicamentosa, tratamiento de la intoxicación por acetaminofén, intoxicación por paracetamol

Puntos clave

Pregunta. ¿Cuál es el tratamiento adecuado de la intoxicación por paracetamol tras su ingestión aguda o repetida?

Hallazgos. Este estudio cualitativo utilizó una modificación de la técnica Delphi para llegar a un consenso de expertos y desarrollar una guía clínica explícita sobre la evaluación, manejo y tratamiento de la intoxicación por paracetamol.

Significado. Estas recomendaciones sirven para justificar la forma como actualmente se trata la intoxicación por paracetamol.

Resumen

Importancia. Ni en EE UU ni en Canadá se han publicado guías nacionales para el manejo de la intoxicación por paracetamol que estén dirigidas a los especialistas en información sobre intoxicaciones o servicios de emergencia, por lo que hay una variabilidad significativa en las formas como se manejan.

Objetivo. Desarrollar guías para el tratamiento de la intoxicación por paracetamol en EE UU y Canadá a través de un mecanismo para generar consenso.

Revisión de la evidencia. Cuatro asociaciones de toxicología clínica (los Centros de Toxicología de Estados Unidos, la Academia Estadounidense de Toxicología Clínica, el Colegio Estadounidense de Toxicología Médica y la Asociación Canadiense de Centros de Control de Envenenamiento) seleccionaron a los participantes (n = 21). El presidente del panel no tenía derecho a voto y utilizó un método Delphi modificado, el panel creó un marco de decisión y determinó el tratamiento clínico adecuado de los pacientes intoxicados con paracetamol. Una parte importante de este esfuerzo consistió en recabar las guías que se utilizaban en la mayoría de los centros toxicológicos, además se hizo una recopilación y revisión sistemática de la literatura médica. Los comentarios a la revisión del panel que realizaron las organizaciones externas se incorporaron en la versión final de la guía. El proyecto comenzó en marzo de 2021 y finalizó en marzo de 2023.

Resultados. La búsqueda identificó 84 guías y 278 publicaciones. El panel desarrolló pautas para que los servicios de urgencia manejaran la ingestión única o repetida de paracetamol. Además, el panel abordó aspectos como la formulación de liberación prolongada, la ingestión de alto riesgo, la coingestión con anticolinérgicos u opioides, la intoxicación en menores de 6 años, el embarazo, el peso superior a 100 kg y el uso de paracetamol por vía intravenosa. Las diferencias entre la guía y la práctica vigente en EE UU incluyen la definición de ingestión aguda, que se refiere a los casos que se presentan entre 4 y 24 horas después de iniciada la sobredosis. Se desarrolló una forma revisada del nomograma de Rumack-Matthew. El término ingestión masiva fue reemplazado por el término ingestión de alto riesgo y se resaltó en una línea específica de nomograma. Otras recomendaciones se relacionan con los criterios específicos para el tamizaje en el servicio de urgencias, la evaluación de laboratorio y los parámetros de monitoreo, la definición del papel de la descontaminación gastrointestinal, el manejo detallado del tratamiento con acetilcisteína, los efectos adversos asociados y los criterios para suspender el tratamiento con acetilcisteína, así como los criterios para consultar con un toxicólogo clínico. Finalmente, se abordaron consideraciones específicas de tratamiento, incluyendo la dosificación de acetilcisteína, la administración de fomepizol, y las consideraciones para la eliminación extracorpórea y la evaluación del trasplante.

Conclusiones y relevancia. Este estudio cualitativo resultó en una declaración consensuada que incluye recomendaciones consistentes con la evidencia existente, que se pueden utilizar en la educación y en la práctica médica, farmacéutica y de enfermería, con el objetivo de optimizar la atención de los pacientes intoxicados con paracetamol.

Innovación

Explicando el fracaso en el desarrollo de los medicamentos oncológicos

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2023; 26 (4)

Tags: problemas en la investigación con oncológicos, acceso a datos preclínicos, exceso de proyectos de investigación inútiles, ensayos clínicos fútiles, competencia por el mercado, CEI, nuevas funciones del CEI

Tito Fojo publicó una crítica [1] al artículo de Jentzsch et al [2] que resumimos a continuación. Jentzsch et al [2] describen un estudio transversal que pretendía aclarar las razones del fracaso y los gastos clínicos asociados al desarrollo fallido de 16 inhibidores del receptor del factor de crecimiento similar a la insulina-1 (IGF-1R) que se evaluaron en 183 ensayos clínicos. En estos ensayos se administró IGF-1R a más de 12.000 pacientes con diagnóstico de cáncer, a un coste estimado superior a los US\$1.600 millones. Este artículo refleja los problemas en el desarrollo de terapias contra el cáncer, y aunque su forma de estimar los costos es criticable, en este contexto una diferencia de unos pocos cientos de millones de dólares es, lamentablemente, irrelevante. Según Fojo lo importante es conocer las causas del

problema, tratar de evitar que vuelva a suceder y documentar sus consecuencias éticas.

El problema no es nuevo, dice Fojo, pero se ha acentuado desde que las grandes empresas farmacéuticas cedieron el descubrimiento de nuevos agentes terapéuticos a empresas biotecnológicas más pequeñas. El origen del fracaso suele estar en los experimentos que no son reproducibles, pero generan mucho interés. Esto hace que varias empresas de biotecnología, personas con acceso a los mismos datos y con experiencias superpuestas lleguen a conclusiones similares y comiencen a desarrollar terapias para ese objetivo. Las terapias novedosas y de más rápido desarrollo llegan primero a los pacientes, y en los primeros estudios no aportan resultados muy buenos, pero la esperanza es eterna y el énfasis se desplaza hacia criterios de valoración débiles, especialmente desde el punto de vista del beneficio clínico. Las grandes empresas farmacéuticas, ansiosas por ser las primeras en comercializar, toman algunas de las nuevas terapias y las desarrollan agresivamente. Pronto surgen

informes de que las terapias no funcionan como se esperaba, lo que debería interrumpir su desarrollo, pero ya se han invertido cientos de millones de dólares en el desarrollo de una docena o más de productos "yo también", y con el éxito a sólo unos cientos de millones de dólares de distancia, detenerse no es una opción.

Cada compañía biotecnológica o farmacéutica piensa que el siguiente agente es mejor que el de la competencia, pero todas aprovecharon datos y experiencias similares y, salvo raras excepciones, ninguna tendrá éxito. Los fracasos se acumulan rápidamente y, a medida que los recién llegados recurren a otros cánceres con diferentes perfiles histológicos, los fracasos se acumulan aún más rápidamente. Tras años de desarrollo, con miles de millones de dólares gastados en vano, la realidad comienza a imponerse y el desarrollo se ralentiza, como en el caso de los inhibidores mitóticos. La mayoría de los actores involucrados abandonan su empresa para irse a otra, y no aprenden ninguna lección. Luego, se repite lo mismo con el siguiente objetivo prometedor.

Según Fojo [1], en el fallido desarrollo de inhibidores del IGF-1R, se ignoraron las señales de advertencia observadas en el contexto de los medicamentos aprobados, incluyendo la solidez de los datos que los respaldan. Si bien los datos preclínicos de calidad son muy valiosos, desafortunadamente, abundan los datos malos o muy sesgados. También se suelen ignorar los precursores, especialmente de los competidores, que han fracasado. Dado que para prácticamente todos los objetivos para los que se han descubierto medicamentos exitosos, se han desarrollado y aprobado no uno, sino varios tratamientos (p. ej., inhibidores de CDK4/6, inhibidores de puntos de control, inhibidores de PARP, inhibidores de la tirosina quinasa [TKI] EGFR, inhibidores de NTRK y muchos otros), todos ellos realizados por personas capacitadas y con acceso a los mismos datos, la probabilidad de que se encuentre una terapia activa después de que la primera docena de terapias han fracasado es muy baja. Además, salvo en raras excepciones, la mayoría de las terapias son efectivas para una indicación primaria, en donde han tenido éxito, y alguna indicación adicional o algunas indicaciones adicionales donde su actividad es menos sólida. Es poco probable tener éxito buscando otros cánceres con perfiles histológicos diferentes y con menos datos de apoyo, y hacerlo suele ser un signo de desesperación.

La nueva píldora anticonceptiva combinada de drospirenona y estetrol (Nextstellis) no ha demostrado aportar ninguna ventaja (*No Proven Advantage for the New Combined Birth Control Pill Drospirenone and Estetrol [NEXTSTELLIS]*)
Worst Pills, Best Pills. Julio de 2023

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2023; 26 (4)

Tags: embarazos no deseados, progestina, riesgos de los anticonceptivos, producto no añade valor terapéutico, Loryna, Melamisa, Nikki, Yasmin, Yaz, tromboembolismo venoso, coágulos de sangre

Uno de los métodos anticonceptivos (que controlan la natalidad) que más se utiliza son las píldoras anticonceptivas orales combinadas. Estos medicamentos contienen dos tipos de hormonas: una progestina (que inhibe principalmente la ovulación) y un estrógeno (que equilibra el efecto que la

Para mejorar la situación, hay que exigir mejores datos preclínicos, reconocer que ningún fármaco funciona en todos los tumores y evitar iniciar ensayos sin o con biomarcadores deficientes. Además, lanzar grandes ensayos de fase 2 o 3 sin aprovechar las estrategias emergentes para guiar mejor las llamadas decisiones de "ir o no" es cada vez más incomprensible.

Desafortunadamente, fracasar en el desarrollo de medicamentos nuevos es frecuente, y los gastos incurridos pueden alcanzar entre US\$50.000 y US\$60.000 millones al año. Cuando se analizan fracasos empresariales de esta magnitud, es fácil encontrar problemas abordables entre las señales de advertencia que se ignoraron. Una de esas cuestiones abordables requerirá la ayuda de los comités de ética en investigación (CEI), que se supone que son los guardianes de los pacientes. Muchos de los ensayos incluidos en el estudio de Jentzsch et al [2] se aprobaron después de que un número creciente de pacientes se inscribieran en ensayos similares sin obtener ningún beneficio. Es hora de que los CEI consideren los repetidos fracasos de una clase terapéutica y tengan en cuenta esa información durante el proceso de aprobación, para impedir que se administre otro tratamiento "yo también" a docenas o cientos de pacientes que confían su bienestar a los CEI. Los CEI deben evitar operar en el vacío y aprobar estudios de terapias que fracasaron múltiples veces sin restricciones de inscripción.

También hay que abordar a las empresas farmacéuticas que hacen investigación encaminada al fracaso ignorando innumerables señales de advertencia, y luego atribuyen sus gastos al costo de hacer negocios y lo solucionan aumentando los precios. La sociedad necesita y se beneficia, a menudo en gran medida, de las grandes compañías farmacéuticas y puede aceptar pagar razonablemente por el éxito, pero no por los fracasos que claramente se debieron a malas decisiones y malos juicios. La sociedad debe dejar claro a las grandes empresas farmacéuticas que esos costes deben correr a cargo de ellas, no de nosotros.

Fuente Original

1. Tito Fojo. Journeys to Failure that Litter the Path to Developing New Cancer Therapeutics JAMA Netw Open. 2023;6(7):e2324949. doi:10.1001/jamanetworkopen.2023.24949 <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2807715>
2. Jentzsch V, Osipenko L, Scannell JW, Hickman JA. Costs and causes of oncology drug attrition with the example of insulin-like growth factor-1 receptor inhibitors. JAMA Netw Open. 2023;6(7):e2324977. doi:10.1001/jamanetworkopen.2023.24977

progestina tiene sobre el útero para proporcionar un patrón de sangrado aceptable y contribuye a la función anticonceptiva) [1].

En mayo de 2021, la FDA aprobó un nuevo anticonceptivo oral combinado de dosis fija para 28 días, llamado Nextstellis, que incluye una forma antigua de progestina (drospirenona) y una nueva forma de estrógeno (estetrol) [2, 3].

Los fabricantes de Nextstellis afirmaron que representa una "nueva era" en la anticoncepción y predijeron que se convertiría en el anticonceptivo de marca preferido entre los que están disponibles en el mercado [4]. Sin embargo, la escasa evidencia de los ensayos clínicos que se utilizaron para respaldar la aprobación de este medicamento no demuestra que aporte ninguna ventaja sobre los anticonceptivos orales combinados más antiguos y mejor estudiados. Por otro lado, es bien sabido que el componente de drospirenona de Nextstellis aumenta el riesgo de que se formen coágulos en la sangre, y este riesgo no se ha evaluado adecuadamente en las mujeres que utilizan Nextstellis [5]. Por lo tanto, el Grupo de Investigación en Salud de Public Citizen ha designado al Nextstellis como medicamento "No usar", lo que coincide con nuestra designación de otros anticonceptivos orales combinados que contienen drospirenona [6].

Poca evidencia sobre la eficacia de Nextstellis

Los fabricantes de Nextstellis afirmaron que su componente estrogénico (estetrol) —que es una nueva molécula que no había sido aprobada antes en EE UU [7]— tiene una acción selectiva en los tejidos implicados en la anticoncepción [8, 9]. Sin embargo, esta afirmación se basa en evidencias *in vitro* (de laboratorio) y no en grandes ensayos clínicos que compararan su uso con el del etinilestradiol —que es el componente estrogénico estándar en anticonceptivos hormonales más antiguos— en pacientes mujeres.

Desgraciadamente, la FDA no exige que los nuevos anticonceptivos se comparen directamente ("cara a cara") con los que ya se han aprobado, y se limita a aprobar estos medicamentos basándose en sus perfiles individuales de riesgo-beneficio [10]. De hecho, la agencia indica que su criterio para aprobar estos medicamentos es simplemente que sus beneficios superen los riesgos asociados al embarazo no deseado. Por lo tanto, la agencia aprobó Nextstellis basándose en un ensayo clínico abierto de un solo brazo (realizado en Norteamérica) en el que participaron 1.864 mujeres —la mayoría de las cuales tenían entre 16 y 35 años— que tomaron al menos una dosis de Nextstellis en el transcurso de un año. La FDA también tuvo en cuenta otras evidencias procedentes de un ensayo europeo de un año de duración y diseño similar, en el que participaron 1.553 mujeres. Basándose en el estudio de Norteamérica, el número de embarazos no deseados (lo que se denomina índice de Pearl) fue de aproximadamente dos por cada 100 usuarias [11]. Sin embargo, solo el 47% de las participantes en este ensayo lo completaron [12]. La FDA concluyó que el índice de Pearl para el Nextstellis es equivalente al de los ensayos clínicos de otros anticonceptivos hormonales combinados. Sin embargo, estas comparaciones indirectas son problemáticas.

Riesgos de la drospirenona

Nextstellis contiene una progestina de cuarta generación llamada drospirenona. La drospirenona es similar a la espironolactona (Aldactone) —un diurético ahorrador de potasio ("píldora de agua"), que se utiliza para tratar la hipertensión— y puede hacer que el organismo retenga potasio. Otras píldoras anticonceptivas combinadas que se comercializan en EE UU desde 2001, y que también contienen drospirenona —además de etinilestradiol—, son Loryna, Melamisa, Nikki, Yasmin, Yaz y muchas otras. Estas píldoras más antiguas que contienen drospirenona se han relacionado con un mayor riesgo de tromboembolismo venoso

(una enfermedad por la que se forman coágulos de sangre en las venas). Por ejemplo, el etiquetado/ficha técnica de Yasmin advierte que "los estudios que compararon el riesgo de [tromboembolismo venoso] informaron que el riesgo oscilaba entre un aumento nulo y un aumento triplicado" [13].

De hecho, al evaluar el Nextstellis, los científicos de la FDA indicaron que, en EE UU, la experiencia en torno al riesgo de tromboembolismo venoso, que se ha detectado en estudios epidemiológicos observacionales, "abarca los últimos 50 años". También reconocieron que estos estudios muestran que los anticonceptivos orales combinados que contienen drospirenona (además de etinilestradiol) se han asociado a un posible aumento del riesgo de tromboembolismo venoso, en comparación con los anticonceptivos orales combinados de segunda generación, que contienen otras progestinas (levonorgestrel y norgestrel) [14].

Además, la escasa evidencia recopilada antes de comercializar Nextstellis muestra que dos mujeres que utilizaron este fármaco desarrollaron coágulos en la sangre [15]. Desgraciadamente, no hay evidencia epidemiológica que se pueda utilizar para determinar el riesgo de tromboembolismo en la población general de mujeres que se espera que utilicen esta nueva píldora. No obstante, la FDA determinó que el perfil de seguridad de Nextstellis era aceptable y similar al de otros anticonceptivos orales combinados que contienen drospirenona.

Es más, la agencia exigió a Mayne Pharma, el principal fabricante de Nextstellis, que llevara a cabo un estudio postcomercialización utilizando historias clínicas electrónicas, o un estudio observacional de cohortes con recopilación de datos primarios, para determinar los riesgos de tromboembolismo venoso mortal y no mortal, y de tromboembolismo arterial, en las usuarias de este fármaco [16]. La FDA también exigió al fabricante del fármaco que comparara a estas usuarias, con las de los anticonceptivos orales combinados más antiguos con y sin drospirenona. Sin embargo, no se espera que la presentación de esta evidencia y el informe final estén disponibles hasta junio de 2027. Del mismo modo, la EMA también está exigiendo un estudio postcomercialización para que se evalúe el riesgo de coágulos en la sangre derivados del uso de Nextstellis [17].

Otros posibles riesgos graves asociados al componente de drospirenona de Nextstellis son la hipertensión (presión arterial alta) y la hiperpotasemia (niveles elevados de potasio en la sangre) [18]. Este último riesgo puede provocar palpitaciones cardíacas (sensación de que el corazón se acelera o se agita), arritmias, dificultad para respirar, dolor intenso en el pecho, náuseas, vómitos, debilidad muscular y entumecimiento en las extremidades. En los dos ensayos clínicos con Nextstellis, siete pacientes desarrollaron hiperpotasemia y uno de ellos interrumpió el tratamiento debido a este efecto adverso.

Qué hacer

Si está pensando en utilizar píldoras anticonceptivas orales combinadas, debe evitar el Nextstellis. Del mismo modo, debe evitar el uso de otros anticonceptivos orales combinados que contengan drospirenona o la progestina de tercera generación llamada desogestrel. En particular, en 2007 solicitamos, sin éxito, a la FDA que prohibiera los anticonceptivos orales que contuvieran desogestrel, porque duplican el riesgo de formar coágulos en la sangre sin ofrecer ninguna ventaja terapéutica

comprobada [19].

En su lugar, puede considerar las píldoras anticonceptivas combinadas que contengan progestinas de segunda generación (levonorgestrel o noretisterona), además de dosis bajas de etinilestradiol [20]. Aunque el uso de cualquier tipo de anticonceptivo oral combinado conlleva un mayor riesgo de formar coágulos sanguíneos, dicho riesgo es menor con estas píldoras.

No suspenda la toma de sus píldoras anticonceptivas de forma abrupta; si necesita cambiar a una píldora anticonceptiva diferente, siga las instrucciones de su médico para minimizar el riesgo de que la píldora falle.

Si tiene más de 35 años o utiliza productos que contengan nicotina, no debe tomar píldoras anticonceptivas, ya que estos factores aumentan el riesgo de sufrir episodios cardiovasculares graves [21]. Tampoco debe tomar anticonceptivos orales si toma algún medicamento contra la hepatitis C que contenga ombitasvir, paritaprevir y ritonavir (Viekira Pak, Viekira XR), o si padece alguna de las siguientes enfermedades: antecedentes de coágulos sanguíneos, angina de pecho (dolor en el pecho), infarto o derrame cerebral

- ictericia (coloración amarillenta de la piel o del blanco de los ojos) o tumor hepático
- sospecha o conocimiento de cáncer de mama o de endometrio
- sangrado vaginal inexplicable

Las mujeres que toman cualquier tipo de anticonceptivo oral deben saber que estos no protegen contra la infección por VIH (SIDA) u otras enfermedades de transmisión sexual.

Notifique todos los efectos adversos graves relacionados con el uso de Nextstellis, u otros medicamentos, al programa de notificación de efectos adversos MedWatch de la FDA, visitando <http://www.fda.gov/MedWatch> o llamando al 800-FDA-1088.

Referencias

1. European Medicines Agency. Assessment report for drospirenone/estrol (DROVELIS). March 25, 2021. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/drovelis-epar-public-assessment-report_en.pdf. Accessed May 8, 2023.
2. Food and Drug Administration. Approval letter for drospirenone and estrol (NEXTSTELLIS). April 15, 2021. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/applletter/2021/214154Orig1s000ltr.pdf. Accessed May 8, 2023.
3. Mayne Pharma. Label: drospirenone and estrol (NEXTSTELLIS). April 2022. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/214154s002lbl.pdf. Accessed May 8, 2023.
4. Mayne Pharma and Mithra Pharmaceuticals. Joint press release. ESTELLE contraceptive now available in the United States. June 21, 2021. <https://www.mithra.com/wp-content/uploads/2021/06/2021-06-21-NEXTSTELLIS-launch-announcement-EN.pdf>. Accessed May 8, 2023.
5. Food and Drug Administration. FDA drug safety communication: Updated information about the risk of blood clots in women taking birth control pills containing drospirenone. April 10, 2012. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-updated-information-about-risk-blood-clots-women-taking-birth-control>. Accessed May 8, 2023.
6. Oral contraceptives containing drospirenone - increased risk of blood clots. *Worst Pills, Best Pills News*. May 2011. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/743>. Accessed May 8, 2023.
7. Food and Drug Administration. Multi-disciplinary review and evaluation of drospirenone and estrol (NEXTSTELLIS). NDA 214154. April 15, 2021. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2021/214154Orig1s000MultidisciplineR.pdf. Accessed May 8, 2023.
8. Mayne Pharma and Mithra Pharmaceuticals. Joint press release. ESTELLE contraceptive now available in the United States. June 21, 2021. <https://www.mithra.com/wp-content/uploads/2021/06/2021-06-21-NEXTSTELLIS-launch-announcement-EN.pdf>. Accessed May 8, 2023.
9. Food and Drug Administration. Multi-disciplinary review and evaluation of drospirenone and estrol (NEXTSTELLIS). NDA 214154. April 15, 2021. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2021/214154Orig1s000MultidisciplineR.pdf. Accessed May 8, 2023.
10. *Ibid.*
11. Mayne Pharma. Label: drospirenone and estrol (NEXTSTELLIS). April 2022. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/214154s002lbl.pdf. Accessed May 8, 2023.
12. Food and Drug Administration. Multi-disciplinary review and evaluation of drospirenone and estrol (NEXTSTELLIS). NDA 214154. April 15, 2021. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2021/214154Orig1s000MultidisciplineR.pdf. Accessed May 8, 2023.
13. Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc. Label: drospirenone and ethinyl estradiol (YASMIN). April 2022. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/021098s030lbl.pdf. Accessed May 8, 2023.
14. Food and Drug Administration. Multi-disciplinary review and evaluation of drospirenone and estrol (NEXTSTELLIS). NDA 214154. April 15, 2021. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2021/214154Orig1s000MultidisciplineR.pdf. Accessed May 8, 2023.
15. *Ibid.*
16. Food and Drug Administration. Approval letter for drospirenone and estrol (NEXTSTELLIS). April 15, 2021. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/applletter/2021/214154Orig1s000ltr.pdf. Accessed May 8, 2023.
17. European Medicines agency. Section VI: Summary of risk management plan for DROVELIS. 2021. https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/drovelis-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf. Accessed May 8, 2023.
18. Mayne Pharma. Label: drospirenone and estrol (NEXTSTELLIS). April 2022. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/214154s002lbl.pdf. Accessed May 8, 2023.
19. Public Citizen. Petition to the FDA to ban third generation oral contraceptives containing desogestrel due to increased risk of venous thrombosis. February 6, 2007. <https://www.citizen.org/wp-content/uploads/migration/1799.pdf>. Accessed May 8, 2023.
20. Oral contraceptives containing drospirenone - increased risk of blood clots. *Worst Pills, Best Pills News*. May 2011. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/743>. Accessed May 8, 2023.
21. Glenmark Pharmaceuticals. Label: norethindrone and ethinyl Estradiol (BRIELLYN). May 2022. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?etid=c0e2c5b4-70ac-4b41-aa71-00e506dbb72f&type=display>. Accessed May 8, 2023.

Avacopan (Tavneos) para algunos tipos de poliangeítis

Rev Prescrire 2023; 32 (251): 206-207

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2023; 26 (4)*

Tags: corticosteroides, inmunosupresor, toxicidad hepática, granulomatosis con poliangeítis o poliangeítis microscópica, rituximab, ciclofosfamida

Puede ser de ayuda

En un único ensayo clínico comparativo, el principal beneficio del *avacopan* fue la reducción del uso de corticosteroides para inducir la remisión, lo que puede ser útil para algunos pacientes. Sin embargo, no se demostró aportar beneficios en el tratamiento de mantenimiento, dado que la comparación fue inadecuada. En 2023, el perfil de efectos adversos del *avacopan* es mucho menos conocido que el de los corticosteroides. Los efectos adversos del *avacopan* parecen ser los que son comunes a todos los inmunosupresores, además de los trastornos hepáticos.

TAVNEOS - *avacopan* en cápsulas duras

• **10 mg** de *avacopan* por cápsula

Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma

■ **Inmunosupresor; antagonista del receptor 1 de C5a del complemento (C5aR1)**

■ **Indicación:** “*pacientes adultos con granulomatosis con poliangeítis o poliangeítis microscópica, graves o activas, en combinación con rituximab o ciclofosfamida. [procedimiento centralizado UE – medicamento huérfano]*”

■ **Dosis:** 3 cápsulas por la mañana y por la noche, con las comidas. El RCP no especifica la duración del tratamiento ni como suspenderlo, pero indica que la experiencia se limita “*a 52 semanas de exposición seguidas de 8 semanas de observación*”.

La granulomatosis con poliangeítis (antes llamada granulomatosis de Wegener) y la poliangeítis microscópica son vasculitis necrosantes que pueden tener diferentes consecuencias, que van desde la forma limitada con síntomas leves a la forma que afecta varios órganos y pone en riesgo la vida. Las manifestaciones más frecuentes son la glomerulonefritis y los trastornos respiratorios.

El objetivo del tratamiento es inducir la remisión con la combinación de un corticoesteroide y un inmunosupresor, como el *rituximab* o la *ciclofosfamida*. La dosis inicial del corticoesteroide se reduce gradualmente hasta que se interrumpe. Una vez que se logra la remisión, es útil administrar un inmunosupresor —por lo general *rituximab* o *azatioprina*— a largo plazo para prevenir las recaídas. Para este problema, el *rituximab* pareció ser más eficaz que la *azatioprina* en dos ensayos clínicos (aunque los resultados de uno de estos estudios solo están disponibles en el resumen de una conferencia) [1-5].

El *avacopan* es un antagonista del receptor R1 de la proteína C5a del complemento (C5aR1). A pesar de que C5a no participa en la función del complemento, sí está relacionada con la inflamación, sobre todo en la activación, migración y adhesión de los neutrófilos. El *avacopan* actúa como un inmunosupresor. Ha sido autorizado en la UE para tratar la granulomatosis con poliangeítis o poliangeítis microscópica, como adyuvante de la *ciclofosfamida* o el *rituximab* [4,6].

Según un único ensayo clínico, es tan eficaz como los corticoesteroides para inducir la remisión. Los datos principales de las evaluaciones clínicas del *avacopan* para tratar la granulomatosis con poliangeítis y poliangeítis microscópica se obtuvieron de un ensayo clínico aleatorizado de doble ciego que incluyó a 331 pacientes recientemente diagnosticados (aproximadamente un 69% de los pacientes) o en recaída. Durante el estudio, los pacientes recibieron *ciclofosfamida* (durante 13 o 14 semanas) como tratamiento de inducción, seguido de *azatioprina* como tratamiento de mantenimiento, o *rituximab* (durante 4 semanas) sin tratamiento de mantenimiento. Además de estos tratamientos, se aleatorizó a los pacientes para que recibieran *avacopan* durante 52 semanas o *prednisona* (con una dosis inicial de 30 mg a 60 mg por día, dependiendo del peso corporal, que se redujo gradualmente durante un período de 20 semanas). El inmunosupresor que recibieron durante la fase de inducción fue uno de los factores que se tuvieron en cuenta durante la aleatorización [3,4].

Si la vasculitis empeoraba u ocurría una recaída durante el ensayo clínico, los pacientes podían usar un corticoesteroide como tratamiento de rescate (además del que recibían los pacientes en el grupo *prednisona*) [3,4].

La falta de un tratamiento de mantenimiento en el 65% de los pacientes en el grupo control que recibieron *rituximab* sugiere un infratratamiento, que pudo haber sesgado la comparación al sobreestimar la eficacia del *avacopan* [3,4].

Alrededor del 70% de los pacientes en cada grupo estaba en remisión tras 26 semanas de tratamiento. Después de las 52 semanas, aproximadamente un 66% de los pacientes en el grupo *avacopan* seguía en remisión, frente al 55% en el grupo *prednisona* ($p=0,0066$). Esta diferencia fue estadísticamente significativa en el subgrupo de pacientes que habían recibido *rituximab* y que probablemente habían sido infratratados, pero no en los que habían recibido *ciclofosfamida* seguida de *azatioprina* [3,4].

Durante las primeras 26 semanas, la dosis acumulada promedio de corticoesteroide por paciente, incluyendo cualquier tratamiento de rescate, fue inferior en el grupo *avacopan* que en el grupo *prednisona*: 1073 mg frente a 3193 mg [2,4].

Efectos adversos comunes a todos los inmunosupresores, trastornos hepáticos y reacciones de hipersensibilidad. El *avacopan* expone a los pacientes al riesgo de efectos adversos que son habituales con todos los inmunosupresores, incluyendo infecciones y cáncer [7]. En el ensayo clínico descrito arriba, alrededor del 43% de los pacientes en cada grupo experimentó eventos adversos graves. Los eventos adversos —notificados con más frecuencia en el grupo *avacopan* que en el grupo *prednisona*— fueron principalmente: trastornos hepato biliares en el 6% de los pacientes frente al 1,8% (como la hepatitis colestática), algunos de los cuales fueron graves (3,6% frente al 0,6%); angioedema (2 casos frente a 0); y elevación de la creatinfosfoquinasa (3,6% frente al 0,6%) [2]. Los eventos adversos informados con más frecuencia en el grupo *prednisona*

incluyeron: infecciones (76% frente al 68% en el grupo *avacopan*), trastornos cutáneos (52% frente al 44%), trastornos psiquiátricos (27% frente al 19%) y trastornos endocrinos (13% frente al 3%) [4].

Dado que el *avacopan* es un sustrato de la isoenzima CYP3A4 del citocromo P450, se pueden prever numerosas interacciones con los inhibidores o los inductores de esta isoenzima [4].

Revisión de la literatura hasta el 9 de marzo de 2023

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

1. Prescrire Editorial Staff “Rituximab and severe polyangiitis. An option for patients informed of the uncertainties” *Prescrire Int* 2015; **24** (161): 145-148.
2. US FDA - CDER “Application number 214487Orig1s000. Multi-discipline review” 7 October 2021: 751 pages.
3. HAS - Commission de la Transparence “Avis-Tavneos” 21 September 2022: 34 pages.
4. EMA - CHMP “Public assessment report for Tavneos. EMEA/H/C/005523/0000” 11 November 2021: 108 pages.
5. Smith R et al. “OP0026. A randomized, controlled trial of rituximab versus azathioprine after induction of remission with rituximab for patients with ANCA associated vasculitis and relapsing disease” *Ann Rheum Dis* 2020: 2 pages.
6. Liszewski MK et al. “Complement pathways” UpToDate. www.uptodate.com accessed 16 March 2023: 6 pages.
7. Prescrire Rédaction “Fiche E10c. Immunodépresseurs médicamenteuses” *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2023.

Cemiplimab (Libtayo) para tratar las recaídas en algunos carcinomas basocelulares

Rev Prescrire 2023; 32 (251): 207

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2023; 26 (4)

Tags: Inmunoestimulante, inhibidor de los puntos de control inmunitario (PD-1), carcinoma basocelular metastásico, vismodegib, sonidegib

Nada nuevo

Un ensayo clínico —que no fue comparativo y, por tanto, no se diseñó para demostrar un avance clínico— mostró una “respuesta” tumoral (rara vez completa) en aproximadamente un tercio de los pacientes, con eventos adversos graves en un número similar de pacientes.

LIBTAYO - *cemiplimab* en concentrado para preparar una solución para infusión intravenosa

Regeneron

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

■ **Nueva indicación:** como monoterapia para “*pacientes adultos con carcinoma basocelular localmente avanzado o metastásico que ha progresado o que no toleran el tratamiento con un inhibidor de la vía de hedgehog*”. [procedimiento centralizado UE]

Los carcinomas basocelulares son cánceres de piel que generalmente se localizan en la cabeza y rara vez son metastásicos. Casi siempre se curan con una cirugía, pero el riesgo de una recaída justifica el uso de protectores solares y de controles a largo plazo. En algunos casos raros, la cirugía parece presentar un riesgo excesivo de desfiguración, y la radioterapia no es factible [1-3].

En estas situaciones, a falta de una alternativa mejor, se suele ofrecer un antineoplásico de la clase de los inhibidores de la vía de hedgehog, como el *vismodegib* o el *sonidegib*, a pesar de su incierto balance riesgo-beneficio. Cuando estos medicamentos no son eficaces, o cuando los efectos adversos son demasiado graves, parece preferible optar por un tratamiento sintomático en lugar de un citotóxico, que en estos casos es más dañino que beneficioso [2].

El *cemiplimab* es un anticuerpo inmunoestimulante anti PD-1 que ya estaba autorizado en la UE para tratar algunos carcinomas de células escamosas (otro tipo de cáncer de piel) y algunos cánceres de pulmón no microcíticos, a pesar de que no se ha demostrado que represente un avance terapéutico para estos problemas. Ahora también se lo autorizó para tratar el carcinoma basocelular localmente avanzado o metastásico después del fracaso de tratamientos anteriores con *vismodegib* o *sonidegib* (a) [4,5].

Esta autorización se basa principalmente en un ensayo clínico no comparativo, por lo que no es apropiado para demostrar un posible avance terapéutico. Incluyó a 138 pacientes de 38 a 90 años: todos habían sido tratados, sin éxito, con *vismodegib*, *sonidegib* o ambos sucesivamente. El análisis que se hizo después de una mediana de seguimiento de 15 meses mostró una “respuesta” tumoral, frecuentemente incompleta, en alrededor del 30% de los pacientes. Cuando se hizo este análisis, la mayoría de los pacientes seguían con vida y no se había podido establecer la mediana de la supervivencia. La mediana de la supervivencia libre de progresión se estimó en 8 meses para el cáncer metastásico y en 19 meses para el cáncer localmente avanzado [2,5]. No se informaron datos sobre la calidad de vida en el informe europeo de evaluación que se ha hecho público [5].

Aproximadamente un tercio de los pacientes padecieron un evento adverso grave, y el 14% interrumpió el tratamiento debido a un evento adverso, combinando todos los grados de gravedad [2,5]. Este ensayo clínico no comparativo no aportó ningún dato nuevo sobre el molesto perfil de efectos adversos del *cemiplimab* [5].

Notas

a- El *cemiplimab* también se autorizó para tratar algunos cánceres cervicales en recaída o metastásicos. Lo analizaremos en un próximo número (ref. 6).

Revisión de la literatura hasta el 6 de marzo de 2023

En respuesta a nuestra solicitud de información, Sanofi-Aventis, la empresa que representa a Regeneron en Francia, no nos proveyó documentación sobre su producto.

1. Prescrire Rédaction “Carcinome basocellulaire” Premiers Choix Prescrire, updated January 2020: 6 pages.
2. HAS - Commission de la Transparence “Avis-Libtayo” 14 September 2022: 20 pages.
3. Prescrire Editorial Staff “Sonidegib and extensive basal cell carcinoma. A vismodegib me-too” *Prescrire Int* 2017; **26** (178): 14-15.
4. Prescrire Editorial Staff “Cemiplimab (Libtayo®) as first-line monotherapy for certain lung cancers” *Prescrire Int* 2023; **32** (245): 42.
5. EMA - CHMP “Public assessment report for Libtayo. EMEA/H/C/004844/II/0012” 20 May 2021: 118 pages.
6. European Commission “SmPC-Libtayo” 18 November 2022.

Daridorexant (Quviviq) para tratar el insomnio

Rev Prescrire 2023; 32 (249): 173-177

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2023; 26 (4)

Tags: somnífero, antagonista de los receptores de las orexinas A y B, hipocretinas, narcolepsia, cefalea, somnolencia, fatiga

Nada nuevo

La evaluación no se diseñó para demostrar que representa un avance terapéutico

La evaluación clínica del *daridorexant* en pacientes con insomnio crónico no se diseñó para demostrar que representa un posible avance en comparación con otros inductores del sueño que ya están disponibles. A pesar de que su mecanismo de acción es diferente, no existen pruebas de que represente un avance clínico real para los pacientes. El seguimiento es demasiado corto para determinar sus efectos adversos con exactitud. En la práctica, a comienzos de 2023, la evaluación del *daridorexant* no ha sido tan completa como para arriesgarse a exponer a los pacientes a este medicamento fuera del contexto de un ensayo clínico. Cuando se considere una estrategia farmacológica, es más prudente seguir usando otros somníferos que ya están disponibles, a pesar de sus limitaciones, debido a que se han usado durante más tiempo.

QUVIVIQ - *daridorexant* en comprimidos

• **25 mg o 50 mg** de *daridorexant* por comprimido

Idorsia Pharmaceuticals

■ **Somnífero; antagonista de los receptores de las orexinas A y B**

■ **Indicación:** adultos con “*insomnio caracterizado por la presencia de síntomas durante al menos tres meses y con un impacto considerablemente en las actividades diurnas*”.

[procedimiento centralizado UE]

■ **Dosis:** 25 mg o 50 mg una vez al día, 30 minutos antes de dormir. “*La duración del tratamiento debe ser lo más corta posible*”.

Comparar antes de decidir

Breve resumen sobre el insomnio en adultos

Los pacientes que refieren insomnio describen que tiene un impacto en sus actividades diarias debido a la fatiga, la falta de energía, los problemas de concentración y de memoria, o las alteraciones del estado de ánimo, como la irritabilidad [1,2]. Cuando los problemas del sueño han estado ocurriendo al menos tres veces por semana durante tres meses o más, se considera que el insomnio es “crónico” [3,4].

Primero se adopta una estrategia no farmacológica. Entre las primeras cosas que hay que hacer para ayudar al paciente con insomnio problemático es identificar los factores o la causa médica (problemas psiquiátricos u otros) que puedan estar

ocasionando este problema [1,2]. Algunas medidas que pueden ayudar a reestablecer un descanso de buena calidad incluyen: no recuperar el sueño durante el día, incluso si se ha dormido poco durante la noche; evitar el uso de estimulantes; limitar el consumo de alcohol; elegir comidas livianas antes de acostarse; y generar en la habitación un ambiente que facilite el sueño. Hacer ejercicio físico durante el día ayuda a mejorar el sueño, pero se deberían evitar las actividades vigorosas unas horas antes de irse a la cama [1].

La terapia cognitivo-conductual es una opción de primera línea para tratar el insomnio crónico, pero a veces es difícil acceder a ella [1].

Algunos medicamentos de uso temporal. Cuando no se puede acceder a la terapia cognitivo-conductual o no es suficientemente eficaz, algunos medicamentos, como las benzodiazepinas, son una opción, pero su uso se debería limitar a un plazo lo más corto posible, debido a sus efectos adversos [1,3]. La eficacia de las benzodiazepinas —u otros medicamentos de esa clase— disminuye tras menos de dos semanas de uso diario [1]. Estos medicamentos acarrear principalmente un riesgo de somnolencia, sonambulismo, automatismo del sueño, problemas de memoria y de concentración, trastornos cognitivos, confusión, caídas, dependencia y síntomas de abstinencia [1,2].

¿Qué hay de nuevo?

Un antagonista de los receptores de la orexina

El *daridorexant* es un antagonista de los receptores de las orexinas A y B (hipocretinas 1 y 2): son neuropéptidos que participan en el mantenimiento del estado de vigilia [3]. Se bloquea la acción de las orexinas para reducir el estado de vigilia [4].

La ausencia total de orexinas se asocia a la narcolepsia, una enfermedad rara que se caracteriza por una somnolencia diurna excesiva, ataques de sueño, alucinaciones, parálisis del sueño al dormirse o al despertarse, cataplejía, pesadillas y, a menudo, perturbaciones del sueño [5].

En la UE, se ha otorgado el permiso de comercialización al *daridorexant* para tratar a adultos con insomnio crónico que afecta sus actividades diarias [6]. Es el primer representante de este grupo farmacológico que se autoriza en la UE [3]. Hay otros dos antagonistas de los receptores de la orexina que ya están autorizados para tratar el insomnio en varios países, incluyendo Canadá, EE UU y Japón: el *suvorexant*, desde 2014, y el *lomborexant*, desde 2019 [3].

El *daridorexant* ¿mejora la calidad de sueño percibida por los pacientes con insomnio crónico, sobre todo en comparación con otros inductores del sueño? ¿Reduce el impacto de las alteraciones del sueño sobre las actividades diarias? ¿Y cuáles son sus efectos adversos?

¿Es eficaz?

Comparación con un placebo

No se ha evaluado al *daridorexant* en ensayos clínicos diseñados para compararlo con otros somníferos. Su evaluación clínica se basó en dos ensayos clínicos aleatorizados, de doble ciego y controlados con placebo que duraron tres meses y aplicaron metodologías idénticas [3,4,7]. Un estudio de búsqueda de dosis, que duró 29 días y lo comparó con un placebo, también incluyó a un grupo de pacientes que recibían *zolpidem* (un fármaco relacionado con las benzodiazepinas), pero no se diseñó para comparar los efectos de ambos fármacos [3].

Dos ensayos clínicos con pacientes muy seleccionados. Los dos ensayos clínicos controlados con placebo incluyeron a 930 y 924 adultos, respectivamente, y tuvieron una duración de 12 semanas [3]. La dosis de 50 mg se evaluó únicamente en uno de estos dos estudios [3].

En estos ensayos clínicos, se excluyó a pacientes con trastornos psiquiátricos agudos o inestables, pensamientos suicidas, trastornos conductuales o trastornos del sueño que no fueran insomnio, y a quienes tomaban psicotrópicos o consumían grandes cantidades de alcohol, café o drogas de uso recreativo, incluyendo el tabaco [3,4]. En el momento de inscribirse, la edad promedio de los pacientes era de 56 años, y el 39% eran mayores de 65 años. La mayoría padecía insomnio crónico moderado (el 58% de los pacientes) o grave (el 30%) [3,6]. Alrededor del 6% de los pacientes tenía un trastorno de la salud mental, generalmente depresión [3]. Los informes de estos ensayos clínicos no proporcionaron detalles sobre tratamientos que se hayan estudiado previamente para tratar el insomnio, ni aportaron datos sobre su eficacia [3,4,7].

Se permitió seguir con la terapia cognitivo-conductual si el participante la había comenzado al menos un mes antes de ser inscrito y se continuó durante todo el ensayo clínico [3]. No se especificó el número de pacientes que recibieron este tipo de terapia.

Según los pacientes, de 15 a 20 minutos más de sueño, en promedio, que con el placebo. Al comienzo del ensayo clínico, los pacientes estimaron que conciliar el sueño les tomaba un promedio de 1 hora y que permanecían dormidos durante 5 horas y 10 minutos [3]. Después de tres meses de tratamiento, el tiempo que los pacientes estimaban que les tomaba conciliar el sueño se redujo en 18 minutos, en promedio, en el grupo *daridorexant* de 50 mg, frente a 22 minutos en los grupos *daridorexant* de 25 mg y 14 minutos en los grupos placebo, es decir que, en promedio, hubo una mejoría de 4 a 8 minutos en comparación con el placebo ($p < 0,001$). La duración total del sueño que notificaron los pacientes aumentó, en promedio, en 58 minutos, 52 minutos y 38 minutos, respectivamente, es decir, una mejoría promedio de 14 a 20 minutos en comparación con el placebo ($p < 0,001$) [3].

No se demostró eficacia en la percepción de la calidad de sueño. Entre los grupos, no hubo diferencias clínicamente significativas en la media de los cambios en las escalas de puntuación que tomaron en cuenta la somnolencia diurna, el estado de ánimo, el estado de alerta, la calidad y “profundidad” del sueño, según lo informado por los pacientes [3,4,7].

Según una escala de puntuación designada para evaluar la gravedad del insomnio (en una escala de 0 a 28, que toma en cuenta los síntomas que informan los pacientes durante el día y la noche), la proporción de pacientes sin insomnio (una puntuación inferior a 10) después de tres meses de tratamiento fue de alrededor de un 35% en los grupos *daridorexant*, frente al 24% en los grupos placebo (no se proporcionó el análisis estadístico) [3,4,7].

El protocolo no incluyó un análisis de los resultados obtenidos en pacientes con insomnio crónico grave, así que no se realizó [3,4,7].

Los datos obtenidos después de un año de tratamiento en 550 pacientes que habían participado en los dos ensayos clínicos sugieren que el efecto del *daridorexant* se mantiene [3].

¿Cuáles son sus daños?

Efectos adversos similares a la narcolepsia que exigen mayor clarificación

Se puede esperar que los efectos adversos del *daridorexant* sean similares a los que se asocian a otros antagonistas de los receptores de la orexina que ya están autorizados en otros países. Se trata en particular de trastornos similares a la narcolepsia, como aumento de la necesidad de dormir, ataques incontrolables de sueño, cataplejía, parálisis del sueño, alucinaciones al empezar a dormirse y al despertar, y sonambulismo con conductas complejas durante el sueño (como conducir o comer estando dormido, etc.) [3,8]. Además, con el *suvorexant* se han informado casos de aumento del colesterol en sangre dependiente de la dosis [4].

Durante los dos ensayos clínicos controlados con placebo, se informó al menos un evento adverso en alrededor de un 40% de los pacientes en los grupos *daridorexant*, frente al 36% en los grupos placebo [3,4].

Cefalea, somnolencia, mareos, fatiga. Los eventos adversos neurológicos informados con más frecuencia fueron los siguientes: cefalea (en el 6,8% de los pacientes en el grupo *daridorexant* de 50 mg, frente al 5,7% en los grupos de 25 mg y al 4,2% en los grupos placebo); somnolencia y fatiga (4,5% frente al 7% y al 3%, respectivamente); y mareos (2,9% frente al 2,4% y al 1,6%) [4]. La mayoría de estos eventos se consideraron leves o moderados [3,7].

La información completa para la prescripción que está disponible en EE UU especifica que, después de menos de una noche completa de sueño, el riesgo de somnolencia diurna aumenta [8]. También especifica que la somnolencia causada por el *daridorexant* crea un riesgo de caídas, particularmente en adultos mayores [3,8].

¿Efectos adversos similares a la narcolepsia? En todos los ensayos clínicos, se informaron eventos similares a la

narcolepsia, como “somnolencia diurna excesiva”, en el 0,8% de los pacientes en los grupos *daridorexant*, frente al 0,3% en los grupos placebo [3]. En los dos ensayos clínicos principales, se registraron 15 eventos de este tipo en los 618 pacientes de los grupos *daridorexant* de 25 mg, frente a 2 en los 308 pacientes en el grupo de 50 mg y 1 en los 615 pacientes en los grupos placebo [3]. Una paciente describió varios episodios en los que, durante el día, se quedó dormida súbitamente durante algunos minutos: esto sucedió mientras continuaba tomando 25 mg de *daridorexant* al día después del ensayo clínico [4].

Siete pacientes —todos en los grupos *daridorexant*— padecieron parálisis del sueño o alucinaciones. En particular, un paciente tuvo tres episodios repetidos de parálisis del sueño, que ocurrieron en días diferentes, y otro paciente tuvo tres episodios de sueños anormales [3]. No se informaron casos de sonambulismo u otras conductas complejas durante el sueño en los grupos *daridorexant* [4].

En los estudios de farmacología clínica, ocurrieron seis casos de debilidad muscular con dosis más altas a las autorizadas (75 mg y 200 mg), así como un caso de cataplejía con una dosis de 200 mg [3]. No se informaron casos de cataplejía durante los dos ensayos clínicos controlados con placebo [3,4].

¿Depresión? En los dos ensayos clínicos principales, se informaron trastornos posiblemente relacionados con un estado depresivo en el 1,3% de los pacientes en el grupo *daridorexant* de 50 mg, frente al 1,6% en los grupos de 25 mg y al 0,5% en los grupos placebo [4]. Se registraron cuatro eventos en la categoría “suicidio/autolesiones”, sin diferencias entre los grupos [3].

Ejercer precaución con las actividades que exigen estar alerta. Un estudio —que incluyó a 60 participantes que no padecían insomnio— usó un simulador para evaluar el desempeño al conducir en una autopista la mañana después de haber tomado el medicamento [6,8]. En este estudio de doble ciego, hubo cuatro períodos consecutivos de cinco días de tratamiento en un orden que se eligió aleatoriamente para cada paciente: *daridorexant* en una dosis de 100 mg (más alta que la recomendada en el permiso de comercialización) o de 50 mg; *zopiclona* (un somnífero relacionado con las benzodiazepinas); y un placebo. El *daridorexant* afectó la capacidad para conducir en el simulador después de las primeras tres dosis (de una manera dependiente de la dosis); después de las dos dosis siguientes, esa pérdida de capacidad disminuyó [3,4,6].

En los dos ensayos clínicos controlados con placebo, hubo tres accidentes viales, pero los investigadores no consideraron que hubieran estado asociados al *daridorexant* [3].

El RCP europeo recomienda que se evite participar en actividades que podrían ser peligrosas, conducir un vehículo u operar maquinaria pesada durante las 9 horas después de haber tomado *daridorexant* [6].

¿Abuso y síntomas de abstinencia? Un estudio que incluyó a 63 usuarios de drogas recreativas evaluó el riesgo de abuso de *daridorexant* (una única dosis de 50 mg, 100 mg o 150 mg), *zolpidem* (una dosis de 30 mg, es decir, tres veces más que la dosis recomendada) y *suvorexant* (una dosis de 150 mg, es decir, 7,5 veces más que la dosis máxima autorizada en EE UU). Al

compararlo con un placebo, se demostró que existe un riesgo de abuso con los tres medicamentos. Este riesgo parece ser similar entre las dos dosis altas de *daridorexant* y los comparadores activos, y más bajo con 50 mg de *daridorexant* [8].

En los dos ensayos clínicos principales se informaron trastornos que indicarían un posible abuso en alrededor de un 5% de los pacientes en los grupos *daridorexant*, frente al 3% en los grupos placebo [7]. Al culminar estos dos estudios, en base a las respuestas a un cuestionario, la proporción de pacientes que tuvieron síntomas de abstinencia considerados graves fue del doble en los grupos *daridorexant* que en los grupos placebo: 5,6% frente al 2,8% [3].

La medición del plazo transcurrido hasta que conciliaban el sueño y la cantidad de veces que despertaban durante la noche indicaron que hubo una recurrencia del insomnio después de suspender el *daridorexant*: en algunos casos, el insomnio fue peor que antes del tratamiento. Este fenómeno parece ser más marcado en los pacientes de 65 años y mayores [4].

El RCP europeo y el prospecto de Quviviq no mencionan el riesgo de padecer síntomas de abstinencia y recaídas del insomnio al suspender el *daridorexant* [6].

Aumento de los niveles de colesterol en sangre. Durante los ensayos clínicos, se observó un aumento del colesterol en sangre, al igual que con el *suvorexant* [4]. Se desconocen las consecuencias a largo plazo.

No se conoce ningún antídoto en caso de sobredosis. Durante los dos ensayos clínicos controlados con placebo, 44 pacientes notificaron al menos una sobredosis de *daridorexant*, principalmente debido a haber tomado un comprimido más por error [3]. En la mayoría de los casos, no hubo síntomas o fueron leves, excepto en un paciente que tuvo parálisis del sueño y alucinaciones [3].

Además de las alteraciones de la conciencia previsible, se desconocen las consecuencias de una sobredosis grave. Si ocurriera, no se conoce un antídoto para el *daridorexant*, y no es probable que la diálisis sea eficaz debido a que el *daridorexant* se une fuertemente a las proteínas del plasma [6]. Por lo tanto, el tratamiento es sintomático [6]. En el caso de las benzodiazepinas, el *flumazenil* está disponible como antídoto.

¿Interacciones farmacológicas?

Interacciones farmacocinéticas mediadas por CYP3A4 y por la suma de los efectos depresivos del sistema nervioso central

El *daridorexant* se metaboliza principalmente por la isoenzima CYP3A4 del citocromo P450 [3,6,8]. Según los estudios *in vitro*, inhibe a CYP3A4 y CYP2C9, al igual que a algunas proteínas transportadoras, sobre todo a la BCRP y, en un menor grado, a la glucoproteína P. También es un inductor enzimático [3,6,8]. Por esta razón, se tendrán que considerar las numerosas interacciones farmacocinéticas posibles. También se puede esperar que se produzca un aumento del riesgo de depresión del sistema nervioso central cuando se combina con sustancias que tienen el mismo efecto, como el alcohol, un opioide o una benzodiazepina [6,8].

Se deben anticipar las interacciones farmacológicas, particularmente en los adultos mayores que a menudo toman varios medicamentos, y en los pacientes que están tomando otro psicotrópico.

¿Qué sucede si una paciente está embarazada?

No hay datos sobre mujeres embarazadas

No han surgido datos de efectos nocivos sobre la reproducción o la fertilidad en los estudios con *daridorexant* en animales [6]. Se desconocen los posibles efectos que la exposición en el útero puede tener sobre el desarrollo neuropsicológico.

Debido a la falta de datos en mujeres embarazadas, es recomendable evitar el uso de *daridorexant* en mujeres que podrían quedar embarazadas. Se deberían ofrecer anticonceptivos eficaces durante todo el tratamiento, tomando en cuenta que es posible que la eficacia de los anticonceptivos hormonales disminuya debido a la inducción enzimática del *daridorexant*.

Evaluaciones en otros lugares

Los datos de las evaluaciones del *daridorexant* para tratar el insomnio crónico han sido analizados por equipos que trabajan con independencia de la industria farmacéutica. Los siguientes fragmentos se tomaron de las conclusiones a las que llegaron.

The Medical Letter (EE UU). “*Los efectos adversos más frecuentes que se observaron en los ensayos clínicos del daridorexant (...) fueron cefaleas y somnolencia o fatiga. (...) No se ha hecho una comparación directa del daridorexant con otros antagonistas del receptor de la orexina o con agonistas del receptor de la benzodiazepina, que han estado disponibles durante años*” [9].

Arznei-Telegramm (Alemania). “*Debido a su mecanismo de acción, los inhibidores de la orexina podrían exacerbar los síntomas de la depresión (...) No se observó un efecto significativo sobre la somnolencia diurna. Las alteraciones del sueño se volvieron a agravar inmediatamente después de suspenderlo. En los adultos mayores, se observó que los períodos del estado de alerta eran incluso más prolongados que antes del tratamiento con este medicamento, es decir, hubo un efecto de rebote*” [10].

Worst Pills, Best Pills News (EE UU). “*La autorización del daridorexant se basó principalmente en dos ensayos clínicos aleatorizados que demostraron que el medicamento redujo marginalmente la latencia hasta el sueño (el tiempo que se tarda en conciliar el sueño) y la vigilia (el tiempo de vigilia que interrumpe el sueño tras su inicio). (...) El daridorexant puede provocar numerosos efectos adversos que, en algunos casos, podrían ser graves, incluyendo mareos, cefalea, fatiga, somnolencia diurna, dificultades para conducir, dependencia y síntomas de abstinencia, empeoramiento de la tendencia suicida y la depresión, parálisis del sueño (...). No tome daridorexant (...) ya que los riesgos asociados a (su) uso sobrepasan (sus) beneficios marginales*” [11].

En la práctica

A comienzos de 2023, el tratamiento de primera línea para los pacientes que padecen insomnio no es farmacológico. En algunos casos, un somnífero puede ser una opción, pero se debería usar de manera aislada y a corto plazo debido a sus efectos adversos.

El mecanismo de acción del *daridorexant* es diferente, pero, al no contar con un ensayo clínico que lo compare con otro somnífero, no se pudo demostrar que represente un avance terapéutico. En los ensayos clínicos comparativos, solo se expuso a pacientes muy seleccionados, en la mayoría de los casos durante tres meses. Por lo tanto, aún persisten muchas incógnitas, sobre todo respecto a sus efectos adversos.

En la práctica, en 2023, parece más prudente seguir usando los somníferos disponibles en la actualidad que, a pesar de sus limitaciones, se han usado durante mucho tiempo. Sería muy útil disponer de una evaluación que compare al *daridorexant* con otros somníferos, o que incluya a pacientes con insomnio refractario que conlleve consecuencias graves, o a los que padecen trastornos psiquiátricos relacionados.

Revisión bibliográfica y metodología

Nuestra revisión bibliográfica se basó en un escrutinio prospectivo continuo de los índices de las publicaciones internacionales más importantes y de los boletines de la Sociedad Internacional de Boletines de Medicamentos (ISDB) en la biblioteca de *Prescrire*. Además, se hizo una consulta sistemática del libro de referencia de Farmacología (*Martindale: Guía Completa de Consulta Farmacoterapéutica*) y de los sitios web de la EMA y la FDA, hasta el 10 de marzo de 2023.

Asimismo, investigamos en Embase (1980-semana 7 de 2023), Medline (1950-20 de febrero de 2023), la Biblioteca Cochrane (CDSR: número 1 de 2023; Central: número 1 de 2023), y Reprotox, el 21 de febrero de 2023. También consultamos, hasta el 21 de febrero de 2023, los sitios web de las siguientes organizaciones: CADTH, IQWiG, KCE, NICE, NIHR Innovation Observatory, Scottish Consortium, SIGN, Zorginstituut Nederland, así como el registro de ensayos clínicos en clinicaltrials.gov.

En respuesta a nuestra solicitud de información, Idorsia Pharmaceuticals nos proporcionó principalmente vínculos para acceder a documentos administrativos en línea y algo de información administrativa.

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

1. *Prescrire* Rédaction “Mauvais sommeil chez un adulte” *Premiers Choix Prescrire*, updated September 2020: 6 pages.
2. *Prescrire* Rédaction “Patients insomniaques” and “Benzodiazépines et apparentés” *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2023.
3. EMA - CHMP “Public assessment report for Quviviq. EMEA/H/C/005634/0000” 24 February 2022: 141 pages.
4. FDA - CDER “Application number: 2144985Orig1s000. Integrated review” 14 February 2022: 386 pages.
5. Sakurai T “The neural circuit of orexin (hypocretin): maintaining sleep and wakefulness” *Nat Rev Neurosci* 2007; 8 (3): 171-181.
6. EMA “SmPC + PIL-Quviviq” 2 June 2022.
7. Mignot E 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 + supplementary appendix: 360 pages.
8. FDA “Full prescribing information-Quviviq” April 2022.
9. “Daridorexant (Quviviq) for insomnia” *Med Lett Drugs Ther* 2022; 64 (1654): 107-110.

10. “Daridorexant (Quviviq)” *Arznei-Telegramm* 2023; 54 (1): 5 pages.
 11. “New insomnia medication is more of the same: Limited efficacy with serious safety concerns” *Worst Pills, Best Pills News* 2022; 28 (9): 3 pages.

Opinión de los editores de *Prescrire*

Rev Prescrire 2023; 32 (249): 175

Lo nuevo no necesariamente es mejor

El sueño de mala calidad es un problema frecuente y puede ser muy problemático o preocupante para los pacientes y quienes los rodean.

En ocasiones, a los pacientes que experimentan este problema se les ofrece un tratamiento farmacológico. Las benzodiazepinas y los medicamentos de esta clase se han usado para tratar el insomnio durante décadas y, con el transcurso de los años, se ha evidenciado que su eficacia es, como mucho, modesta y, a menudo, poco duradera. Además, sus efectos adversos a veces son graves. Este conocimiento, adquirido con el tiempo, ayuda a decidir si se usará o no una benzodiazepina que, a falta de una alternativa mejor, a veces es una opción razonable.

Han pasado años desde que se otorgó un permiso de comercialización a un somnífero que pertenece a una nueva clase farmacológica para tratar el insomnio en la UE. Por esta razón,

algunos pacientes y profesionales de la salud tenían muchas esperanzas cuando se autorizó al *daridorexant* (Quviviq) en Europa. Desafortunadamente, después de hacer un análisis riguroso de las evaluaciones disponibles, *Prescrire* solo pudo llegar a la conclusión de que el *daridorexant* es un medicamento más que no ofrece “nada nuevo” a los pacientes. En los ensayos clínicos que se ejecutaron con una muestra muy seleccionada, el *daridorexant* tuvo una eficacia modesta: en promedio, ayudó a los pacientes a tener unos minutos más de sueño cada noche en comparación con un placebo. Es poco probable que cambie la vida de los pacientes — ni siquiera la de los que padecen insomnio grave todas las noches— o la de las personas que los rodean.

Y ¿qué hay de los riesgos de depresión, suicidio, narcolepsia, cataplejía, dependencia y otros efectos adversos graves que son raros pero posibles? En 2023, siguen sin estar claros, pero se podrían confirmar con el tiempo, después de que hayan permanecido en el mercado durante unos años. Cuando parece que la eficacia de un medicamento es limitada, cualquier incertidumbre por falta de datos a largo plazo tiene un peso importante en la determinación de su balance riesgo-beneficio.

Un medicamento “nuevo” no es necesariamente un avance terapéutico: reconocer la diferencia es importante para ofrecer una atención de gran calidad.

Dapagliflozina (Forxiga) para tratar la diabetes tipo 2 a partir de los 10 años

Rev Prescrire 2023; 32 (249): 152-153

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2023; 26 (4)

Tags: diabetes infantil, inhibidor del cotransportador sodio glucosa tipo 2 (SGLT2), gliflozina

No es aceptable

El permiso de comercialización se basó en datos de 53 pacientes de entre 11 y 18 años que participaron en un ensayo clínico controlado con placebo que duró solo seis meses y no aportó evidencia de eficacia en la prevención de las complicaciones clínicas de la diabetes, mientras que sí conlleva un riesgo de efectos adversos graves. Para los pacientes en esta franja etaria, el uso de *dapagliflozina* es una apuesta demasiado riesgosa.

FORXIGA - *dapagliflozina* en comprimidos

• 5 mg o 10 mg de *dapagliflozina* por comprimido

AstraZeneca

■ **Medicamento para reducir la glucosa; inhibidor del cotransportador sodio glucosa tipo 2 (SGLT2)**

■ **Nueva indicación:** para “niños de 10 años y mayores, para tratar la diabetes tipo 2 insuficientemente controlada, como complemento de la dieta y el ejercicio:

– como monoterapia cuando la *metformina* se considera inapropiada debido a intolerancia;

– en adición a otros medicamentos para tratar la diabetes tipo 2”. [procedimiento centralizado UE]

■ **Dosis:** “10 mg (...) una vez al día”.

La diabetes tipo 2 es rara en niños y adolescentes. Al igual que para los adultos, el tratamiento se basa principalmente en hacer ajustes a la dieta y hacer ejercicio físico con regularidad. Cuando

parece necesario usar un medicamento para reducir la glucosa, las primeras elecciones son la *metformina* o la *insulina* (particularmente cuando hay que corregir la hiperglucemia rápidamente).

En niños y adolescentes, el balance riesgo-beneficio de la *liraglutida*, un agonista del receptor de GLP-1, es incierto, principalmente debido a sus posibles efectos adversos a largo plazo, como cáncer de páncreas, que son mucho más preocupantes por tratarse de un medicamento que se debe tomar durante un período de tiempo prolongado [1]. Las gliflozinas son reductores de la glucosa que actúan aumentando la eliminación de glucosa a través de la orina. Exponen a los pacientes a efectos adversos graves, como cetoacidosis y fascitis necrosante del perineo (gangrena de Fournier) y, a largo plazo, posiblemente fracturas, cáncer y un aumento del riesgo de amputación de los miembros inferiores [2-4]. En adultos con diabetes tipo 2 sin daño renal ni insuficiencia cardíaca, el balance riesgo-beneficio para prevenir las complicaciones de la diabetes es desfavorable [2].

La *dapagliflozina* es la primera gliflozina que se autoriza en la UE para tratar a adolescentes y niños de 10 años y mayores con diabetes tipo 2.

Esta autorización se basa principalmente en un ensayo clínico aleatorizado, de doble ciego y controlado con placebo, que incluyó a 72 pacientes de entre 11 y 24 años (53 de ellos tenían menos de 18 años) y cubrió un período de solo seis meses [3]. Todos estaban recibiendo tratamiento con *metformina* o *insulina*,

que se continuó durante todo el ensayo clínico. Ningún paciente padecía insuficiencia renal o cardíaca. Al comienzo del ensayo clínico, el nivel medio de hemoglobina glicosilada (HbA1c) era de 7,9%. Después de 24 semanas, este nivel pareció menor en el grupo *dapagliflozina* que en el placebo en aproximadamente un 0,75%, pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa. Lo mismo sucedió en los pacientes menores de 18 años [3].

En general, los efectos adversos notificados fueron los mismos que se conocían en adultos [3,4]. Se informó la aparición de infección urinaria en el 8% de los pacientes en el grupo *dapagliflozina*, frente al 3% en el grupo placebo [3].

Durante el ensayo clínico, ocurrió un embarazo en el grupo placebo [3]. Las gliflozinas están contraindicadas durante el embarazo y para las mujeres y adolescentes que podrían quedar

embarazadas, debido al riesgo de toxicidad renal en los fetos expuestos [4].

Revisión de la literatura hasta el 17 de enero de 2023

En respuesta a nuestra solicitud de información, AstraZeneca nos proveyó documentos administrativos, así como elementos relacionados con el envasado.

1. Prescrire Editorial Staff “Liraglutide - Victoza^o and type 2 diabetes in children aged 10 years and above” *Prescrire Int* 2021; 30 (223): 38.
2. Prescrire Rédaction “Dapagliflozine et empagliflozine: prescription initiale élargie aux médecins généralistes” *Rev Prescrire* 2022; 42 (461): 185-186.
3. EMA - CHMP “Public variation assessment report for Forxiga. EMEA/H/C/xxxx/WS/1952” 14 October 2021: 76 pages.
4. Prescrire Rédaction “Gliflozines (anti- SGLT2)” *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2023.

Doravirina sola (Pifeltro) o en combinación (Delstrigo) para tratar la infección por VIH en adolescentes

Rev Prescrire 2023; 32 (250): 183

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2023; 26 (4)

Tags: inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa del VIH, rilpivirina, Edurant, Delstrigo, inhibidor nucleósido, inhibidor nucleótido

Nada nuevo

La *doravirina* es un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa del VIH, similar a la *rilpivirina* (Edurant). La *doravirina* está disponible sola (Pifeltro, MSD) o como parte de una combinación en dosis fijas con dos inhibidores nucleósidos/nucleótidos: la *lamivudina* y el *tenofovir disoproxil* (Delstrigo, MSD). En adultos, la *doravirina* no representa un avance terapéutico en comparación con otros medicamentos en esta clase farmacológica [1]. Ahora también se ha autorizado a la *doravirina* —al igual que previamente a la *rilpivirina*— para tratar a adolescentes. Su permiso de comercialización se basa

principalmente en datos farmacocinéticos de aproximadamente 50 adolescentes y en la extrapolación de los datos disponibles en adultos [2,3]. Se sabe muy poco sobre las consecuencias de la exposición a la *doravirina* durante el embarazo [1,3]. Dado el riesgo de toxicidad ósea y renal con el *tenofovir*, la combinación en dosis fijas de *doravirina* + *lamivudina* + *tenofovir disoproxil* solo está autorizada para tratar a adolescentes como un último recurso [2,3].

Revisión de la literatura hasta el 9 de febrero de 2023

1. “Doravirine - Pifeltro^o, doravirine + lamivudine + tenofovir disoproxil - Delstrigo^o and HIV” *Prescrire Int* 2020; 29 (215): 121.
2. EMA - CHMP “Public assessment report for Delstrigo + Pifeltro. EMEA/H/C/WS2065” 24 February 2022: 63 pages.
3. HAS - Commission de la Transparence “Avis-Pifeltro” + “Avis Delstrigo” 6 July 2022: 55 pages.

Eptinezumab (Vyepi) para prevenir los ataques de migraña

Rev Prescrire 2023; 32 (250): 180

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2023; 26 (4)

Tags: cefaleas, anticuerpo monoclonal anti CGRP, propanolol, erenumab, agonista del CGRP

Nada nuevo

No se lo comparó con otros medicamentos que se utilizan para prevenir los ataques de migraña, como el *propranolol*, ni con uno de los otros tres antagonistas del CGRP (péptido relacionado con el gen de la calcitonina) que ya están disponibles. El *eptinezumab* se administra mediante una infusión intravenosa, mientras que los otros antagonistas del CGRP se administran mediante inyección subcutánea (es posible que los pacientes se puedan inyectar solos).

VYEPTI - *eptinezumab* en concentrado para solución para infusión intravenosa

• 100 mg de *eptinezumab* por ml
Lundbeck

■ Profilaxis de la migraña; anticuerpo monoclonal anti CGRP

■ **Indicación:** “profilaxis de la migraña en adultos que padecen al menos cuatro días de migraña al mes”. [procedimiento centralizado UE]

■ **Dosis:** 100 mg a 300 mg mediante infusión intravenosa cada 12 semanas.

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

Para los pacientes que padecen ataques de migraña incapacitantes a pesar de recibir tratamiento con los medicamentos de primera línea para prevenirlos, como el *propranolol* (un betabloqueante), una opción es un anticuerpo monoclonal que bloquea la acción del CGRP, como el *erenumab*. Según los datos de las evaluaciones, en los pacientes que tenían un promedio de 8 a 19 días de migraña al mes, los agonistas del CGRP reducen el

número de migrañas al mes en aproximadamente 1 a 3 días en comparación con un placebo [1,2].

El *eptinezumab* es el cuarto agonista del CGRP que se autoriza en la UE para prevenir los ataques de migraña [3]. Su evaluación se basa principalmente en tres ensayos clínicos de doble ciego y controlados con placebo que incluyeron a un total de 2911 pacientes con un promedio de 8 a 16 días de migraña por mes. En un ensayo clínico, los pacientes utilizado sin éxito de 2 a 4 medicamentos para la profilaxis de la migraña (que no incluían a un antagonista del CGRP). En los otros ensayos clínicos, la mayoría de los pacientes no habían recibido ningún tratamiento profiláctico [3-7].

12 semanas después de la infusión, los pacientes en el grupo *eptinezumab* experimentaban, en promedio, de 4 a 8 días de migraña menos por mes, frente a 2 a 6 días menos en los grupos placebo: una diferencia estadísticamente significativa de 1 a 3 días por mes [3,4].

Basándose en los datos de estos ensayos clínicos, en general, el perfil de efectos adversos del *eptinezumab* parece ser similar al de otros antagonistas del CGRP. Consiste, en particular, en reacciones de hipersensibilidad y trastornos cardiovasculares relacionados con la vasoconstricción, como hipertensión, crisis hipertensiva, sensación de frío en las extremidades y fenómeno de Raynaud [8].

Dado que se sugiere que el CGRP interviene en la circulación de sangre en la placenta, es recomendable evitar el uso de *eptinezumab* en mujeres que están o que podrían quedar embarazadas [8].

La solución de *eptinezumab* se debe diluir y luego administrar en una infusión intravenosa de 30 minutos. Este método de administración es menos conveniente que el de otros antagonistas del CGRP, que se administran mediante inyecciones subcutáneas y que, posiblemente, el paciente se puede autoadministrar si se lo capacita. La semivida de eliminación larga del *eptinezumab* es una gran desventaja en caso de que surjan efectos adversos o interacciones farmacológicas [1,2,9].

Revisión de la literatura hasta el 14 de febrero de 2023

En respuesta a nuestra solicitud de información, Lundbeck no proveyó documentos apropiados y detallados, datos no publicados y elementos relacionados con el empaquetado.

1. Prescrire Editorial Staff “Fremanezumab - Ajovy° and prevention of migraine attacks” *Prescrire Int* 2021; **30** (223): 41.
2. Prescrire Editorial Staff “Galcanezumab - Emgality° and prevention of migraine attacks” *Prescrire Int* 2020; **29** (215): 120.
3. EMA - CHMP “Public assessment report for Vyepti. EMEA/H/C/005287/0000” 11 November 2021: 165 pages.
4. HAS - Commission de la Transparence “Avis Vyepti” 5 October 2022: 47 pages.
5. Ashina M et al. “Eptinezumab in episodic migraine: A randomized, double-blind, placebo-controlled study (PROMISE-1)” *Cephalalgia* 2020; **40** (3): 241-254.
6. Lipton RB et al. “Efficacy and safety of eptinezumab in patients with chronic migraine: PROMISE-2” *Neurology* 2020; **94** (13): e1365-e1377.
7. Ashina M et al. “Safety and efficacy of eptinezumab for migraine prevention in patients with two-to-four previous preventive treatment failures (DELIVER): a multi-arm, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial” *Lancet Neurol* 2022; **21** (7): 597-607.
8. Prescrire Rédaction “Anti-CGRP: érénumab, etc.” *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2023.
9. EMA “SmPC-Vyepti” 28 November 2022.

Evolocumab (Repatha) para tratar la hipercolesterolemia familiar a partir de los 10 años

Rev Prescrire 2023; 32 (251): 208

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2023; 26 (4)

Tags: anticuerpo monoclonal anti PCSK9, hipolipemiente, hipercolesterolemia familiar heterocigótica

Nada nuevo

La evaluación del *evolocumab* para la hipercolesterolemia familiar, homocigótica o heterocigótica, no se diseñó para establecer su efecto sobre la mortalidad, las complicaciones cardiovasculares o la frecuencia de la aféresis. Para mediados de 2023, se sabe poco sobre los efectos adversos a largo plazo del *evolocumab* en niños y adolescentes.

REPATHA - *evolocumab* en solución para inyección subcutánea • **140 mg** de *evolocumab* por pluma precargada con 1 ml de solución

Amgen

■ **Hipocolesterolemia; anticuerpo monoclonal anti PCSK9**

■ **Nuevas indicaciones:** para niños de 10 años y mayores: con hipercolesterolemia familiar heterocigótica, como monoterapia o en combinación con una estatina u otros hipolipemiantes, dependiendo de los que ya hayan recibido; o con

hipercolesterolemia familiar homocigótica, en combinación con otros tratamientos hipolipemiantes. [procedimiento centralizado UE]

■ **Dosis:** 140 mg cada dos semanas, 420 mg cada mes, o 420 mg cada dos semanas, dependiendo de la situación clínica.

Para los pacientes con hipercolesterolemia familiar con niveles elevados de colesterol LDL sérico a pesar de recibir un tratamiento farmacológico, en ocasiones se considera la aféresis de la lipoproteína LDL, incluso en niños. Este tratamiento parece reducir la incidencia de los eventos cardiovasculares, pero es un procedimiento molesto e inconveniente que se usa principalmente en los casos de hipercolesterolemia familiar homocigótica, dado que estos pacientes tienen un riesgo muy alto de padecer cardiopatías antes de llegar a la edad adulta. La aféresis no se suele usar para la hipercolesterolemia familiar heterocigótica, un trastorno en el que el riesgo cardiovascular es menor [1,2].

El *evolocumab* (Repatha) es un anticuerpo monoclonal que se dirige contra la enzima PCSK9, que participa en la degradación de los receptores LDL hepáticos. Las indicaciones para las que

se autorizó por primera vez a este hipocolesterolemizante incluyeron a la hipercolesterolemia familiar heterocigótica en adultos y a la hipercolesterolemia familiar homocigótica a partir de los 12 años. No se ha demostrado que el *evolocumab* reduzca la mortalidad cardíaca en estos pacientes [3,4].

Ahora se ha autorizado al *evolocumab* a partir de los 10 años para tratar ambas formas de hipercolesterolemia familiar, con las mismas dosis que se usan para los adultos [4].

Su evaluación no incluye un ensayo clínico que evalúe los efectos del *evolocumab* sobre las complicaciones cardiovasculares o la mortalidad. En los ensayos clínicos disponibles, no se notificaron episodios cardiovasculares o muertes entre los eventos adversos. Es más, no se trató con aféresis a ninguno de los pacientes incluidos [4].

La evaluación se basa principalmente en un ensayo clínico aleatorizado, de doble ciego y controlado con placebo que incluyó a 158 pacientes, de 10 a 17 años, con hipercolesterolemia familiar heterocigótica. Todos los pacientes (excepto uno) estaban tomando una estatina, y alrededor del 17% de ellos estaban tomando dosis altas. Después de 24 semanas de tratamiento, la media de la reducción de los niveles séricos de colesterol LDL estuvo alrededor del 45% en el grupo *evolocumab* frente al 6% en el grupo placebo (diferencias estadísticamente significativas) [4,5].

En niños de 10 y 11 años con hipercolesterolemia familiar homocigótica, la evaluación se limita a datos no comparativos de

6 niños que muestran una reducción de los niveles de colesterol LDL de al menos un 19% en 3 niños después de 80 semanas [4].

En estos dos ensayos clínicos no se detectaron efectos adversos desconocidos. Sin embargo, debido a la corta duración y al número reducido de pacientes, no se pueden determinar los efectos del *evolocumab* sobre el crecimiento y el desarrollo de los niños y adolescentes. Además, se desconocen los efectos adversos de la dosis de 420 mg cada dos semanas en niños de 10 y 11 años, dado que no se evaluó esta dosis en los ensayos clínicos que se enviaron a la EMA [4].

Revisión de la literatura hasta el 6 de marzo de 2023

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

1. Prescrire Editorial Staff "Heterozygous familial hypercholesterolaemia. Alirocumab: efficacy still not demonstrated for prevention of cardiovascular disease" *Prescrire Int* 2018; **27** (194): 153-154.
2. Prescrire Rédaction "Rosuvastatine (Crestor® ou autre) et hypercholestérolémie homozygote dès l'âge de 6 ans" *Rev Prescrire* 2020; **40** (436): 95.
3. Prescrire Rédaction "Alirocumab, évolocumab et certaines hypercholestérolémies: remboursement soumis à "accord préalable"" *Rev Prescrire* 2021; **41** (450): 257- 258.
4. EMA - CHMP "CHMP group of variations including an extension of indication assessment report for Repatha. EMEA/H/C/003766/II/0049/G" 12 October 2022: 131 pages.
5. HAS - Commission de la Transparence "Avis-Repatha" 6 April 2022: 45 pages.

Glucarpidasa (Voraxaze) para tratar la toxicidad de las dosis altas de metotrexato

Rev Prescrire 2023; 32 (251): 204-105

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2023; 26 (4)

Tags: carboxipeptidasa, concentración elevada de metotrexato, citotóxico antimetabolito, ácido fólico, parestesia, enrojecimiento

Es una opción cuando la eliminación del *metotrexato* es demasiado lenta

Ofrece una ventaja

Basándose en cuatro ensayos clínicos no comparativos que incluyeron a 169 pacientes que habían recibido dosis altas de *metotrexato* como parte de su tratamiento contra el cáncer y en quienes la eliminación de este citotóxico era lenta, la *glucarpidasa* (una enzima recombinante) produjo una reducción significativa, rápida y sostenida de la concentración plasmática de *metotrexato* en casi dos tercios de los pacientes. En estos ensayos clínicos no se evaluó la eficacia de la *glucarpidasa* frente a los efectos adversos graves del *metotrexato*. El perfil de efectos adversos de la *glucarpidasa* parece ser leve: incluye principalmente parestesia, sofocos y reacciones de hipersensibilidad, en ocasiones hasta varios días después de su administración. En vista de las graves consecuencias del retraso de la eliminación del *metotrexato*, la *glucarpidasa* es una opción útil cuando el ácido fólico y las medidas no farmacológicas parecen ser insuficientes.

VORAXAZE - *glucarpidasa* en polvo para solución para inyección intravenosa

• **1000 unidades** de *glucarpidasa* por vial Serb

■ Enzima; carboxipeptidasa

■ **Indicación:** Para reducir "la concentración tóxica de *metotrexato* plasmático en adultos y niños (de 28 días y mayores) con retraso en la eliminación de *metotrexato* o en riesgo de toxicidad por *metotrexato*". [procedimiento centralizado UE bajo circunstancias excepcionales – medicamento huérfano]

■ **Dosis:** 50 unidades por kg en una única inyección intravenosa de 5 minutos de duración. "El plazo óptimo para la administración es de 48 a 60 horas desde el inicio de la infusión de *metotrexato* en dosis altas".

■ **Condiciones de conservación:** en nevera (entre 2°C y 8°C).

Comparar antes de decidir

El *metotrexato* pertenece a la clase de citotóxicos antimetabolitos [1]. Su mecanismo principal de acción es la inhibición de la enzima dihidrofolato reductasa, lo que provoca una deficiencia en el conjunto de derivados del tetrahidrofolato necesarios para la síntesis de las bases purinas y pirimidinas del ADN [1,2]. Es la primera elección para tratar algunos cánceres, como algunos tipos de linfoma, leucemia linfoblástica aguda u osteosarcoma, para los que se usa en dosis altas (al menos 500 mg/m² de la superficie corporal) [2-4].

Efectos adversos graves o, en ocasiones, mortales, sobre todo cuando la eliminación del metotrexato es demasiado lenta. El *metotrexato* se elimina principalmente por la orina, a través de la filtración glomerular y la secreción tubular [1]. El *metotrexato* en dosis altas es nefrotóxico y acarrea un riesgo de lesión hepática aguda que retrasa su eliminación, lo que a su vez aumenta su toxicidad. Se considera que las concentraciones plasmáticas de *metotrexato* de al menos 5 micromol/l a 10 micromol/l en las 24 horas después de la administración, 1 micromol/l después de las 48 horas o 0,1 micromol/l después de las 72 horas suponen un riesgo de toxicidad grave o incluso mortal [2,4]. Los efectos adversos dependientes de la dosis del *metotrexato* son principalmente gastrointestinales, hematológicos y hepáticos [1,2,4,5].

Prevención y reducción de la toxicidad del metotrexato: hiperhidratación, alcalinización y ácido fólico. Además de monitorear cuidadosamente la función renal y las concentraciones plasmáticas de *metotrexato*, hay un conjunto de medidas que pueden acelerar su eliminación y prevenir su acumulación: incluyen la hiperhidratación y la alcalinización de la orina para aumentar la solubilidad del *metotrexato*. Siempre que sea posible, es prudente evitar o interrumpir los medicamentos que reducen la eliminación del *metotrexato*, como los antiinflamatorios no esteroideos, algunos antibióticos, diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, bloqueadores de receptores de la angiotensina II, gliflozinas y algunos inhibidores de la bomba de protones [1,3,4]. Se recomienda administrar *ácido fólico* por vía oral o intravenosa durante las 24 a 36 horas después del inicio de la infusión de dosis altas de *metotrexato* [3,4]. El *ácido fólico* parece desplazar al *metotrexato* de su sitio de unión a la dihidrofolato reductasa, sobre todo en las células no cancerosas, por lo que el *metotrexato* se libera a la circulación y posteriormente se elimina por la orina. Sin embargo, el *ácido fólico* y otras medidas preventivas a veces son insuficientes, y la concentración plasmática del *metotrexato* sigue siendo demasiado alta [2-4]. La eliminación extracorpórea —por ejemplo, las diferentes técnicas de diálisis— tiene una eficacia limitada para reducir las concentraciones plasmáticas de *metotrexato* [2,4].

¿Qué hay de nuevo?

La *glucarpidasa* es una enzima bacteriana recombinante que, mediante su actividad hidrolítica, convierte al *metotrexato* en dos metabolitos inactivos principales. La *glucarpidasa* no atraviesa la membrana celular y no actúa sobre el *metotrexato* intracelular [2,3].

En EE UU, la *glucarpidasa* se autorizó en 2012 para reducir las concentraciones plasmáticas de *metotrexato* cuando la eliminación se retrasa debido a la insuficiencia renal [3,4]. Para este problema, algunas guías para la práctica clínica consideran que la *glucarpidasa* es una opción [2,3].

En 2022, se otorgó el permiso de comercialización a la *glucarpidasa* en la UE para una indicación similar a la de EE UU. Por lo tanto, es oportuno revisar su evaluación clínica [2,3]. El permiso de comercialización de la *glucarpidasa* es irrelevante para el uso del *metotrexato* en dosis bajas, como inmunosupresor para tratar enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide [1,2].

Para los pacientes que han recibido dosis altas de *metotrexato* como tratamiento para el cáncer, ¿reduce la *glucarpidasa* las concentraciones plasmáticas excesivamente altas de *metotrexato*? ¿Limita los efectos adversos graves dependientes de la dosis de este citotóxico? Y ¿cuáles son sus efectos adversos?

Ensayos clínicos no comparativos. La evaluación de la *glucarpidasa* se basa principalmente en cuatro ensayos clínicos no comparativos con protocolos similares que se combinaron para hacer el análisis [2]. En total, para el análisis de la eficacia se incluyó a 169 pacientes con una eliminación lenta de *metotrexato* a pesar de las medidas preventivas y la administración de *ácido fólico* [2,3,6]. La mediana de la edad de los pacientes fue de 20 años, y alrededor del 10% eran menores de 12 años. La mediana de la dosis de *metotrexato* por vía intravenosa que habían recibido los pacientes fue de 5 g/m². En el momento de inscribirse, la mediana de la concentración plasmática de *metotrexato* era de alrededor de 12 micromol/l. La mediana del plazo transcurrido entre la administración de *metotrexato* y la de la *glucarpidasa* fue de tres días. En todos los pacientes, se mantuvieron la hidratación, la alcalinización de la orina y la administración de *ácido fólico* [2,3,6].

Reducción rápida y sostenida de la concentración plasmática de metotrexato. Después de administrar una sola dosis de *glucarpidasa*, el 61,5% de los pacientes tuvieron una reducción rápida (en menos de 15 minutos) y sostenida (hasta 8 días) de la concentración plasmática de *metotrexato* por debajo del límite de 1 micromol/l [2,7]. Basándose en un análisis de los 139 pacientes inscritos en 3 de estos 4 ensayos clínicos, el 19% experimentó un “rebote” de la concentración plasmática de *metotrexato*, definido como un aumento de esta concentración después de una reducción inicial. La mediana del aumento máximo fue de 1,6 micromol/l. Un solo paciente tuvo un aumento de más de 10 micromol/l. La mediana del plazo transcurrido hasta la aparición del “rebote” fue de 64 horas [2].

El impacto de la *glucarpidasa* sobre los efectos adversos del *metotrexato* (trastornos gastrointestinales y hematológicos, mucositis, etc.) no estuvo entre los criterios principales de valoración [2]. Por lo general, después de administrar *glucarpidasa* se informaron esos efectos adversos, que provocaron la muerte de alrededor del 3% de los pacientes [2,7]. A falta de un grupo control, se desconoce si la *glucarpidasa* reduce la frecuencia o la gravedad de los efectos adversos del *metotrexato*, o si reduce la mortalidad.

Efectos adversos en aproximadamente un 10% de los pacientes: parestesia, enrojecimiento, reacciones de hipersensibilidad (en algunos casos, con retraso). Dado que la *glucarpidasa* es una proteína, se puede prever que ocurran reacciones de hipersensibilidad y reacciones relacionadas con la infusión [8]. La evaluación de los efectos adversos se basa principalmente en los datos de seis ensayos clínicos (incluyendo los cuatro descritos arriba) con un total de 489 pacientes [2]. A falta de un grupo control, es difícil analizar estos datos y, sobre todo, distinguir entre los efectos adversos de la *glucarpidasa* y los de la dosis alta de *metotrexato* [2].

En los ensayos clínicos, se informó un evento adverso que los investigadores asociaron a la *glucarpidasa* en el 11% de los pacientes, principalmente parestesia, enrojecimiento y cefalea

[2]. Se notificaron reacciones de hipersensibilidad, en algunos casos varios días después de la administración de la *glucarpidasa*. Tres casos se consideraron graves, incluyendo una reacción anafiláctica [2].

Hacer un intervalo entre la administración del ácido fólico y de la glucarpidasa. El *ácido fólico* es un sustrato de la *glucarpidasa*, por lo que existe el riesgo de que esta última reduzca la concentración y eficacia del *ácido fólico* [2]. Para evitar esta posible interacción, se recomienda un intervalo de al menos 2 horas entre la administración del *ácido fólico* y de la *glucarpidasa* [2,8].

Otras prácticas recomendadas incluyen: administrar *glucarpidasa* durante las 48 a 60 horas después de iniciar la infusión de *metotrexato*; continuar midiendo la concentración plasmática de *metotrexato*; y continuar administrando *ácido fólico* durante varios días, debido al riesgo de “rebote” [2,3,9].

En la práctica

La eliminación lenta del *metotrexato* después de la administración de dosis altas en pacientes con cáncer es un problema grave que puede poner en riesgo la vida. Cuando parece que el *ácido fólico* y las medidas preventivas no farmacológicas no son suficientes para reducir la concentración plasmática de *metotrexato*, la *glucarpidasa* es una opción a

considerar, a pesar de la incertidumbre sobre su eficacia para limitar los efectos adversos del *metotrexato*.

Revisión de la literatura hasta el 27 de abril de 2023

En respuesta a nuestra solicitud de información, Serb nos proveyó documentos detallados, incluyendo el dossier enviado a la Autoridad de Salud de Francia, así como elementos relacionados con el empaquetado.

1. Prescrire Rédaction “Méthotrexate” Interactions Médicamenteuses Prescrire 2023.
2. EMA - CHMP “Public assessment report for Voraxaze. EMEA/H/C/005467/ 0000” 11 November 2021: 162 pages.
3. HAS - Commission de la Transparence “Avis-Voraxaze” 20 July 2020: 30 pages.
4. LaCasce AS et al. “Therapeutic use and toxicity of high-dose methotrexate” UpToDate. www.uptodate.com accessed 20 December 2022: 42 pages.
5. Ramsey LB et al. “Consensus guideline for use of glucarpidase in patients with high-dose methotrexate induced acute kidney injury and delayed methotrexate clearance” *Oncologist* 2018; **23** (1): 52-61.
6. Widemann BC et al. “Efficacy of glucarpidase (carboxypeptidase G2) in patients with acute kidney injury after high-dose methotrexate therapy” *Pharmacotherapy* 2014; **34** (5): 427-439.
7. US FDA - CDER “Application number 125327Orig1s000. Medical review(s)” 7 March 2012: 122 pages.
8. European Commission “SmPC-Voraxaze” 11 January 2022.
9. US FDA “Full prescribing information-Voraxaze” August 2019.

Idebenona (Raxone) para tratar la neuropatía óptica hereditaria de Leber

Rev Prescrire 2023; 32 (251): 211-212

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2023; 26 (4)

Tags: análogo sintético de la coenzima Q10, agudeza visual, antioxidante

En 2016: no es aceptable

En 2023: se reserva la valoración

Hay nuevos datos, que aportan evidencia de baja calidad, sobre el tratamiento de pacientes con neuropatía óptica hereditaria de Leber con *idebenona* a los que se dio seguimiento durante dos años. Los datos sugieren que hay una mejora o estabilización de la agudeza visual en algunos pacientes más que entre los “controles históricos”. Aun así, hay que tener en cuenta el riesgo de efectos adversos hepáticos graves. A comienzos de 2023, se deben hacer más evaluaciones de la *idebenona*.

RAXONE - *idebenona* en comprimidos

• 150 mg de *idebenona* por comprimido

Santhera Pharmaceuticals

■ **Antioxidante; análogo sintético de la coenzima Q10**

■ **Indicación:** “alteración visual en adolescentes y adultos con neuropatía óptica hereditaria de Leber”. [procedimiento centralizado UE bajo circunstancias excepcionales – medicamento huérfano]

La neuropatía óptica hereditaria de Leber es una enfermedad rara que provoca una pérdida visual grave en algunas semanas o meses. Los primeros síntomas se suelen presentar al principio de la edad adulta, primero en un ojo y luego en ambos [1,2].

En 2015, en la UE se autorizó la comercialización de *idebenona* —un análogo sintético de la ubiquinona (también conocida como coenzima Q10) que afirman que actúa como antioxidante— para tratar este problema [1,2].

En 2016, un ensayo clínico controlado con placebo de seis meses de duración que incluyó a 82 pacientes no demostró su eficacia. Los datos iniciales de la evaluación clínica provienen principalmente de un ensayo clínico aleatorizado, controlado con placebo y de doble ciego (el ensayo clínico “Rhodos”) que incluyó a 82 pacientes. Por un lado, después de seis meses de tratamiento, la *idebenona* no había demostrado ser eficaz para prevenir la pérdida de la agudeza visual más allá de su efecto placebo. Por otro lado, provocó vómitos, diarrea, nasofaringitis, mareos y tos. También se la consideró posiblemente responsable de algunos casos de lesión hepática grave [1].

En base a estos datos, la Autoridad de Salud de Francia (HAS) llegó a la conclusión de que el seguro nacional de salud no debería reembolsar este medicamento [2].

En 2022, un ensayo clínico no comparativo de dos años de duración que incluyó a 198 pacientes y una comparación con “controles históricos”. La HAS publicó una nueva opinión en 2022, esta vez a favor del reembolso de la *idebenona* [2,3]. Este cambio de postura se basó principalmente en un ensayo clínico no comparativo, acompañado de una comparación con “controles históricos”, que se había solicitado a la empresa cuando el medicamento recibió el permiso de comercialización en la UE “bajo circunstancias excepcionales” [2].

Este ensayo clínico (el ensayo clínico “Leros) incluyó a 198 pacientes de 12 años o mayores (promedio de edad de 34 años) con alteraciones de la agudeza visual ocasionadas por la neuropatía óptica hereditaria de Leber, y cuyos síntomas habían comenzado durante los cinco años previos a su inscripción [2]. Todos recibieron *idebenona*. Se monitoreó su agudeza visual y se comparó con la de 372 “controles históricos” que no habían recibido *idebenona*. Las comparaciones de este tipo siempre aportan evidencia de baja calidad: aunque se seleccionó a los “controles históricos” para que tuvieran algunas características en común con los pacientes del ensayo clínico, es probable que los grupos comparados fueran diferentes en otros aspectos, así como en los tratamientos que recibieron además de la *idebenona* [2].

Mejoría o estabilización de la agudeza visual en una minoría de los pacientes. El criterio principal de valoración fue la proporción de ojos afectados en los que la agudeza visual había mejorado hasta el punto que se consideró clínicamente relevante, o en los que la agudeza visual residual se había estabilizado, entre los pacientes que empezaron a recibir *idebenona* durante el año siguiente a la aparición de los síntomas [2]. En este análisis se incluyó a 80 pacientes y 142 ojos afectados. Se compararon con 106 “controles históricos” y 193 ojos afectados [2].

Después de 12 meses de tratamiento, se notificó una mejoría o estabilización de la agudeza visual en el 42% de los ojos afectados entre los pacientes inscritos en el ensayo clínico, y en el 21% de los ojos entre los “controles históricos” ($p=0,002$) [2]. Los datos presentados en una conferencia sugieren que esta eficacia se mantuvo durante 24 meses: 53% frente a 36% ($p=0,03$) [4]. Con los datos disponibles, es imposible determinar la proporción de pacientes cuya visión había mejorado.

Existen varias hipótesis que podrían explicar el aparente conflicto entre los resultados del ensayo clínico Rhodos y los de

la comparación entre los pacientes del ensayo clínico inicial Leros y los “controles históricos”, a saber: la diferencia en los criterios principales de valoración y la duración del seguimiento; un número insuficiente de pacientes en el primer ensayo clínico Rhodos; y la debilidad metodológica de las comparaciones con los controles históricos [2].

Al igual que en la evaluación inicial, la farmacéutica proporcionó datos adicionales obtenidos principalmente de estudios retrospectivos con un número reducido de pacientes. Y, al igual que en la evaluación inicial, los resultados no fueron convincentes debido a su naturaleza retrospectiva no comparativa y a la multiplicidad de las pruebas estadísticas realizadas [1,2].

El perfil de efectos adversos de la *idebenona* en el ensayo clínico Leros fue, por lo general, similar al que se observó en el ensayo clínico Rhodos, en el que el 25% de los pacientes experimentaron un efecto adverso [2]. En el plan de gestión de riesgos europeo, todavía se menciona la hepatotoxicidad entre los “posibles riesgos considerables” de la *idebenona* [2].

Revisión de la literatura hasta el 9 de marzo de 2023

En respuesta a nuestra solicitud de información, Santhera Pharmaceuticals nos proveyó un vínculo para acceder a documentos administrativos en línea.

1. Prescrire Editorial Staff “Idebenone (Raxone^o) and Leber hereditary optic neuropathy. Unacceptable risks, in the absence of proven efficacy” *Prescrire Int* 2017; 26 (179): 41 (full digital version, in French: 4 pages).
2. HAS - Commission de la Transparence “Avis-Raxone” 19 January 2022: 32 pages.
3. *Journal Officiel* 29 March 2023.
4. Klopstock T et al. “Long-term efficacy and safety of idebenone in patients with LHON in the subacute/dynamic phase: results from the LEROS study” ARVO Annual Meeting Abstract June 2022: 1 page.

Ivacaftor + tezacaftor + elexacaftor (Kaftrio) para tratar la fibrosis quística con al menos una mutación delta F508, a partir de los seis años

Rev Prescrire 2023; 32 (249): 151-152

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2023; 26 (4)

Tags: daño hepático, infecciones de vías respiratorias altas, cefalea, erupciones, problemas respiratorios, CFTR, potenciador de CFTR, corrector CFTR

Ofrece una ventaja

Al extrapolar los datos obtenidos de adultos y adolescentes, y en base a los datos de un ensayo clínico aleatorizado y controlado con placebo que incluyó a 121 niños, el tratamiento con la combinación triple de *ivacaftor* + *tezacaftor* + *elexacaftor* parece reducir el malestar asociado a los síntomas respiratorios y la frecuencia de las exacerbaciones pulmonares. Conlleva un riesgo alto de daño hepático, infecciones de las vías respiratorias altas, cefalea y erupciones. Y no se ha demostrado su efecto a largo plazo sobre las complicaciones de la enfermedad o su progresión.

KAFTRIO - ivacaftor + tezacaftor + elexacaftor en comprimidos

- 75 mg de *ivacaftor* + 50 mg de *tezacaftor* + 100 mg de *elexacaftor* por comprimido
- 37,5 mg de *ivacaftor* + 25 mg de *tezacaftor* + 50 mg de *elexacaftor* por comprimido

Vertex Pharmaceuticals

■ Potenciador de CFTR + correctores de CFTR

■ Nueva indicación: “tratamiento de la fibrosis quística en pacientes de seis años y mayores que tienen al menos una mutación F508del en el gen regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR)”. [procedimiento centralizado UE – medicamento huérfano]

■ Dosis:

- niños de seis años y mayores que pesen menos de 30 kg: dos comprimidos de Kaftrio (37,5 mg de *ivacaftor* + 25 mg de *tezacaftor* + 50 mg de *elexacaftor*) por la mañana y un comprimido de Kalydeco (75 mg de *ivacaftor*, una dosis nueva) por la noche;
- niños de seis años y mayores que pesen al menos 30 kg: dos comprimidos de Kaftrio (75 mg de *ivacaftor* + 50 mg de

tezacaftor + 100 mg de *elexacaftor*) por la mañana y un comprimido de Kalydeco (150 mg de *ivacaftor*) por la noche. Con alimentos que contengan grasas (para aumentar la biodisponibilidad)

La fibrosis quística es una enfermedad genética autosómica recesiva causada por mutaciones en el gen CFTR que codifica a la proteína CFRT (reguladora de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística). La mutación más frecuente es la delta F508. Cuando uno de los dos alelos del gen CFTR tiene esta mutación, la actividad de la proteína CFTR depende del tipo de mutación presente en el otro alelo. Se dice que la actividad es mínima cuando la mutación en el otro alelo provoca una deficiencia de la síntesis de la proteína CFTR, como ocurre con la mutación delta F508. Se dice que la actividad es residual cuando esta mutación provoca la síntesis de una proteína parcialmente funcional. A comienzos de 2023, no se conoce una cura para la fibrosis quística [1-3].

En la UE, el tratamiento con la combinación triple de los moduladores de CFTR *ivacaftor* + *tezacaftor* + *elexacaftor* se autorizó inicialmente para tratar a adultos y adolescentes de 12 años y mayores que tienen fibrosis quística con una mutación delta F508 en al menos uno de los alelos de CFTR, sin importar la actividad de la proteína CFTR. Para estos pacientes, esta combinación es el medicamento de elección, dado que ha demostrado su eficacia sintomática —aunque solo a corto plazo—, sobre todo para aliviar los síntomas respiratorios [1].

Este tratamiento también se autorizó para tratar el mismo problema en pacientes de seis años y mayores, y está disponible con la mitad de la dosis (37,5 mg de *ivacaftor* + 25 mg de *tezacaftor* + 50 mg de *elexacaftor*) [4]. También se ha comercializado una nueva dosis de 75 mg *ivacaftor* en comprimidos [3].

Un ensayo clínico controlado con placebo. La evaluación del tratamiento con la combinación triple de *ivacaftor* + *tezacaftor* + *elexacaftor* en niños se basa principalmente en un ensayo clínico aleatorizado, de doble ciego y controlado con placebo con una duración de 24 semanas, que incluyó a 121 pacientes de entre 6 y 11 años. Todos eran portadores de la mutación delta F508 en uno de los alelos del gen CFTR y otra mutación de función mínima en el otro alelo [3,5].

Las exacerbaciones pulmonares fueron menos frecuentes en los pacientes en el grupo de la combinación triple que en el grupo placebo: 1,7% frente al 26%, respectivamente (aunque estos datos se basaron en informes de eventos adversos y, por tanto, puede ser que no hayan registrado todas las exacerbaciones).

Además, se analizó la calidad de vida con el cuestionario CFQ-R RD (cuestionario de la fibrosis quística revisado – dominio respiratorio), que evalúa los síntomas respiratorios y que responden los pacientes o sus cuidadores. La puntuación obtenida va de 0 (los síntomas más graves) a 100; el evaluador

consideró que un aumento de al menos 4 puntos representaba una mejoría de los síntomas clínicamente relevante. En el momento de la inscripción, la puntuación media era de 84 y, al concluir el ensayo clínico, había aumentado en 5,9 puntos en el grupo que recibía la combinación triple, frente a 0,5 puntos en el grupo placebo [3,5].

El tratamiento con la combinación triple no se evaluó en ensayos clínicos aleatorizados que incluyeran a niños portadores de la mutación delta F508 en ambos alelos del gen CFTR, ni en los que tuvieran una mutación delta F508 en un alelo y una mutación en el otro alelo que no fuera una mutación de función mínima. La EMA justificó el permiso de comercialización (PC) para tratar a estos niños extrapolando los datos obtenidos de adultos y adolescentes [5].

Lesiones hepáticas frecuentes. El perfil de efectos adversos de los moduladores de CFTR consiste principalmente en infecciones de las vías respiratorias altas, disnea, broncoespasmo, erupciones y lesiones hepáticas frecuentes, incluyendo enzimas hepáticas elevadas e insuficiencia hepática [1].

En el ensayo clínico descrito arriba, los efectos adversos informados en el grupo que recibió la combinación triple fueron en general los que ya se conocían, además de cefalea, que se informó con más frecuencia que en el grupo placebo (30% frente al 20%, respectivamente). Se desconocen las consecuencias a largo plazo de la lesión hepática ocasionada por el tratamiento constante cuando se lo empieza durante la niñez [1,3,5].

Los comprimidos de Kaftrio se deben tragar enteros y no se deben masticar, triturar ni partir, ya que no hay datos de evaluaciones clínicas disponibles sobre estos modos de administración. Esto puede representar un problema para algunos niños debido al tamaño de los comprimidos: los de la dosis más baja miden 12,2 mm x 6,4 mm y, los de la más alta, 15,5 mm x 7,9 mm [4]. Una solución oral sería más conveniente para estos niños.

Revisión de la literatura hasta el 12 de enero de 2023

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

1. Prescrire Editorial Staff “Ivacaftor + tezacaftor + elexacaftor (Kaftrio®) in cystic fibrosis with at least one F508del mutation. Respiratory symptoms alleviated in the short term” *Prescrire Int* 2022; 31 (235): 61-64.
2. Prescrire Rédaction “Ivacaftor + lumacaftor (Orkambi®) et mucoviscidose dès l’âge de 2 ans” *Rev Prescrire* 2020; 40 (437): 177-178.
3. HAS - Commission de la transparence “Avis-Kaftrio, Kalydeco” 11 May 2022: 51 pages.
4. European Commission “SmPC-Kaftrio” 2 December 2022.
5. EMA - CHMP “Public assessment report for Kaftrio. EMEA/H/C/005269/X/0008/G” 11 November 2021 + “Assessment report for paediatric studies submitted according to article 46-Kaftrio. EMEA/H/C/005269/P46/008” 23 June 2022: 128 pages.

Lecanemab para la enfermedad de Alzheimer: No Usar (*Lecanemab for Alzheimer's Disease: Do Not Use*)
Worst Pills, Best Pills. Octubre de 2023

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2023; 26 (4)*

Tags: Leqembi, Alzheimer, demencia, tratamiento de la demencia, aprobación inmerecida por parte de la FDA

En julio de 2023, la FDA concedió la aprobación regular al lecanemab (Leqembi) para tratar la enfermedad de Alzheimer. Anteriormente, la FDA le había concedido la aprobación acelerada. El medicamento, que se administra en infusión intravenosa durante aproximadamente una hora, es un anticuerpo monoclonal diseñado para reducir la acumulación de depósitos anormales de proteínas, denominados placas beta-amiloides, en el cerebro de pacientes con la enfermedad de Alzheimer.

La FDA aprobó el lecanemab para pacientes que presentan deterioro cognitivo leve y que se encuentran en las fases de demencia leve de la enfermedad —que es la población que se estudió en los ensayos clínicos— [1]. Cabe destacar que, al conceder la aprobación regular al lecanemab, se añadió a la información para la prescripción una advertencia de caja negra sobre las "anomalías en las imágenes relacionadas con la presencia de amiloide". Esta advertencia es la más estricta que puede exigir la FDA.

El Grupo de Investigación en Salud de Public Citizen instó a la FDA a que no aprobara el lecanemab [2] y, posteriormente, a que no concediera la aprobación regular [3]. Basándose en los graves problemas de seguridad asociados al fármaco y en los escasos beneficios que aporta al tratamiento (que se exponen con más detalle a continuación), el Grupo de Investigación en Salud de Public Citizen ha designado el lecanemab como medicamento "No Usar".

El lecanemab no es una cura para la enfermedad de Alzheimer, y el fármaco no puede restaurar la función cognitiva ni recuperar los recuerdos perdidos. Su objetivo es ralentizar la progresión de la enfermedad, aunque es probable que los pacientes sigan empeorando mientras reciben el tratamiento.

Al igual que el aducanumab (Aduhelm) y otros fármacos que atacan las placas amiloides, el lecanemab se asocia a efectos adversos graves. Las anomalías en las imágenes relacionadas con la presencia de amiloide pueden ser una señal precursora de una inflamación o hemorragia cerebral grave y potencialmente mortal [4]. Además, para monitorear tales hemorragias cerebrales, se recomienda realizar escáneres cerebrales periódicos antes y durante el tratamiento, lo que aumenta considerablemente el tiempo y el coste asociados a la administración del medicamento.

Sobre la enfermedad de Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer es una enfermedad cerebral irreversible y progresiva que deteriora significativamente la capacidad de pensamiento, la memoria y, en las fases avanzadas, la capacidad para realizar actividades cotidianas. Es la causa más común de demencia entre las personas mayores, representando el 60-80% de todos los casos de demencia, y fue la séptima causa principal de muerte entre los estadounidenses en 2020 [5]. Aproximadamente 6,5 millones de estadounidenses de 65 años o más tienen la enfermedad, y para 2050, se espera que ese número

auge a más de 12 millones.

La causa de la enfermedad de Alzheimer no se conoce por completo y en la actualidad no existe cura. Sin embargo, dado que la enfermedad está asociada a las placas amiloides, se han desarrollado tratamientos, como el lecanemab, que actúan sobre las placas beta-amiloides. Sin embargo, aún no se sabe con certeza si estos tratamientos tienen efectos significativos en la función cognitiva de los pacientes [6]. De hecho, otros fármacos de este tipo, como el aducanumab, han demostrado aportar un beneficio clínico nulo o mínimo [7].

Evidencia de la eficacia del lecanemab

La aprobación regular del lecanemab se basó en un estudio en el que participaron 1.795 pacientes de entre 50 y 90 años de edad, con enfermedad de Alzheimer en etapa inicial, y una acumulación confirmada de placas beta-amiloides [8]. Los sujetos fueron asignados aleatoriamente a recibir una infusión intravenosa de lecanemab o un placebo cada dos semanas.

En comparación con el placebo, el tratamiento de 79 semanas con lecanemab produjo una mayor reducción de las placas cerebrales y resultados levemente mejores en varias pruebas utilizadas para evaluar la función cognitiva [9].

El criterio de valoración principal del estudio fue una prueba conocida como suma de casillas de la Escala de Calificación Clínica de la Demencia (CDR-SB o sum of boxes of the Clinical Dementia Rating Scale), con un rango de puntuaciones de 0 a 18; las puntuaciones más altas indican un mayor deterioro. Cuando se evaluó la cognición (como la memoria y la orientación) y la función (como el cuidado personal) de los pacientes, las puntuaciones disminuyeron en 1,21 puntos en los pacientes que recibieron lecanemab y en 1,66 puntos en el grupo de placebo [10]. La diferencia de 0,45 puntos fue estadísticamente significativa, pero de relevancia clínica incierta. No existe una definición aceptada de qué cambios en la puntuación son clínicamente significativos. Las pequeñas mejoras pueden no ser perceptibles para los pacientes y sus familias [11].

El estudio solo incluyó una población limitada de pacientes con enfermedad de Alzheimer. Por ejemplo, muchos pacientes, entre ellos los que tenían antecedentes de hemorragias cerebrales —que son frecuentes entre los enfermos de Alzheimer—, fueron excluidos del ensayo. Solo se seleccionó a un 30% de los participantes [12], que eran relativamente jóvenes (con una edad media de 72 años) [13], y solo un 2,5% fueron de raza negra. Esto es especialmente preocupante debido a que las personas de raza negra presentan un alto riesgo de padecer la enfermedad de Alzheimer [14].

Problemas de seguridad

En el ensayo, el tratamiento con lecanemab se asoció a tres muertes (durante la extensión abierta del estudio), y los pacientes que recibieron el fármaco presentaron un mayor riesgo de sufrir muchos acontecimientos adversos, a diferencia de los pacientes del grupo de placebo [15]. Por ejemplo, los sujetos que recibieron lecanemab (26%) tuvieron más probabilidades que los

que recibieron placebo (7%) de sufrir reacciones relacionadas con la infusión, que incluyeron aumento de la presión arterial, aumento de la frecuencia cardíaca, fiebre, dolor de cabeza y vómitos. El tratamiento con lecanemab también se asoció a una disminución en el volumen cerebral, y la FDA advirtió que las "implicaciones clínicas" de esta disminución no se comprenden del todo. Los pacientes del grupo lecanemab tuvieron 2,3 veces más probabilidades de presentar anomalías en las imágenes relacionadas con la presencia de amiloide, que los pacientes tratados con placebo [16].

Los pacientes que utilizan aspirina, anticoagulantes como la warfarina (Coumadin) o medicamentos que inhiben la agregación plaquetaria, como el clopidogrel (Plavix), mientras reciben lecanemab, pueden tener un mayor riesgo de hemorragia cerebral [17]. Además, las personas con una mutación genética denominada APOE4 tienen un mayor riesgo de sufrir anomalías en las imágenes relacionadas con la presencia de amiloide [18], especialmente si tienen dos copias de esta mutación (lo que ocurre en aproximadamente el 15% de los pacientes con enfermedad de Alzheimer).

Qué hacer

Los hábitos de vida saludables, como realizar ejercicio físico, seguir una dieta sana y mantener un peso saludable, evitar el consumo excesivo de alcohol y dejar de fumar, son importantes para todas las personas con riesgo de padecer la enfermedad de Alzheimer. Las afecciones como la hipertensión, la diabetes, las cataratas, o una pérdida de audición importante, se deben tratar adecuadamente. Aunque los pacientes y sus familias necesitan y merecen mejores tratamientos para la enfermedad de Alzheimer, el lecanemab aporta beneficios mínimos y acarrea riesgos significativos para la salud. Por ello, el Grupo de Investigación en Salud de Public Citizen ha clasificado al lecanemab como medicamento "No Usar".

Referencias

- Eisai. Label: lecanemab-irmb (LEQEMBI). July 2023. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/761269s001lbl.pdf. Accessed August 9, 2023.
- Public Citizen. Lecanemab letter to the FDA. January 5, 2023. <https://www.citizen.org/lecanemab-letter/>. Accessed August 9, 2023.
- Public Citizen. Testimony before the FDA's peripheral and central nervous system drugs Advisory Committee regarding lecanemab for the treatment of Alzheimer's disease. June 9, 2023. <https://www.citizen.org/article/testimony-before-the-fdas-peripheral-and-central-nervous-system-drugs-advisory-committee->
- [regarding-lecanemab-for-the-treatment-of-alzheimers-disease/](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/761269s001lbl.pdf). Accessed August 9, 2023.
- Eisai. Label: lecanemab-irmb (LEQEMBI). July 2023. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/761269s001lbl.pdf. Accessed July 26, 2023.
- Food and Drug Administration. FDA briefing document, sBLA# 761269/s-001, drug name: lecanemab-irmb; Peripheral and Central Nervous System (PCNS) Drugs Advisory Committee Meeting. June 9, 2023. <https://www.fda.gov/media/169263/download>. Accessed August 9, 2023.
- Begley S. The maddening saga of how an Alzheimer's 'cabal' thwarted progress toward a cure for decades *STAT*. June 25, 2019. <https://www.statnews.com/2019/06/25/alzheimers-cabal-thwarted-progress-toward-cure/>. Accessed July 26, 2023.
- Walsh S, Merrick R, Richard E, et al. Lecanemab for Alzheimer's disease. *BMJ*. 2022;379:o3010.
- Van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P, et al. Lecanemab in early Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2023;388(1):9-21.
- Ibid*.
- Food and Drug Administration. FDA Briefing document, sBLA# 761269/s-001, drug name: lecanemab-irmb; Peripheral and Central Nervous System (PCNS) Drugs Advisory Committee Meeting. June 9, 2023. <https://www.fda.gov/media/169263/download>. Accessed July 26, 2023.
- Liu KY, Schneider LS, Howard R. The need to show minimum clinically important differences in Alzheimer's disease trials. *The Lancet Psychiatry*. 2021;8(11):1013-6.
- Food and Drug Administration. FDA Briefing document, sBLA# 761269/s-001, drug name: lecanemab-irmb; Peripheral and Central Nervous System (PCNS) Drugs Advisory Committee Meeting. June 9, 2023. <https://www.fda.gov/media/169263/download>. Accessed July 26, 2023.
- Eisai. Label: lecanemab-irmb (LEQEMBI). July 2023. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/761269s001lbl.pdf. Accessed July 26, 2023.
- Matthews KA, Xu W, Gaglioti AH, et al. Racial and ethnic estimates of Alzheimer's disease and related dementias in the United States (2015–2060) in adults aged ≥ 65 years. *Alzheimers Dement*. 2019;15(1):17-24.
- Food and Drug Administration. FDA Briefing document, sBLA# 761269/s-001, drug name: lecanemab-irmb; Peripheral and Central Nervous System (PCNS) Drugs Advisory Committee Meeting. June 9, 2023. <https://www.fda.gov/media/169263/download>. Accessed August 9, 2023.
- Ibid*.
- Eisai. Label: lecanemab-irmb (LEQEMBI). July 2023. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/761269s001lbl.pdf. Accessed July 26, 2023.
- Food and Drug Administration. FDA Briefing document, sBLA# 761269/s-001, drug name: lecanemab-irmb; Peripheral and Central Nervous System (PCNS) Drugs Advisory Committee Meeting. June 9, 2023. <https://www.fda.gov/media/169263/download>. Accessed July 26, 2023.

Lenvatinib (Lenvima) + pembrolizumab (Keytruda) para el cáncer de endometrio avanzado o en recaída

Rev Prescrire 2023; 32 (250): 178

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2023; 26 (4)

Tags: inhibidor de tirosina cinasas, receptores VEGF, inmunostimulante, inhibidor de los puntos de control inmunitario (PD-1)

Puede ser de ayuda

Alargó la mediana de la supervivencia en siete meses en un único ensayo clínico aleatorizado que lo comparó con la quimioterapia

con un solo citotóxico, pero se discontinuó el tratamiento con más frecuencia debido a los efectos adversos graves.

LENVIMA - *lenvatinib* en cápsulas duras

• 4 mg o 10 mg de *lenvatinib* por cápsula

Eisai

■ **Antineoplásico; inhibidor de varias tirosinas cinasas, incluyendo las asociadas a los receptores VEGF**

KEYTRUDA - **pembrolizumab** en concentrado para solución para perfusión

• **100 mg** de **pembrolizumab** por vial (25 mg/ml)

MSD

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

■ **Nueva indicación para Lenvima y Keytruda:** *lenvatinib*, en combinación con *pembrolizumab*, para pacientes adultas con “*cáncer endometrial avanzado o recurrente que sigue empeorando, o después de haber recibido un tratamiento previo con platino en cualquier entorno y que no son aptas para un tratamiento curativo mediante cirugía o radiación*” [procedimientos centralizados UE]

■ **Dosis:** 20 mg de *lenvatinib* como dosis diaria única por vía oral, en combinación con *pembrolizumab* mediante perfusión en una dosis de 200 mg cada tres semanas o 400 mg cada seis semanas, hasta que progrese la enfermedad o se presenten efectos adversos inaceptables.

El cáncer endometrial afecta principalmente a mujeres mayores de 60 años [1]. En una etapa avanzada, el tratamiento inicial se basa en la cirugía, complementada con radioterapia y antineoplásicos. La quimioterapia de referencia incluye un compuesto de platino. En los casos en que la enfermedad es refractaria o hay una recaída, y se considera un tratamiento con quimioterapia, no existe un protocolo consensuado. Las opciones principales son *doxorubicina* (una antraciclina) y *paclitaxel* (un taxano), en monoterapia. Al igual que con el cáncer de ovario, en ocasiones se ofrece una nueva tanda de quimioterapia basada en platino cuando la recaída ocurre más de seis meses después de haber recibido un tratamiento previo con este tipo de quimioterapia [1-3]. En esta fase de la enfermedad, la mediana de la supervivencia global es de aproximadamente un año [4].

En la UE, la combinación de *lenvatinib* (un inhibidor de las tirosinas cinasas que incluye a las asociadas a los receptores del VEGF) + *pembrolizumab* (un anticuerpo inmunoestimulante) se ha autorizado para tratar a pacientes con cáncer endometrial avanzado o en recaída —que hayan recibido quimioterapia basada en platino— y que no sean aptas para recibir tratamiento curativo mediante cirugía o radioterapia [4].

La evaluación clínica de esta combinación se basa principalmente en un ensayo clínico aleatorizado sin enmascaramiento que incluyó a 827 pacientes: todas habían empeorado o habían sufrido una recaída del cáncer de endometrio después de recibir quimioterapia basada en platino.

Las pacientes recibieron una combinación de *lenvatinib* + *pembrolizumab* o la elección del investigador (*doxorubicina* o *paclitaxel*). La mayoría de las pacientes tenían un estado general de salud bueno a pesar de la enfermedad, y en el 34% de los casos, el intervalo entre los tratamientos previos con quimioterapia basada en platino y la recaída fue de más de seis meses (lo que sugiere que algunas pacientes habrían sido aptas para recibir un segundo ciclo de quimioterapia basada en platino) [3,4].

En un análisis preliminar planeado en el protocolo, después de una mediana de seguimiento de 11 meses (y un total de 433 muertes), la mortalidad en el grupo *lenvatinib* + *pembrolizumab* fue del 46%, frente al 59% en el grupo control, con una mediana de supervivencia general estimada en aproximadamente 18 meses, frente a 11 meses (una diferencia estadísticamente significativa). La mediana estimada de la supervivencia libre de progresión fue de 7 meses en el grupo *lenvatinib* + *pembrolizumab*, frente a 4 meses en el grupo control ($p < 0,0001$) [4].

Se planeó un análisis final de la supervivencia después de que hubieran ocurrido 526 muertes [4].

El ensayo clínico descrito arriba no reveló ningún efecto adverso nuevo del *lenvatinib* o el *pembrolizumab*. Alrededor del 53% de las pacientes en el grupo *lenvatinib* + *pembrolizumab* padecieron al menos un evento adverso grave, frente al 30% en el grupo control. En general, el 33% de las pacientes en el grupo *lenvatinib* + *pembrolizumab* interrumpió al menos uno de estos medicamentos debido a un evento adverso, en comparación con el 8% en el grupo control [4].

Revisión de la literatura hasta el 6 de febrero de 2023

En respuesta a nuestra solicitud de información, Eisai nos proveyó elementos relacionados con el empaquetado.

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

1. Oaknin A et al. “Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up” *Ann Oncol* 2022; **33** (9): 860-877.
2. NCCN “Uterine neoplasms, Version 1.2022” 4 November 2021: 120 pages.
3. HAS - Commission de la Transparence “Avis-Keytruda” 30 March 2022: 25 pages.
4. EMA - CHMP “Public assessment report for Keytruda. EMEA/H/C/003820/ II/0105” 14 October 2021: 170 pages.

Mepolizumab (Nucala) para tratar la poliposis nasal

Rev Prescrire 2023; 32 (250): 177

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2023; 26 (4)

Tags: inhibidor de la interleucina 5, inmunosupresor, corticosteroides intranasales, rinosinusitis crónica, corticosteroide

Nada nuevo

Al igual que con el *dupilumab*, la eficacia parece ser modesta después de un año de tratamiento, y existen muchas incógnitas sobre sus efectos adversos, sobre todo a largo plazo.

NUCALA - **mepolizumab** en polvo para solución, o solución, para inyección subcutánea
GlaxoSmithKline

■ **Inmunosupresor; inhibidor de la interleucina 5**

■ **Nueva indicación:** “*como complemento de los corticosteroides intranasales, para tratar a pacientes adultos con rinosinusitis crónica grave con pólipos nasales, para quienes el tratamiento con corticosteroides sistémicos o la*

cirugía no proporcionan un control adecuado” [procedimiento centralizado UE]

■ **Dosis:** 100 mg mediante inyección subcutánea cada cuatro semanas

La poliposis nasal es una enfermedad inflamatoria crónica que afecta la mucosa nasal y en la que se forman pólipos, que provocan una sensación de obstrucción nasal, anosmia, además de disgeusia y rinorrea. Para los adultos con síntomas muy molestos que no reciben un alivio adecuado con los corticoesteroides intranasales, una opción es el tratamiento con un corticoesteroide por vía oral durante períodos cortos de tiempo. Otra opción es añadir *dupilumab*, un anticuerpo monoclonal anti interleucinas 4 y 13. Este medicamento tiene un perfil de efectos adversos diferente, pero sus efectos a largo plazo son inciertos, y solo tiene una eficacia modesta. La cirugía es un último recurso cuando fracasa el tratamiento médico, aunque las recaídas son frecuentes [1].

El *mepolizumab* es un anticuerpo monoclonal anti interleucina 5 que tiene efectos inmunosupresores. Ya estaba autorizado en la UE, especialmente para tratar el asma. Ahora también se lo autorizó como complemento de los corticoesteroides intranasales para tratar a adultos con poliposis nasal muy problemática que no experimenta un alivio adecuado con un corticoesteroide por vía oral, o que está en recaída después de haberse sometido a una cirugía [2,3].

No se ha comparado al *mepolizumab* con el *dupilumab* para tratar este problema, ya que se los estaba desarrollando al mismo tiempo. La evaluación clínica se basa principalmente en un ensayo clínico aleatorizado, de doble ciego y controlado con placebo que incluyó a 407 adultos que ya estaban recibiendo un corticoesteroide intranasal. Todos se habían sometido al menos a una cirugía durante los 10 años antes de inscribirse en el ensayo. El fracaso del tratamiento con un corticoesteroide por vía oral no fue un criterio de inclusión. Alrededor del 50% de los pacientes no habían recibido un corticoesteroide por vía oral durante los 12 meses previos [2-4].

Se evaluó la obstrucción nasal con una escala visual analógica que iba de 0 (sin síntomas) a 10. La EMA consideró que una diferencia de 3 puntos era la mínima diferencia clínica significativa. La mediana de la puntuación al comienzo del estudio era de 9 en cada grupo. Después de 52 semanas de tratamiento, la mediana de la reducción en esta puntuación fue de 4,4 para los pacientes en el grupo *mepolizumab*, frente a 0,8 en el grupo placebo ($p < 0,001$). El *mepolizumab* también provocó una reducción de otros síntomas, particularmente de las alteraciones del sentido del olfato. Durante el período del tratamiento, la necesidad de usar corticoesteroides por vía oral pareció ser menos frecuente entre los pacientes en el grupo *mepolizumab* que entre los del grupo placebo (25% frente al 37%, respectivamente); lo mismo sucedió con la cirugía (9% frente al 23%, respectivamente) [2,3].

Los efectos adversos del *mepolizumab* son los que se observan frecuentemente con todos los inmunosupresores, incluyendo, en particular, infecciones y cáncer. Se suman además los de los anticuerpos monoclonales, que incluyen reacciones en el lugar de la inyección y reacciones anafilácticas. Aún persisten algunas dudas sobre varios riesgos posibles, sobre todo los relacionados con trastornos tromboembólicos y cardiovasculares. En el ensayo clínico del *mepolizumab* para tratar la poliposis nasal, no se notificaron efectos adversos a corto plazo que fueran desconocidos hasta ese momento [2,5].

Revisión de la literatura hasta el 15 de febrero de 2023

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

1. Prescrire Editorial Staff “Dupilumab - Dupixent^o and nasal polyps” *Prescrire Int* 2020; **29** (220): 264.
2. EMA - CHMP “Public assessment report for Nucala. EMEA/H/C/003860/II/0035” 16 September 2021: 129 pages.
3. HAS - Commission de la Transparence “Avis-Nucala” 15 June 2022: 39 pages.
4. Han JK et al. “Mepolizumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps (SYN APSE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial” *Lancet Respir Med* 2021; **9** (10): 1141-1153.
5. Prescrire Rédaction “Anti-interleukine-5: mepolizumab, etc.” *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2023.

Metotrexato en inyecciones subcutáneas semanales (Nordimet) para tratar la enfermedad de Crohn (continuación)

Rev Prescrire 2023; 32 (249): 153

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2023; 26 (4)

Tags: corticoesteroides, tratamiento de la remisión

Nada nuevo

En la UE, se otorgó el permiso de comercialización (PC) al *metotrexato* (un inmunosupresor) —con la marca comercial Nordimet (Nordic Pharma)— por vía subcutánea para tratar a pacientes adultos, para “inducir la remisión de la enfermedad de Crohn dependiente de corticoesteroides (...) y para el mantenimiento de la remisión” [1]. Anteriormente, en Francia, el *metotrexato* solo estaba autorizado para tratar esta enfermedad después de que hubiera fracasado una tiopurina (otro tipo de inmunosupresor) como la *azatioprina*, aunque no se evaluó el *metotrexato* en un ensayo clínico comparativo para tratar este problema [2].

Este nuevo PC se basa en dos ensayos clínicos controlados con placebo que se ejecutaron en la década de 1990, en pacientes que, en su mayoría, habían recibido una tiopurina [3]. El *metotrexato* fue más eficaz que un placebo para inducir la remisión (aproximadamente en el 40% de los pacientes, frente al 20% en el grupo control), pero más pacientes padecieron al menos un evento adverso que ocasionó que se interrumpiera el tratamiento (aproximadamente el 17% frente al 2%, respectivamente). También fue más eficaz para mantener la remisión (aproximadamente en el 65% de los pacientes, frente al 40% entre los controles) [3]. En resumen, estos datos avalan el PC, pero el *metotrexato* no ha demostrado ser una opción superior a los otros inmunosupresores para tratar esta enfermedad.

Es muy importante indicar siempre, en la prescripción y en el envase, el día que se eligió para la inyección semanal de *metotrexato*, para prevenir errores de administración a destiempo [2].

Revisión de la literatura hasta el 5 de enero de 2023

1. European Commission “SmPC-Nordimet” 28 November 2022.
2. “Méthotrexate en sous-cutané (Metoject^o ou autre) et maladie de Crohn” Rev Prescrire 2020; 40 (444): 739.
3. EMA - CHMP “Public assessment report for Nordimet. EMEA/H/C/003983/II/0016” 10 December 2020: 46 pages

La FDA aprueba dos productos de microbiota fecal (*Two FDA-Approved Fecal Microbiota Products*) *Worst Pills, Best Pills*. Julio de 2023

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2023; 26 (4)

Tags: trasplante de microbiota fecal, TMF, microbioma intestinal, Clostridioides difficile, C difficile

Desde hace años, los trasplantes de microbiota fecal (TMF) se utilizan en ensayos clínicos para tratar diversos problemas de salud. En noviembre de 2022, la FDA aprobó el primer producto que contiene microorganismos vivos producidos a partir de heces (materia fecal) de donantes sanos [1, 2]. Este producto, que se comercializa bajo la marca Rebyota, se administra por enema. En abril de 2023, la FDA aprobó un segundo producto de microbiota fecal (Vowst) que se puede tomar por vía oral. Ambos productos están indicados únicamente para pacientes adultos que padecen una infección grave denominada infección recurrente por *Clostridioides difficile* (*C. difficile*) (ICD), y su finalidad es ayudar a restaurar el microbioma intestinal de los pacientes que han padecido esta infección [3].

Los TMF pueden ser un último recurso razonable para los pacientes con infecciones recurrentes por *C. difficile* que no responden a los antibióticos, pero es crucial que el TMF se realice utilizando uno de los dos productos que se aprobaron para este procedimiento, y bajo la supervisión de un profesional de la salud.

¿Qué es el microbioma humano?

El cuerpo humano alberga billones de microorganismos, como bacterias y otras células microbianas que conforman el llamado microbioma humano [4]. Pero como estos organismos son tan pequeños, solo representan entre el 1 y el 3% de la masa corporal de una persona. La mayoría de estos microbios viven en el tracto intestinal y se conocen como "flora intestinal" o "microbioma intestinal". Aunque los investigadores estiman que hay más de 1.000 tipos de microbios intestinales, el tracto digestivo de una persona sana suele tener una mezcla de al menos 160 especies diferentes.

Por lo general, estos microbios no son perjudiciales para el cuerpo humano. De hecho, muchos son importantes para nuestra salud en general porque ayudan a la digestión, participan en la producción de vitaminas que nuestro cuerpo no puede producir por sí mismo, y son necesarios para que el sistema inmunitario funcione bien. Tener muchos y diversos tipos de organismos "buenos" también puede ayudar a que los patógenos nocivos se mantengan a raya. Por ejemplo, los investigadores han descubierto que los pacientes que padecen enfermedades como la ICD, el síndrome del intestino irritable, la colitis ulcerosa o la enfermedad de Crohn tienden a tener menos microbios beneficiosos y menos diversos que las personas sanas [5].

La composición de la flora intestinal de una persona cambia a lo largo de su vida en función de numerosos factores, como el sexo,

la edad, la raza, el estilo de vida y la dieta [6, 7]. También hay varios factores (como el tratamiento con antibióticos) que pueden alterar la cantidad y el equilibrio de los microbios beneficiosos, como se explica con más detalle a continuación.

¿Qué son los trasplantes de microbiota fecal?

Dado que muchos de los microbios que viven en el intestino también se encuentran en la microbiota fecal, los microbios fecales de un donante sano se pueden colocar —o trasplantar— en el intestino de un paciente [8]. Esta transferencia se denomina trasplante de microbiota fecal, a veces también llamado trasplante de microbiota o trasplante de heces.

Sin embargo, dado que también se pueden transferir accidentalmente microorganismos nocivos a través de los TMF, el donante y su donación de heces deben ser sometidos a revisiones y análisis para detectar diferentes bacterias y virus que podrían causar enfermedades [9]. Posteriormente, las donaciones de heces se diluyen, se filtran y se preparan para el trasplante (mediante cápsulas que se pueden tragar, un enema o una colonoscopia, o una sonda que se introduce por la nariz hasta el estómago).

Los investigadores aún no saben exactamente cómo y por qué los TMF parecen funcionar. Lo más probable es que los microbios sanos introducidos en el intestino del paciente ayuden a resolver el equilibrio alterado del paciente, añadiendo las cepas faltantes de microbios intestinales [10]. Asimismo, todavía no se sabe si el cambio de la flora intestinal de una persona puede tener consecuencias indeseables a largo plazo.

En general, los TMF se consideran relativamente seguros, y sus efectos adversos se limitan en gran medida a alteraciones gastrointestinales leves y de corta duración, sobre todo cuando el donante y su donación de heces han sido sometidos a exámenes y pruebas exhaustivas [11],

Sin embargo, también se han notificado complicaciones más graves, entre ellas, algunas causadas por el método de administración del trasplante (como perforaciones del intestino), pero también infecciones bacterianas o virales que pueden poner en peligro la vida [13]. Por ejemplo, varios pacientes fueron hospitalizados y dos murieron tras recibir un TMF, como parte de un ensayo clínico, porque el trasplante contenía un tipo raro de bacteria de *Escherichia coli* que no se había incluido en los análisis que se hacen antes del trasplante [14, 15].

TFM para la infección por *C. difficile*

Hasta la fecha, la mayoría de la información sobre la seguridad y eficacia de los TMF está disponible para el tratamiento de la infección recurrente por la bacteria productora de toxinas *C.*

difficile [16]. Esta enfermedad puede causar dolor abdominal, diarrea grave y colitis (inflamación del colon). Cada año se producen casi medio millón de estas infecciones en EE UU, que causan entre 15.000 y 30.000 muertes [17, 18].

Aunque cualquiera puede contraer la ICD, los pacientes de edad avanzada y los que han recibido tratamientos con antibióticos son los más expuestos. De hecho, según los CDC (Centros para el Control y Prevención de Enfermedades), esta infección es entre siete y diez veces más probable que se produzca durante o después de un tratamiento con antibióticos, ya que, además de eliminar las bacterias a las que se dirigía originalmente el tratamiento antibiótico, también pueden modificar notablemente la flora intestinal. Esto, a su vez, puede permitir que las bacterias nocivas del intestino, como la *C. difficile*, tomen el control. Desgraciadamente, tras el tratamiento inicial, la infección reaparece en un 10-30% de los pacientes, ya sea una o varias veces (lo que se denomina ICD recurrente). Además, cada recurrencia aumenta la probabilidad de otra posterior.

La ICD y la ICD recurrente se tratan con antibióticos [19]. Sin embargo, varios estudios de casos [20] y ensayos clínicos [21] han demostrado que la microbiota fecal trasplantada puede ser una alternativa de tratamiento eficaz para los pacientes con ICD recurrente.

La aprobación del producto de microbiota fecal RBX2660 (Rebyota) se basó en los datos de seis ensayos clínicos [22]. La seguridad del producto se demostró mediante un análisis combinado de cinco de estos estudios y mostró que el 23% de los pacientes que recibieron el producto de microbiota fecal experimentaron efectos adversos relacionados con el tratamiento, en comparación con el 19% del grupo placebo. Estos efectos adversos fueron principalmente leves o moderados e incluyeron dolor abdominal, diarrea, hinchazón, gases y náuseas [23]. Sin embargo, el doble de pacientes que tomaron RBX2660 (14%), en comparación con los que recibieron placebo (7%), experimentaron efectos adversos graves. También es importante señalar que los participantes en estos estudios fueron principalmente mujeres (67%) y de raza blanca (94%), lo que reduce lo que sabemos sobre la seguridad de este tratamiento para otros grupos de pacientes.

Los datos sobre la eficacia de este producto proceden solo de un subconjunto de estos estudios, que mostraron que el tratamiento con RBX2660 se consideró un éxito para un número significativamente mayor de pacientes (71%) que el tratamiento con placebo (58%) [24]. Aunque los expertos del comité que asesoró a la FDA en la decisión de aprobar su comercialización consideraron que este efecto era solo "modesto", señalaron que "incluso un efecto modesto podría ser clínicamente significativo para los pacientes con ICD recurrente que no habían respondido a otras opciones de tratamiento disponibles".

La seguridad y eficacia del producto oral de esporas de microbiota fecal, live-brpk (Vowst), se basó en un ensayo clínico. Un número menor de pacientes que recibieron el TMF (12,4%) experimentaron una recurrencia, en comparación con los que recibieron placebo (39,8%).

Los pacientes que experimentaron una recurrencia de la ICD, durante el ensayo clínico de ocho semanas, también se pudieron

inscribir en un segundo estudio de seguridad. En ambos estudios de seguridad, un mayor número de pacientes del grupo que recibió este tratamiento experimentaron efectos adversos como hinchazón abdominal, fatiga, estreñimiento y diarrea, en comparación con los que recibieron placebo. Sin embargo, todos los efectos adversos se consideraron de leves a moderados y se resolvieron al cabo de unos días.

¿Qué significan estas aprobaciones para los pacientes?

Hasta la fecha, el producto administrado por enema y el producto oral están indicados únicamente para reducir la recurrencia de la ICD, en pacientes adultos que han recibido tratamiento previo con antibióticos para la ICD [25]. Sin embargo, como se trata de productos de microbiota fecal, contienen microbios y, por tanto, pueden transmitir agentes infecciosos.

Aunque hay ensayos clínicos que estudian los TMF para una serie de problemas de salud diferentes, como la enfermedad intestinal inflamatoria, la obesidad, la enfermedad de Crohn y el autismo, aún no hay pruebas concluyentes sobre la seguridad o eficacia de este tipo de tratamiento para estas afecciones [26].

Por este motivo, la FDA considera que cualquier tratamiento con TMF, para cualquier afección que no sea la ICD recurrente, está en fase de investigación y solo se debe realizar como parte de un ensayo clínico [27, 28].

Qué hacer

Los pacientes solo deben considerar estos tratamientos después de hablar con su médico, utilizando Rebyota o Vowst bajo supervisión médica. A pesar de las restricciones de recibir TMF en un entorno de atención médica, especialmente para quienes padecen afecciones distintas a la ICD recurrente, este procedimiento no se debe realizar en casa sin la supervisión de un profesional de la salud. Los trasplantes fecales realizados "por cuenta propia" pueden ser muy peligrosos, especialmente si las heces donadas no se analizan adecuadamente.

Además, es importante recordar que hasta que no se disponga de datos clínicos fiables para afecciones distintas a la ICD recurrente, los posibles beneficios y riesgos a corto y largo plazo de este tratamiento seguirán siendo desconocidos.

Referencias

1. Food and Drug Administration. FDA approves first fecal microbiota product. November 2022. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-fecal-microbiota-product>. Accessed May 8, 2023.
2. Ferring Pharmaceuticals. Label: REBYOTA (donor human stool suspension). November 2022. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=7af8a7f6-a441-4dc6-a151-138a89166fbb&type=display>. Accessed May 8, 2023.
3. Food and Drug Administration. Fecal microbiota products. November 2022. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/fecal-microbiota-products>. Accessed May 8, 2023.
4. National Institutes of Health Human Microbiome Project. About the human microbiome. <https://hmpdacc.org/hmp/overview/>. Accessed May 8, 2023.
5. Mayo Clinic. The microbiome, fecal microbiota transplants and inflammatory bowel disease. June 2019. <https://www.mayoclinic.org/medical-professionals/digestive-diseases/news/the-microbiome-fecal-microbiota-transplants-and-inflammatory-bowel-disease/mqc-20463208>. Accessed May 8, 2023.

6. Valles-Colomer M, Blanco-Míguez A, et al. The person-to-person transmission landscape of the gut and oral microbiomes. *Nature*. 2023; 641 (7946):125-135.
7. Gupta S, Allen-Vercoe E, Petrof EO. Fecal microbiota transplantation: in perspective. *Therap Adv Gastroentero*. 2016;9(2):229-239.
8. Food and Drug Administration. Fecal microbiota products. November 2022. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/fecal-microbiota-products>. Accessed May 18, 2023.
9. Gupta S, Allen-Vercoe E, Petrof EO. Fecal microbiota transplantation: in perspective. *Therap Adv Gastroentero*. 2016;9(2):229-239.
10. Borody, T., Ramrakha, S. Fecal microbiota transplantation for treatment of *Clostridioides difficile* infection. *UpToDate*. Updated January 03, 2023.
11. Fecal transplants for *c. difficile* diarrhea gain wider use. *Worst Pills, Best Pills News*. August 2016. <https://www.citizen.org/news/fecal-transplants-for-c-difficile-diarrhea-gain-wider-use/>. Accessed May 8, 2023.
12. Gupta S, Allen-Vercoe E, Petrof EO. Fecal microbiota transplantation: in perspective. *Therap Adv Gastroentero*. 2016;9(2):229-239.
13. Johns Hopkins Medicine. Fecal Transplant. <https://www.hopkinsmedicine.org/health/treatment-tests-and-therapies/fecal-transplant>. Accessed May 8, 2023.
14. Food and Drug Administration. Safety alert regarding use of fecal microbiota for transplantation and risk of serious adverse events likely due to transmission of pathogenic organisms. March 2020. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/safety-availability-biologics/safety-alert-regarding-use-fecal-microbiota-transplantation-and-risk-serious-adverse-events-likely>. Accessed May 8, 2023.
15. Borody, T., Ramrakha, S. Fecal microbiota transplantation for treatment of *Clostridioides difficile* infection. *UpToDate*. Updated January 03, 2023.
16. Gupta S, Allen-Vercoe E, Petrof EO. Fecal microbiota transplantation: in perspective. *Therap Adv Gastroentero*. 2016;9(2):229-239.
17. Centers for Disease Control and Prevention. *C. diff* infection – am I at risk? <https://www.cdc.gov/cdiff/pdf/FS-Cdiff-PatientsFamilies-508.pdf>. Accessed May 8, 2023.
18. Food and Drug Administration. FDA briefing document for RBX2660 (fecal microbiota suspension for rectal enema). September 2022. <https://www.fda.gov/media/161679/download>. Accessed May 8, 2023.
19. Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guideline by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA): 2021 Focused update guidelines on management of *Clostridioides difficile* infection in adults. June 2021. <https://www.idsociety.org/practice-guideline/clostridioides-difficile-2021-focused-update/#null>. Accessed May 8, 2023.
20. Gupta S, Allen-Vercoe E, Petrof EO. Fecal microbiota transplantation: in perspective. *Therap Adv Gastroentero*. 2016;9(2):229-239.
21. Fecal transplants for *c. difficile* diarrhea gain wider use. *Worst Pills, Best Pills News*. August 2016. <https://www.citizen.org/news/fecal-transplants-for-c-difficile-diarrhea-gain-wider-use/>. Accessed May 8, 2023.
22. Food and Drug Administration. FDA briefing document for RBX2660 (fecal microbiota suspension for rectal enema). September 2022. <https://www.fda.gov/media/161679/download>. Accessed May 8, 2023.
23. Ferring Pharmaceuticals. Label: REBYOTA (donor human stool suspension). November 2022. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?etid=7af8a7f6-a441-4dc6-a151-138a89166fbb&type=display>. Accessed May 8, 2023.
24. Food and Drug Administration. Center for Biologics Evaluation and Research. Summary minutes. September 2022. <https://www.fda.gov/media/162485/download>. Accessed May 8, 2023.
25. Ferring Pharmaceuticals. Label: REBYOTA (donor human stool suspension). November 2022. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?etid=7af8a7f6-a441-4dc6-a151-138a89166fbb&type=display>. Accessed May 8, 2023.
26. Johns Hopkins Medicine. Fecal transplant. <https://www.hopkinsmedicine.org/health/treatment-tests-and-therapies/fecal-transplant>. Accessed May 8, 2023.
27. Food and Drug Administration. Enforcement policy regarding investigational new drug requirements for use of fecal microbiota for transplantation to treat *clostridioides difficile* infection not responsive to standard therapies. November 2022. <https://www.fda.gov/media/86440/download>. Accessed May 8, 2023.
28. Gupta S, Allen-Vercoe E, Petrof EO. Fecal microbiota transplantation: in perspective. *Therap Adv Gastroentero*. 2016;9(2):229-239.

Nivolumab (Opdivo) para el cáncer de estómago o de esófago avanzado

Rev Prescrire 2023; 32 (251): 201-203

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2023; 26 (4)

Tags: Carcinoma de células escamosas de esófago avanzado que expresa la proteína PD-L1, Inmunoestimulante, inhibidor de los puntos de control inmunitario (PD-1), cáncer de esófago irreseccable

Es una opción, sobre todo como tratamiento de primera línea para algunos carcinomas de células escamosas de esófago, en combinación con quimioterapia

Carcinoma de células escamosas de esófago avanzado que expresa la proteína PD-L1

Ofrece una ventaja

En un ensayo clínico sin enmascaramiento en el que se evaluó la adición de nivolumab a la quimioterapia basada en una combinación de platino y una fluoropirimidina, como tratamiento

de primera línea, la mediana de la supervivencia fue de 15,4 meses, frente a 9,1 meses en el grupo que recibió solo quimioterapia. La combinación de *nivolumab* + *ipilimumab* no fue más eficaz que la combinación de *nivolumab* + quimioterapia, pero se asoció a una incidencia mayor de eventos adversos graves.

Como tratamiento de segunda línea después de un citotóxico, en un ensayo clínico que lo comparó con un taxano, el *nivolumab* en monoterapia alargó la mediana de la supervivencia algunas semanas, independientemente de que se expresara la proteína PD-L1 (10,9 meses frente a 8,4 meses), pero hubo un aumento del riesgo de muerte durante los primeros meses del ensayo clínico.

El *nivolumab* acarrea un riesgo de efectos adversos graves, como trastornos autoinmunes que afectan a varios órganos, alergias y reacciones por la infusión.

Adenocarcinoma de estómago o de esófago avanzado que expresa la proteína PD-L1

Puede ser de ayuda

En un ensayo clínico que lo evaluó como tratamiento de primera línea, añadir *nivolumab* a la combinación de platino + una fluoropirimidina alargó la mediana de la supervivencia en tres meses si se expresaba la proteína PD-L1 (14 meses frente a 11 meses). Sin embargo, este beneficio es incierto dado que el protocolo se modificó varias veces durante el ensayo clínico, lo que debilita los resultados. En este contexto, añadir *nivolumab* aumentó la incidencia de eventos adversos graves, que ocurrieron en el 54% de los pacientes frente al 44% en el grupo que solo recibió quimioterapia. En los pacientes cuyos cánceres expresaban la proteína PD-L1 en poca o ninguna cantidad, los datos de este y otro ensayo clínico no han demostrado que añadir *nivolumab* a la quimioterapia alargue la supervivencia.

OPDIVO - *nivolumab* en concentrado para solución para perfusión endovenosa

• **40 mg, 100 mg, 120 mg** (nueva dosis) o **240 mg** de *nivolumab* por vial (10 mg/ml)

Bristol-Myers Squibb

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

■ **Nuevas indicaciones:** “*carcinoma de células escamosas de esófago irreseccable avanzado, recurrente o metastásico*”:

– como tratamiento de primera línea, en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidina + quimioterapia a base de platino o con *ipilimumab*, cuando hay “*expresión de PD-L1 en células tumorales $\geq 1\%$* ”;

– como tratamiento de segunda línea en monoterapia, después de haber recibido quimioterapia basada en platino + una fluoropirimidina;

– “*en combinación con fluoropirimidina y quimioterapia basada en platino (...) para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con adenocarcinoma gástrico, de la unión gastroesofágica o de esófago avanzado o metastásico HER2 negativo cuyos tumores expresan PD-L1 con una puntuación positiva combinada (CPS, por sus siglas en inglés) ≥ 5* .” (a). [procedimiento centralizado UE]

■ **Dosis:** dependiendo de la indicación, 240 mg o 3 mg/kg cada 2 semanas, 360 mg cada 3 semanas, o 480 mg cada 4 semanas.

Comparar antes de decidir

La mayoría de los cánceres gástricos son adenocarcinomas que no sobreexpresan la proteína HER2. La mayoría de los cánceres de esófago suelen ser carcinomas de células escamosas localizados en el tercio medio del esófago. Los adenocarcinomas son un tipo infrecuente de cáncer esofágico que se sitúa en la parte inferior del esófago o en la unión gastroesofágica. Dependiendo de su localización exacta, los tumores malignos de la unión gastroesofágica se pueden considerar cánceres de esófago o de estómago [1-4].

Estos diferentes cánceres se suelen descubrir en una etapa avanzada y tienen un mal pronóstico: la tasa de supervivencia a los 5 años es inferior al 20% [1-4].

Para los pacientes con cáncer gástrico o esofágico metastásico o inoperable, ya sea adenocarcinoma o carcinoma de células escamosas, el tratamiento de primera línea se suele basar en una quimioterapia combinada, especialmente a base de platino + una fluoropirimidina como *fluorouracilo*, *capecitabina* o *tegafur* [1-4].

Como adyuvante de la quimioterapia, el *pembrolizumab* —un anticuerpo inmunoestimulante dirigido contra el receptor PD-1— es otra opción cuando las células tumorales expresan el ligando de este receptor (PD-L1). Un ensayo clínico controlado con placebo, que incluyó principalmente a pacientes con carcinoma esofágico de células escamosas, aportó evidencia de baja calidad que mostraba que añadir *pembrolizumab* al tratamiento de quienes tenían una puntuación positiva combinada (CPS) de al menos 10, alargó la mediana de la supervivencia al menos 4 meses (13,5 meses frente a 9,4), pero con un aumento de los efectos adversos graves que, en algunos casos, fueron mortales (a) [3].

No hay consenso respecto al tratamiento subsecuente de los pacientes con carcinoma esofágico de células escamosas en recaída o en progresión después de recibir la quimioterapia de primera línea. En ocasiones se ofrece la monoterapia con un taxano a los pacientes que tienen un estado general de salud bueno, pero a riesgo de padecer numerosos efectos adversos y sin tener pruebas de que alargue la supervivencia en ensayos clínicos comparativos aleatorizados. Otra opción es únicamente cuidado paliativo [5,6].

¿Qué hay de nuevo?

El *nivolumab* es un anticuerpo monoclonal dirigido contra la PD-1, al igual que el *pembrolizumab*. Ya estaba autorizado en la UE para tratar varios cánceres. Ahora se lo ha autorizado para tratar a pacientes con algunos cánceres gástricos o esofágicos inoperables o metastásicos, ya sea en monoterapia o en combinación con quimioterapia o con *ipilimumab* (un anticuerpo inmunoestimulante que bloquea a la proteína del punto de control CTLA-4) [7].

En estos casos, ¿representa el *nivolumab* un avance terapéutico en comparación con los tratamientos que ya están disponibles? Y, en particular, ¿alarga la supervivencia?

Como tratamiento de primera línea para el carcinoma de células escamosas de esófago: al añadirlo a la quimioterapia, alargó la supervivencia 6 meses. En los pacientes con carcinoma de esófago de células escamosas inoperable o metastásico que no han recibido tratamiento en esta etapa de la enfermedad, un ensayo clínico aleatorizado sin enmascaramiento (CheckMate 648) comparó al *nivolumab* + *cisplatino* + *fluorouracilo* con el *nivolumab* + *ipilimumab* frente al *cisplatino* + *fluorouracilo*. No se dispone de ensayos clínicos que lo comparen con el *pembrolizumab*, dado que el desarrollo clínico para esta indicación tuvo lugar al mismo tiempo que el del *nivolumab* [1,8,9].

Este ensayo clínico incluyó a 970 pacientes, y alrededor del 60% de ellos padecía un cáncer metastásico. En aproximadamente el 50% de los pacientes, la proporción de células tumorales que expresaban la proteína PD-L1 fue de al menos un 1%. Este criterio se tomó en cuenta durante la aleatorización (estratificación) [1,8].

La mediana de la duración del seguimiento fue de aproximadamente 24 meses. En el subgrupo de 472 pacientes en quienes al menos un 1% de las células tumorales expresaban la PD-L1, la mediana de la supervivencia fue de 15,4 meses en el grupo que recibió *nivolumab* + quimioterapia frente a 13,7 meses en el grupo que recibió *nivolumab* + *ipilimumab*, frente a 9,1 meses en el grupo que recibió solo quimioterapia (diferencias estadísticamente significativas, además de la comparación entre el *nivolumab* + quimioterapia versus *nivolumab* + *ipilimumab*). Añadir *nivolumab* a la quimioterapia no alargó la mediana de la supervivencia en el subgrupo de pacientes en quienes menos del 1% de las células tumorales expresaba la PD-L1 [1,8,9].

Durante los primeros cuatro meses del ensayo clínico, la tasa de mortalidad fue más alta en el grupo *nivolumab* + *ipilimumab*: 20% frente al 12% en el grupo de quimioterapia sola, principalmente debido a la progresión del cáncer. Los factores de riesgo propuestos incluyeron una masa tumoral alta y la presencia de metástasis en el hígado [8].

Como tratamiento de segunda línea para el carcinoma de células escamosas de esófago: alargó la mediana de la supervivencia 2,5 meses en comparación con un taxano. Un ensayo clínico aleatorizado sin enmascaramiento (Attraction-3) comparó al *nivolumab* en monoterapia con un taxano en pacientes con carcinoma de células escamosas de esófago inoperable o metastásico que ya habían recibido una combinación de quimioterapia con una fluoropirimidina y un compuesto a base de platino. Este ensayo clínico incluyó a 419 pacientes: el 80% de ellos padecían un cáncer metastásico. En aproximadamente el 50% de los pacientes, la proporción de células tumorales que expresaban la proteína PD-L1 era de al menos un 1%. Este criterio se tomó en cuenta durante la aleatorización (estratificación). Aproximadamente dos tercios de los pacientes vivían en Japón [5,6].

Después de una mediana de seguimiento de aproximadamente 9 meses, la mediana de la supervivencia fue de 10,9 meses en el grupo *nivolumab* frente a 8,4 meses en el grupo taxano ($p=0,0189$). Los resultados parecieron ser similares sin importar si la proporción de células tumorales que expresaban la PD-L1 era inferior al 1% [5,6].

Durante los primeros tres meses del ensayo clínico, la mortalidad fue más alta en el grupo *nivolumab*: 15% frente al 7% en el grupo que recibió el taxano. Esto se asoció principalmente a la progresión del cáncer. No se identificaron otros factores de riesgo [6].

Como tratamiento de primera línea para el adenocarcinoma gástrico o esofágico: eficacia mínima, y solo si el cáncer expresa la PD-L1. Un ensayo clínico aleatorizado sin enmascaramiento (CheckMate 649) en pacientes con adenocarcinoma inoperable o metastásico de estómago, de la unión gastroesofágica o del esófago, comparó al *nivolumab* +

oxaliplatino + *fluorouracilo* o *capecitabina* con *oxaliplatino* + *fluorouracilo* o *capecitabina*. Incluyó a 1.581 pacientes, el 70% de los cuales tenía un adenocarcinoma gástrico, en la mayoría de los casos metastásico. En alrededor de un 60% de estos pacientes, las células tumorales no sobreexpresaban la proteína HER2. No se supo si había expresión HER2 en los demás pacientes [2,4].

El protocolo se modificó varias veces durante el ensayo clínico, lo que resta solidez a los resultados. Estas modificaciones consistieron en agregar o quitar grupos de tratamiento, además de hacer cambios al método de aleatorización, el criterio principal de valoración y el número de pacientes incluidos en el plan de análisis estadístico [2].

Después de una mediana de seguimiento de aproximadamente 12 meses, la mediana de la supervivencia fue de 13,8 meses en el grupo *nivolumab* + quimioterapia frente a 11,6 meses en el grupo de quimioterapia sola ($p=0,0002$). Se hizo un análisis del subgrupo de 955 pacientes en quienes el CPS era de al menos 5. Este criterio no se tomó en cuenta durante la aleatorización, lo que debilita la calidad de la evidencia que procede de estos resultados. En este subgrupo, que corresponde a la población definida en el permiso de comercialización, la mediana de la supervivencia fue de aproximadamente 14 meses con *nivolumab* frente a 11 meses con la quimioterapia sola ($p<0,0001$). En los demás pacientes, la mediana de la supervivencia fue similar con o sin el *nivolumab* [2].

Otro ensayo clínico aleatorizado de doble ciego (Attraction-4) comparó al *nivolumab* + *oxaliplatino* + *capecitabina* o *tegafur* con un placebo + *oxaliplatino* + *capecitabina* o *tegafur*. Incluyó a 724 pacientes que vivían en Asia y tenían cáncer de estómago o de la unión gastroesofágica HER2 negativo en una etapa inoperable (el 77% de los pacientes) o recurrente. La proporción de células tumorales que expresaban la PD-L1 era inferior al 1% en alrededor del 84% de los pacientes. Después de una mediana de seguimiento de aproximadamente 27 meses, la mediana de la supervivencia fue de alrededor de 17 meses en los dos grupos [10].

Efectos adversos: aumento de los efectos adversos graves cuando se añade a la quimioterapia. En general, en los ensayos clínicos descritos arriba, los efectos adversos observados con el *nivolumab* fueron los que ya se conocían, sobre todo los que se asocian a sus efectos inmunoestimulantes (trastornos autoinmunes que afectan a varios órganos) y a su naturaleza como proteína (alergias, reacciones a la infusión) [1,2,5,6,8,9,11].

En los ensayos clínicos que lo compararon con una combinación de quimioterapia con una fluoropirimidina y un compuesto de platino, los eventos adversos fueron más frecuentes en los grupos *nivolumab*. En el estudio CheckMate 648, se observaron en el 66% de los pacientes en el grupo *nivolumab* + *ipilimumab* frente al 58% en el grupo *nivolumab* + quimioterapia, frente al 42% en el grupo que recibió quimioterapia sola. En el estudio CheckMate 649, ocurrieron en el 54% de los pacientes en el grupo *nivolumab* + quimioterapia frente al 44% en el grupo de quimioterapia sola. En el estudio Attraction-4, el 25% de los pacientes en el grupo *nivolumab* + quimioterapia padeció al

menos un efecto adverso grave, frente al 14% en el grupo placebo + quimioterapia [2,8,10].

En el estudio Attraction-3, que lo comparó con un taxano, ocurrieron eventos adversos graves en alrededor del 35% de los pacientes, principalmente trastornos autoinmunes con el *nivolumab* y trastornos hematológicos y neurológicos, además de alopecia, con un taxano [5,6].

Durante los primeros meses del tratamiento, la mortalidad fue más alta en el grupo *nivolumab* + *ipilimumab* que en el grupo de quimioterapia del estudio CheckMate 648, y fue mayor en el grupo *nivolumab* que en grupo taxano del estudio Attraction-3 [6,8].

En la práctica

En los pacientes con cáncer gástrico o esofágico inoperable o metastásico, el *nivolumab* parece aportar una ventaja —sobre todo como tratamiento de primera línea y como adyuvante de la quimioterapia— para tratar el adenocarcinoma de células escamosas del esófago. Para este problema, en base a un único ensayo clínico, alargó la mediana de la supervivencia alrededor de 6 meses cuando al menos un 1% de las células tumorales expresaban la PD-L1, pero hubo un aumento de los efectos adversos graves.

Para el carcinoma esofágico de células escamosas en otras situaciones, y para los pacientes con adenocarcinoma de estómago o de esófago, el beneficio que aporta el *nivolumab* —solo o en combinación con una fluoropirimidina y un compuesto de platino— no es claro y, como mucho, es modesto. Además, lo superan varios efectos adversos que, en ocasiones, son graves, sobre todo de trastornos autoinmunes, y un posible aumento de la mortalidad poco después de empezar el tratamiento.

Ozanimod (Zeposia) para la colitis ulcerosa

Rev Prescrire 2023; 32 (250): 179-180

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2023; 26 (4)

Tags: inhibidor de la FNT-alfa, inmunosupresor; modulador del receptor de esfingosina 1 fosfato, daño hepático, problema cardiovascular

No es aceptable

El *ozanimod* es más eficaz que un placebo para tratar la colitis ulcerosa, pero no se lo ha comparado directamente con un inhibidor del FNT alfa en pacientes que nunca hayan recibido ese tipo de medicamentos. Su eficacia es incierta, y probablemente escasa, para los pacientes que ya han recibido un inhibidor del FNT alfa. En vista de su molesto perfil de efectos adversos y de que la evidencia sobre su eficacia es insuficiente, el balance riesgo-beneficio del *ozanimod* para este problema clínico es desfavorable.

ZEPOSIA - *ozanimod* en cápsulas duras

• **0,23 mg** o **0,46 mg** de *ozanimod* por cápsula para iniciar el tratamiento

• **0,92 mg** de *ozanimod* por cápsula
Bristol-Myers Squibb

a- La proporción de células tumorales que expresan la proteína PD-L1 se suele evaluar usando una “puntuación positiva combinada” (CPS). Una puntuación igual o mayor a 5 significa que la proporción de células tumorales además de las células inmunes asociadas al tumor que expresan el ligando del receptor PD-1 (PD-L1) es de al menos el 5% en relación a la población total de células tumorales viables (ref. 3).

Revisión de la literatura hasta el 13 de marzo de 2023

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

- EMA - CHMP “Public assessment report for Opdivo. EMEA/H/C/003985/ II/0107” 24 February 2022: 145 pages.
- EMA - CHMP “Public assessment report for Opdivo. EMEA/H/C/003985/ II/0096” 16 September 2021: 158 pages.
- Prescrire Editorial Staff “Pembrolizumab (Keytruda®) as first-line treatment for certain advanced oesophageal cancers” *Prescrire Int* 2022; **31** (243): 292-293.
- HAS - Commission de la Transparence “Avis-Opdivo” 23 March 2022: 36 pages.
- HAS - Commission de la Transparence “Avis-Opdivo” 21 July 2021: 30 pages.
- EMA - CHMP “Public assessment report for Opdivo. EMEA/H/C/003985/ II/0080” 15 October 2020: 125 pages.
- EMA “SmPC-Opdivo” 27 October 2022.
- EMA - CHMP “Public assessment report for Opdivo. EMEA/H/C/xxxx/ WS/2113” 24 February 2022: 168 pages.
- HAS - Commission de la Transparence “Avis-Opdivo” 12 October 2022: 31 pages.
- Kang YK et al. “Nivolumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy in patients with HER2-negative, untreated, unresectable advanced or recurrent gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ATTRACTION-4): a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial” *Lancet Oncol* 2022; **23** (2): 234-247 + supplementary appendix: 162 pages.
- Prescrire Rédaction “Anti-PCD-1 ou anti-PCD-L1: nivolumab, etc.” *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2023.

■ Inmunosupresor; modulador del receptor de esfingosina 1 fosfato

■ **Nueva indicación:** “pacientes adultos con colitis ulcerosa activa de moderada a grave que hayan presentado una respuesta inadecuada, una pérdida de la respuesta o hayan sido intolerantes al tratamiento convencional o a un medicamento biológico”. [procedimiento centralizado UE]

■ **Dosis:** 0,23 mg una vez al día durante los primeros cuatro días, seguido de 0,46 mg una vez al día durante los tres días siguientes, y posteriormente 0,92 mg una vez al día.

Para los pacientes con colitis ulcerosa, en los que ha fracasado el tratamiento con un corticoesteroide y con un inmunosupresor “convencional”, como la *azatioprina*, un inhibidor del FNT alfa (un inmunosupresor “biológico”) es una opción. Si no ofrece un alivio adecuado, se puede considerar aumentar la dosis o sustituirlo por otro inhibidor del FNT alfa. La extirpación de una parte del colon es un último recurso [1].

El *ozanimod* es un inmunosupresor, que pertenece a una clase de medicamentos llamados moduladores de los receptores de

esfingosina 1-fosfato. Se afirma que inhibe la liberación de linfocitos en los ganglios linfáticos: así, atenúa los procesos inflamatorios en el sistema nervioso central o en los intestinos [2,3]. Ya estaba autorizado en la UE para tratar la esclerosis múltiple, y ahora también se lo autorizó para tratar la colitis ulcerosa después del fracaso de al menos un inmunosupresor diferente [3].

Tratamiento de inducción: remisión clínica solo en aproximadamente un 10% más de pacientes que con el placebo. No hay datos disponibles de ensayos clínicos que comparen al *ozanimod* con otro medicamento para tratar este problema. Su evaluación clínica se basa principalmente en dos ensayos clínicos aleatorizados, de doble ciego y controlados con placebo: en uno, como tratamiento de inducción, y en el otro, como tratamiento de mantenimiento [3,4].

El ensayo clínico que lo evaluó como tratamiento de inducción incluyó a 645 pacientes con colitis ulcerosa de moderada a grave, en los que había fracasado el tratamiento con al menos un inmunosupresor diferente, incluyendo un inhibidor del FNT alfa en alrededor del 30% de los casos. No se especificó si estos pacientes habían recibido la dosis máxima autorizada ni cuántos de ellos habían probado varios inhibidores del FNT alfa [3,4]. Después de 10 semanas de tratamiento, alrededor del 18% de los pacientes en el grupo *ozanimod* estaba en remisión clínica (el criterio principal de valoración), frente al 6% en el grupo placebo ($p < 0,0001$). Para los pacientes que ya habían recibido un inhibidor del FNT alfa (un subgrupo establecido antes de la aleatorización), la diferencia entre los grupos (10% frente al 5%, respectivamente) no fue estadísticamente significativa [3,4].

Mantenimiento de la remisión clínica solo en aproximadamente un 25% más de pacientes que con el placebo. El ensayo clínico que lo evaluó como tratamiento de mantenimiento incluyó a 457 pacientes (233 de los cuales provenían del ensayo clínico de inducción descrito arriba) que tras 10 semanas de tratamiento con *ozanimod* como mínimo habían dado una respuesta clínica (un criterio de valoración menos riguroso que la remisión clínica). Se aleatorizó a los pacientes para que continuaran recibiendo *ozanimod* o un placebo. Después de 42 semanas de tratamiento, el 37% de los pacientes en el grupo *ozanimod* estaba en remisión clínica, en comparación con el 18,5% en el grupo placebo ($p < 0,0001$). La diferencia entre los grupos fue del mismo orden de magnitud para los pacientes que ya habían recibido un inhibidor del FNT alfa, pero, dado que este subgrupo no se estableció antes de la

aleatorización, los resultados de este análisis pierden solidez. Además, entre los 154 pacientes que estaban en remisión clínica al comienzo del ensayo clínico (un subgrupo establecido antes de la aleatorización), alrededor del 52% de quienes continuaron recibiendo *ozanimod* seguían en remisión clínica después de 42 semanas, frente al 29% de los que recibían placebo ($p < 0,0025$) [3,4].

Trastornos cardiovasculares, daño hepático, etc. El perfil de efectos adversos del *ozanimod* es tan molesto como el de otros moduladores del receptor de esfingosina 1 fosfato (como el *fingolimod*). Incluye, en particular, infecciones y cánceres relacionados con su acción inmunosupresora, y en algunos casos trastornos cardíacos graves o incluso mortales, así como hipertensión, daño hepático grave, trastornos hematológicos, edema macular y trastornos pulmonares [2,5]. En general, el perfil de efectos adversos del *ozanimod* para tratar la colitis ulcerosa fue similar al que ya se conocía [2,3]. Después de evaluarlo para la colitis ulcerosa, se añadió el edema periférico (notificado en el 3% de los pacientes en el grupo *ozanimod* frente a ninguno en el grupo placebo del ensayo clínico de mantenimiento) al resumen europeo de las características del producto (RCP) del *ozanimod*. Sin embargo, no se estudió el posible vínculo con los trastornos cardíacos [3].

Los dos metabolitos activos principales del *ozanimod* tienen una semivida plasmática de eliminación de aproximadamente 11 días. Esto expone a los pacientes a un riesgo de efectos adversos e interacciones farmacológicas durante algún tiempo después de haber retirado el medicamento [2,5].

Revisión de la literatura hasta el 9 de febrero de 2023

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

1. Prescrire Rédaction “Tofacitinib (Xeljanz^o) et rectocolite hémorragique” *Rev Prescrire* 2019; **39** (434): 898-899.
2. Prescrire Editorial Staff “Ozanimod (Zeposia^o) in multiple sclerosis. As ineffective and probably as toxic as fingolimod” *Prescrire Int* 2022; **31** (237): 117-119.
3. EMA - CHMP “Public assessment report for Zeposia. EMEA/H/C/004835/ II/0002/G” 14 October 2021: 209 pages.
4. HAS - Commission de la Transparence “Avis-Zeposia” 29 June 2022: 63 pages.
5. Prescrire Rédaction “Modulateurs des récepteurs de la sphingosine-1-phosphate: fingolimod etc.” *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2023.

Paliperidona en inyecciones semestrales (Byanli)

Rev Prescrire 2023; 32 (249): 148-149

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2023; 26 (4)

Tags: neuroléptico, esquizofrenia, trata la esquizofrenia, palmitato de paliperidona, paliperidona de acción prolongada

Nada nuevo

Aunque alargar el intervalo entre las inyecciones de *paliperidona* puede ser una ventaja para algunos pacientes, su persistencia prolongada en el organismo es una desventaja cuando se producen efectos adversos o interacciones farmacológicas. No se

puede descartar un aumento de la frecuencia de las recaídas, sobre todo durante los primeros meses del tratamiento.

BYANLI - paliperidona en suspensión para inyección intramuscular de liberación prolongada
 • **700 mg** o **1000 mg** de *paliperidona* en **3,5 ml** o **5 ml** de suspensión por jeringa precargada (+1 aguja de seguridad)
 Janssen Cilag
 ■ **Neuroléptico**

■ **Indicación:** “tratamiento de mantenimiento de la esquizofrenia para pacientes adultos que están clínicamente estables con las formulaciones inyectables mensuales o trimestrales de palmitato de paliperidona”. [procedimiento centralizado UE]

■ **Dosis:** una inyección cada seis meses (\pm dos a tres semanas) únicamente en el glúteo.

■ **Condiciones de conservación:** el envase de Byanli se debe conservar en posición horizontal.

Cuando se considera prescribir un neuroléptico inyectable de liberación prolongada para tratar a pacientes con esquizofrenia, una de las opciones disponibles es la *paliperidona* [1,2].

En Europa, la *paliperidona* (como su éster de palmitato) está disponible en forma de suspensión para inyección intramuscular (IM), ya sea mensual (cinco tipos de dosis) o trimestral (cuatro tipos de dosis). Ahora también se autorizó para inyecciones IM semestrales (en dos tipos de dosis) en forma de suspensión, idéntica a la que se usa para las inyecciones trimestrales, pero con una dosis mayor y, por tanto, un volumen mayor. Según el resumen de las características del producto europeo (RCP), una inyección semestral de 700 mg o 1000 mg de *paliperidona* equivale, respectivamente, a dos inyecciones trimestrales de 350 mg o 525 mg de *paliperidona*, o a seis inyecciones mensuales de 100 mg o 150 mg de *paliperidona* [1,3-5].

La evaluación clínica de la *paliperidona* como inyección semestral se basa en un ensayo clínico aleatorizado que la comparó con las inyecciones trimestrales. Este estudio incluyó a 702 adultos con esquizofrenia que estaban estables después de haber recibido al menos cuatro inyecciones mensuales o una inyección trimestral de *paliperidona*. El tamaño de la jeringa y los volúmenes inyectados fueron diferentes entre los dos grupos, y la incidencia de reacciones en el lugar de la inyección fue mayor en el grupo que recibió la inyección semestral: se informaron en el 12% de los pacientes, en comparación con el 5% en el grupo de la inyección trimestral. Estas diferencias arrojan dudas sobre la eficacia del proceso de enmascaramiento [4,6].

La frecuencia de las recaídas durante los 12 meses posteriores a la aleatorización (el criterio principal de valoración) fue del 7,5% en el grupo que recibió la inyección semestral, frente al 4,9% en el grupo de la inyección trimestral. Aunque no hubo una diferencia estadísticamente significativa según el protocolo, no se puede descartar un aumento de las recaídas con la inyección semestral, sobre todo durante los primeros meses del tratamiento [4,6].

La paliperidona persiste en el organismo durante hasta cuatro años. La *paliperidona* expone a los pacientes a los numerosos efectos adversos de los neurolépticos, como alteraciones metabólicas (incluyendo aumento de peso), efectos extrapiramidales y trastornos cardíacos (incluyendo arritmias). Después de la inyección semestral, la *paliperidona* permanece en

circulación durante hasta cuatro años. Mientras más larga sea la duración de la acción, más larga será la exposición de los pacientes al riesgo de padecer efectos adversos e interacciones farmacológicas.

Dado que la *paliperidona* se elimina principalmente por vía renal, el RCP recomienda que se evite la dosis de 1000 mg en pacientes con insuficiencia renal, aunque sea leve, y que se evite la dosis de 700 mg en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave. Si la función renal se deteriora durante el intervalo entre las inyecciones semestrales, se expondrá a los pacientes a un riesgo de sobredosis de *paliperidona*, que puede ocasionar efectos sedantes, trastornos extrapiramidales y arritmias, como taquicardia o incluso *torsades de pointes*. Se debe tener en cuenta la persistencia prolongada de la *paliperidona* en la circulación en el caso de las mujeres que están o desean quedar embarazadas [1,2,4,5].

Las inyecciones semestrales de *paliperidona* se deben aplicar únicamente en el glúteo, mientras que las trimestrales también se pueden aplicar en el músculo deltoides [5]. Esto puede representar un obstáculo para algunos pacientes. Para garantizar una resuspensión completa y evitar que la aguja se obstruya durante la inyección, se debe agitar la suspensión para la inyección semestral durante dos períodos de al menos 15 segundos, con una pequeña pausa entre ambos. Si transcurre un período de más de 5 minutos entre la resuspensión y la inyección, se debe agitar la jeringa nuevamente durante al menos 30 segundos [5].

Un intervalo más largo entre las inyecciones puede parecer menos inconveniente a corto plazo, pero también existe el riesgo de aumentar el tiempo transcurrido entre las consultas de seguimiento. Para prevenir errores por confusión entre las varias formas inyectables disponibles de *paliperidona* de liberación prolongada, la prescripción debería especificar no solo la denominación común internacional (DCI), sino también la marca comercial, la dosis y el modo de administración, y esta información se debería verificar cuando se dispensa el medicamento.

Revisión de la literatura hasta el 6 de enero de 2023

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

1. Prescrire Editorial Staff “Paliperidone for quarterly injection” *Prescrire Int* 2017; 26 (185): 206.
2. Prescrire Rédaction “Palipéridone injectable à libération prolongée: pas mieux que l’halopéridol” *Rev Prescrire* 2015; 35 (381): 536.
3. Prescrire Rédaction “Palipéridone injectable à libération prolongée (Xeplion®). Sans progrès pour le traitement à long terme de la schizophrénie” *Rev Prescrire* 2012; 32 (344): 411.
4. EMA - CHMP “Public assessment report for Byanli. EMEA/H/C/005486/X/0002/G” 2021: 83 pages.
5. European Commission “SmPC + PIL-Byanli” 22 November 2021 + “SmPC-Trevicta” 29 April 2022.
6. HAS - Commission de la transparence “Avis-Byanli” 9 November 2022: 29 pages.

Ripretinib (Qinlock) como tratamiento de cuarta línea o subsecuentes para tratar los tumores del estroma gastrointestinal

Rev Prescrire 2023; 32 (251): 210

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2023; 26 (4)

Tags: inhibidor de las tirosinas cinasas, inhibidor del receptor KIT, inhibidor del receptor PDGFRA, trastornos gastrointestinales, trastornos cutáneos, trastornos musculoesqueléticos

Ofrece una ventaja

Alargó la supervivencia aproximadamente ocho meses en un único ensayo clínico controlado con placebo que incluyó a 129 pacientes. El *riporetinib* es una opción a considerar para los pacientes con un estado de salud lo suficientemente bueno para tolerar sus frecuentes efectos adversos, en ocasiones graves, a la vez que se tiene en cuenta el riesgo alto de interacciones farmacológicas.

QINLOCK - *riporetinib* en comprimidos

• **50 mg** de *riporetinib* por comprimido

Deciphera Pharmaceuticals

■ **Antineoplásico; inhibidor de las tirosinas cinasas, incluyendo las de los receptores KIT y PDGFRA**

■ **Indicación:** “pacientes adultos con tumor avanzado del estroma gastrointestinal que han recibido tratamiento previo con tres o más inhibidores de la quinasa, incluyendo al *imatinib*”. [procedimiento centralizado UE – medicamento huérfano]

■ **Dosis:** 150 mg (es decir, 3 comprimidos) una vez al día, que se reduce a 100 mg si se presentan efectos adversos. La dosis se puede aumentar a 150 mg dos veces por día si se administra simultáneamente un inductor potente de la isoenzima CYP3A del citocromo P450. El tratamiento se debería continuar hasta la progresión de la enfermedad o hasta la aparición de efectos adversos inaceptables.

Los tumores del estroma gastrointestinal son raros y, por lo general, se localizan en el estómago o el intestino delgado. La mediana de edad en la que se diagnostican es de 60 años [1,2]. En la mayoría de los casos, las células tumorales portan mutaciones en los genes que codifican a los receptores que tienen actividad de tirosinas cinasas: en KIT en alrededor de un 80% de los casos, y en el receptor alfa del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFRA) en el 10% de los casos. Se cree que estas mutaciones causan una activación anormal de los receptores, lo que provoca la proliferación de las células tumorales [1,3].

Cuando los tumores del estroma gastrointestinal están en una etapa avanzada, inoperable o metastásica, el tratamiento se basa en inhibidores de la tirosina cinasa: el *imatinib* es el tratamiento de primera línea, y el *sunitinib* es el tratamiento de segunda línea para cuando fracasa el *imatinib*. Si fracasa el tratamiento con estos dos medicamentos, en ocasiones se ofrece el *regorafenib*, otro inhibidor de la tirosina cinasa, a pesar de que no se ha demostrado que alargue la supervivencia y del elevado riesgo de efectos adversos muy frecuentes y a menudo graves. Como tratamiento de cuarta línea y subsecuentes, no existe consenso sobre el tratamiento que se debe proporcionar y no hay antineoplásicos autorizados específicamente para este problema. Una opción aceptable es el tratamiento sintomático apropiado [1,2,4].

Ripretinib: un inhibidor de varias tirosinas cinasas. El *riporetinib* es un antineoplásico que inhibe a un conjunto de tirosinas cinasas, específicamente a las de los receptores KIT y PDGFRA. Se ha autorizado en la UE para tratar a pacientes con tumores gastrointestinales avanzados que hayan recibido tratamiento con al menos tres inhibidores de la tirosina cinasa, incluyendo al *imatinib* [2,4].

En un ensayo clínico controlado con placebo, se alargó la mediana de la supervivencia ocho meses. La evaluación clínica del *riporetinib* se basa principalmente en un ensayo clínico aleatorizado, controlado con placebo y de doble ciego que incluyó a 129 pacientes, que también recibieron tratamiento sintomático. Su capacidad para realizar las actividades diarias era normal o solo se restringían las actividades vigorosas. En tres cuartas partes de los pacientes, las células tumorales portaban una mutación del gen KIT. Todos los pacientes habían recibido *imatinib*, *sunitinib* y *regorafenib*, y se consideró que no habían sido eficaces o no se toleraban bien. Aproximadamente un tercio de los pacientes habían recibido cuatro líneas de tratamiento o más [2,4].

Cuando se realizó el análisis principal, que se hizo cuando ya habían muerto 52 pacientes, alrededor del 31% de los pacientes en el grupo *riporetinib* habían muerto, frente al 59% en el grupo placebo. La mediana de la supervivencia se estimó en alrededor de 15 meses en el grupo *riporetinib* frente a 7 meses en el grupo placebo ($p=0,0004$). En el momento en el que se hizo este análisis, aproximadamente dos tercios de los pacientes en el grupo placebo también habían recibido *riporetinib* debido a la progresión del cáncer [2,4].

Frecuentes trastornos gastrointestinales, cutáneos, musculoesqueléticos y de otros tipos. En este ensayo clínico, casi todos los pacientes experimentaron al menos un evento adverso. Los eventos adversos observados con más frecuencia en el grupo *riporetinib* incluyeron: trastornos gastrointestinales, incluyendo náuseas, que se informaron en alrededor del 39% de los pacientes, frente al 12% en el grupo placebo, estreñimiento (34% frente a 19%) y diarrea (28% frente a 14%); trastornos de la piel y de los anejos cutáneos, incluyendo alopecia (52% frente a 5%) y eritrodisestesia palmo-plantar (21% frente a 0%); fatiga (42% frente a 23%); trastornos musculoesqueléticos, incluyendo mialgia (32% frente a 12%), artralgia (18% frente a 5%) y espasmos musculares (15% frente a 5%); hipertensión (14% frente a 5%); edema periférico (17% frente a 7%); y disnea (13% frente a 0%) [4]. Durante el desarrollo clínico del *riporetinib*, se notificaron cánceres de piel, incluyendo carcinoma de células escamosas y melanoma. Un paciente que recibió *riporetinib* presentó síndrome de Stevens-Johnson. El *riporetinib* también conlleva un riesgo de fotosensibilidad [4].

El *riporetinib* y su metabolito activo son metabolizados principalmente por las isoenzimas CYP3A4/5 del citocromo P450 y son sustratos de la glicoproteína P y la proteína resistente al cáncer de mama (BCRP). Por lo tanto, se pueden prever numerosas interacciones farmacocinéticas [4,5].

Revisión de la literatura hasta el 10 de marzo de 2023

En respuesta a nuestra solicitud de información, Pharma Blue, la empresa que representa a Deciphera Pharmaceuticals en Francia, ha no nos proveyó documentación sobre su producto.

1. Prescrire Editorial Staff “Avapritinib (Ayvakyt®) and certain gastrointestinal stromal tumours. Very weak data suggesting longer survival” *Prescrire Int* 2021; **30** (231): 260-261.

2. HAS - Commission de la Transparence “Avis-Qinlock” 9 March 2022: 27 pages.
3. Morgan J et al. “Clinical presentation, diagnosis, and prognosis of gastrointestinal stromal tumors” UpToDate. www.uptodate.com accessed 27 October 2022: 63 pages.
4. EMA - CHMP “Public assessment report for Qinlock. EMEA/H/C/005614/0000” 16 September 2021: 134 pages.
5. European Commission “SmPC-Qinlock” 24 February 2023.

Secukinumab (Cosentyx) para tratar algunos tipos de artritis juvenil

Rev Prescrire 2023; 32 (250): 183

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2023; 26 (4)

Tags: artritis psoriásica, entesis, inmunosupresor, adalimumab, metotrexato

Nada nuevo

Algunos tipos de artritis juvenil se asocian a la psoriasis (artritis psoriásica juvenil) o a la inflamación en el lugar donde los tendones, los ligamentos o los músculos se unen al hueso (entesis) [1,2]. Para estos problemas, cuando se considera utilizar un inmunosupresor, la primera elección es el *metotrexato*, un citotóxico inmunosupresor. Si su eficacia resulta inadecuada, una opción es un inhibidor del FNT alfa, como el *adalimumab* (Humira u otras marcas) [1].

El *secukinumab* (Cosentyx – Novartis) es un inmunosupresor de la clase de los inhibidores de la interleucina 17A, que ya estaba autorizado en la UE para tratar diferentes enfermedades inflamatorias [2,3]. Ahora también se lo autorizó para tratar la artritis psoriásica juvenil y la artritis asociada a la entesis a partir de los seis años, cuando el “tratamiento convencional” ha

fracasado. Las jeringas precargadas que contienen 75 mg de *secukinumab* se han autorizado para tratar a niños que pesen menos de 50 kg [3].

Para estos problemas clínicos, se evaluó al *secukinumab* en un ensayo clínico controlado con placebo que incluyó a 86 niños o adolescentes que nunca habían recibido un inhibidor del FNT alfa [2]. Dado que no se lo ha comparado con ningún otro inmunosupresor, no es posible determinar si el *secukinumab* representa un avance terapéutico [2]. El *secukinumab* acarrea un riesgo de enfermedad inflamatoria intestinal crónica y, al igual que todos los inmunosupresores, de infecciones y cáncer [2,3].

Revisión de la literatura hasta el 15 de febrero de 2023

1. “Tofacitinib (Xeljanz®) in juvenile idiopathic arthritis” *Prescrire Int* 2023; 32 (246): 66.
2. EMA - CHMP “Public assessment report for Cosentyx. EMEA/H/C/003729/ II/0079” 19 May 2022: 107 pages.
3. European Commission “SmPC-Cosentyx” 26 January 2023.

Tirzepatida (Mounjaro): Otro medicamento para la diabetes solicita la aprobación de la FDA para su uso en la pérdida de peso (Tirzepatide (MOUNJARO): Another Diabetes Drug Seeking FDA Approval for Weight Loss)

Worst Pills, Best Pills. Octubre de 2023

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2023; 26 (4)

Tags: Wegovy, perder peso, adelgazar, semaglutida, liraglutida, Saxenda, pancreatitis, pensamiento suicida, péptido similar al glucagón tipo 1, GLP1, diabetes tipo 2

Algunos fármacos desarrollados y aprobados inicialmente por la FDA para la diabetes tipo 2 siguen apareciendo en primera plana y acaparando la atención de los consumidores, ya que también suprimen el apetito, lo que genera una pérdida de peso considerable [1]. Dos de estos medicamentos, la semaglutida (Wegovy) y la liraglutida (Saxenda), han sido aprobados por la FDA para el control crónico de peso. Ambos fármacos se administran mediante inyección y pertenecen a una clase de fármacos conocidos como agonistas (activadores) del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP1) [2, 3]. El Grupo de Investigación en Salud de Public Citizen ha designado anteriormente a Saxenda como “No Usar” para todos los grupos de edad, como se expone en los números de diciembre de 2020 y junio de 2023 de *Worst Pills, Best Pills News*, para adultos y adolescentes, respectivamente.

En 2022, la FDA aprobó un medicamento relacionado —la tirzepatida (Mounjaro)— que también se administra por

inyección como complemento de una dieta y ejercicio para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes tipo 2 [4]. Esta reseña resume la evidencia sobre el uso de la tirzepatida para la diabetes y el control crónico del peso. Es importante señalar que, a mediados de septiembre de 2023, la FDA no había aprobado la tirzepatida para el control crónico de peso.

La tirzepatida se utiliza fuera de indicación para el control crónico del peso con tanta frecuencia que la demanda del fármaco ha provocado escasez y ha puesto en riesgo a las redes de suministro, incluyendo a los pacientes que obtienen el medicamento en “farmacias en línea que elaboran fórmulas magistrales”, que solo fabrican tirzepatida de grado de laboratorio (no autorizada para uso humano) [5]. Como ocurre con el uso fuera de indicación de medicamentos en general, el Grupo de Investigación en Salud de Public Citizen desaconseja encarecidamente el uso fuera de indicación de la tirzepatida para el control crónico del peso o cualquier otra afección.

Antecedentes de la tirzepatida

Como agonista del GLP-1, al igual que la liraglutida y la semaglutida, la tirzepatida imita una hormona que interviene en

el metabolismo de los carbohidratos (azúcares simples y complejos, incluyendo la glucosa) [6]. Además, y a diferencia de la liraglutida y la semaglutida, la tirzepatida también es un agonista del polipéptido inhibidor gástrico (GIP o gastric inhibitory polypeptide), lo que significa que (entre otras acciones hormonales/metabólicas) fomenta específicamente la secreción de insulina postprandial (después de una comida) en el organismo [7]. Los agonistas del GLP-1 y el GIP se clasifican en términos más generales como incretinas. Entre estas hormonas, los agonistas del GIP son especialmente potentes; sin embargo, aún se desconocen las ventajas clínicas a largo plazo (si es que las hay) del tratamiento de la diabetes con agonistas del GIP, en comparación con otros medicamentos.

La dosis inicial recomendada de tirzepatida es de 2,5 mg inyectados por vía subcutánea una vez a la semana, con aumentos de dosis en incrementos de 2,5 mg según sea necesario, después de al menos cuatro semanas con la dosis actual, hasta una dosis máxima de 15 mg por vía subcutánea una vez a la semana. La tirzepatida no se ha estudiado en pacientes con pancreatitis (inflamación del páncreas), y puede provocar o exacerbar esa grave enfermedad. Además, la tirzepatida no está indicada en pacientes con diabetes tipo 1.

Revisión de la FDA de la diabetes tipo 2

La aprobación de la tirzepatida para la diabetes tipo 2 por parte de la FDA en 2022 se basó principalmente en cinco ensayos clínicos en los que el criterio de valoración principal fue los cambios en los niveles de hemoglobina A1c (HbA1c) tras 40 a 52 semanas de tratamiento [8]. Los comparadores fueron placebo (dos ensayos clínicos, ambos aleatorizados y de doble ciego) y dos formulaciones diferentes de insulina o semaglutida (estos tres ensayos clínicos fueron aleatorizados pero abiertos [no ciegos]). En los cinco ensayos solo se incluyeron pacientes cuya glucemia estaba descontrolada y que, o bien no se habían tratado previamente con medicación para el control glucémico, o bien dicha medicación (incluyendo la metformina sola o la insulina y metformina juntas) no estaba funcionando como se esperaba. Los resultados de los cinco ensayos clínicos mostraron que la tirzepatida redujo los niveles de HbA1c de un nivel ligeramente superior al 8%, a aproximadamente el 6,2%. Para las personas sin diabetes, el intervalo normal de HbA1c oscila entre el 4% y el 5,6%. Los niveles del 6,5% o superiores se asocian con la diabetes.

Los descensos de los niveles de HbA1c en los grupos de tirzepatida fueron muy superiores a los de los grupos de placebo, algo superiores a los de los grupos de insulina y ligeramente superiores a los del grupo semaglutida. Los revisores de la FDA concluyeron que la tirzepatida era "estadísticamente superior" a todas las demás opciones de tratamiento probadas para el control glucémico en adultos con glucemia no controlada. Es importante señalar que ninguno de los estudios presentados a la FDA para la aprobación inicial de la tirzepatida abordó la permanencia o persistencia de los descensos de la HbA1c más allá de las cuatro semanas después de haber finalizado cada estudio.

La FDA evaluó la seguridad de la tirzepatida basándose en nueve ensayos clínicos (incluyendo los cinco que se describieron anteriormente), agregando datos de unos 7.760 pacientes, incluyendo unos 5.410 pacientes aleatorizados al tratamiento con el medicamento. Los efectos adversos asociados a la tirzepatida

fueron los observados anteriormente con los agonistas del GLP-1. Entre ellos figuraban enfermedades gastrointestinales (náuseas, diarrea, vómitos). Las enfermedades gastrointestinales se produjeron en el 40% de los pacientes tratados con tirzepatida y en el 20% de los pacientes que recibieron placebo. Dado que la tirzepatida no se ha estudiado en pacientes con enfermedades gastrointestinales graves, no se recomienda su uso en estos pacientes. En los ensayos clínicos también se produjeron aumentos en la frecuencia cardíaca, de uno a tres latidos por minuto en promedio; tales aumentos en la frecuencia cardíaca fueron especialmente evidentes en una subpoblación de pacientes japoneses.

Estudios sobre pérdida de peso

Recientemente se han publicado dos ensayos clínicos aleatorizados de doble ciego y controlados con placebo de tirzepatida para el tratamiento de la obesidad [9, 10]. Un ensayo clínico, publicado en la revista médica *The Lancet*, utilizó tirzepatida en adultos con diabetes tipo 2 (938 pacientes), y el otro ensayo, publicado en la revista médica *New England Journal of Medicine*, incluyó a adultos sin diabetes (2.539 pacientes). En ambos estudios solo participaron personas con sobrepeso notable (índice de masa corporal [IMC] ≥ 27 kg/m²) u obesidad (IMC ≥ 30). En ambos ensayos se probaron dosis de tirzepatida de 5 mg a 15 mg por semana y se demostraron efectos significativos de pérdida de peso a las 72 semanas de tratamiento, con efectos menos significativos en la población con diabetes tipo 2 (aproximadamente un promedio del 13%-15% de pérdida de peso en el ensayo de pacientes con diabetes y un promedio del 15%-21% de pérdida de peso en el ensayo de pacientes sin diabetes; el promedio de pérdida de peso fue del 3% en los grupos de placebo). Incluyendo los datos de ambos ensayos, los efectos gastrointestinales adversos (evidentes en al menos el 10% de los que tomaron cualquier dosis de tirzepatida y en una tasa que fue más del doble de la tasa observada con placebo) fueron náuseas, diarrea, estreñimiento, dispepsia (indigestión) y vómitos.

La semaglutida y otros medicamentos de nueva generación para la obesidad, como la tirzepatida, suponen un avance con respecto a los medicamentos de la generación anterior, porque han producido una pérdida de peso del 15%-20% o más en los ensayos clínicos. Una de las principales inquietudes es que puede tenerse que usar de por vida para evitar ganar peso de nuevo. Aún no se dispone de estudios que evalúen los efectos de la tirzepatida cuando se utiliza durante más de 72 semanas o sobre la interrupción del mismo. Estudiar los efectos de la interrupción del tratamiento es de vital importancia. Cuando los pacientes tratados con semaglutida dejaron de tomar la medicación, los investigadores observaron un importante efecto rebote [11]. Gran parte del peso que se había perdido se recuperó al poco tiempo. Sin cobertura de seguro, el uso de por vida de semaglutida, tirzepatida u otros medicamentos de nueva generación para la obesidad supondría una importante carga económica, en vista del elevado coste de estos medicamentos. Además, podrían surgir problemas de seguridad adicionales asociados a su uso a largo plazo.

Qué hacer

En el caso de la diabetes de tipo 2, el Grupo de Investigación en Salud de Public Citizen ha clasificado previamente a todos los agonistas del péptido similar al glucagón tipo 1 como No Usar, a causa de los escasos beneficios de esta clase de fármacos y sus

graves efectos adversos, que pueden incluir riesgo cardiovascular, pancreatitis y cáncer de páncreas y tiroides. Si usted tiene obesidad o sobrepeso y está considerando el uso de un medicamento de nueva generación contra la obesidad que haya sido aprobado por la FDA, consulte a su médico. La consulta debe incluir la valoración de los efectos adversos de los medicamentos, la posibilidad de una recuperación sustancial del peso si se deja de tomar el fármaco, y las ventajas de perder peso principalmente mediante un aumento de actividad física y una dieta baja en calorías.

Referencias

1. Blum D. "The diabetes drug that could overshadow Ozempic." *The New York Times*. April 11, 2023.
2. *Worst Pills, Best Pills News*. Semaglutide (WEGOVY) for weight loss: substantial risks, including weight regain. August 2023. Accessed August 19, 2023.
3. *Worst Pills, Best Pills News*. Liraglutide (SACENDA): a bad weight-loss choice at any age. June 2023. Accessed August 19, 2023.
4. Blum D. "The diabetes drug that could overshadow Ozempic." *The New York Times*. April 11, 2023.
5. Chen E. "Mix-it-yourself Wegovy? Some are trying risky sources for weight-loss drugs." *STAT*. January 18, 2023.
6. Puchino F, Nguyen MD. Center for Drug Evaluation and Research. Application Number: 215866Orig1s000. Clinical Review. NDA 215866 (tirzepatide). May 13,

2022. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2022/215866Orig1s000MedR.pdf. Accessed August 8, 2023.
7. Gupta K, Raja A. Physiology, Gastric Inhibitory Peptide. [Updated 2022 Sep 26]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546653/>. Accessed August 8, 2023.
8. Puchino F, Nguyen MD. Center for Drug Evaluation and Research. Application Number: 215866Orig1s000. Clinical Review. NDA 215866 (tirzepatide). May 13, 2022. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2022/215866Orig1s000MedR.pdf. Accessed August 8, 2023.
9. Garvey WT, Frias JP, Jastreboff AM, et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity in people with type 2 diabetes (SURMOUNT-2): a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2023 Jun 26;S0140-6736(23)01200-X. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01200-X. Epub ahead of print. PMID: 37385275.
10. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity. *N Engl J Med*. 2022;387(3):205-216.
11. *Worst Pills, Best Pills News*. Semaglutide (WEGOVY) for weight loss: substantial risks, including weight regain. August 2023. Accessed September 13, 2023.

Tisagenlecleucel (Kymriah) para el linfoma folicular refractario o en recaída

Rev Prescrire 2023; 32 (249): 153

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2023; 26 (4)

Tags: anticuerpo monoclonal anti CD20, rituximab, Mabthera, inmunoterapia CAR-T anti CD 19, problemas neurológicos

Nada nuevo

No existe un tratamiento de referencia consensado para los pacientes con linfoma folicular refractario o en recaída después de al menos dos líneas de tratamiento. Una opción es un anticuerpo monoclonal anti CD20, como el *rituximab* (Mabthera u otras marcas), ya sea solo o en combinación con citotóxicos [1,2].

En esta fase, la mediana de la supervivencia es de aproximadamente ocho años [2,3]. El *tisagenlecleucel* (Kymriah – Novartis Pharma) es una inmunoterapia CAR-T anti CD19 que se autorizó para tratar este problema. Su evaluación clínica no incluye ningún ensayo clínico que lo compare con otro tratamiento antineoplásico o contra un tratamiento sintomático apropiado. Se basa en un ensayo clínico no comparativo en 98 pacientes, la mitad de ellos habían recibido al menos cuatro líneas de tratamiento; el 37% había recibido un trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas [2,3]. Después de una mediana de seguimiento de 29 meses, 13 pacientes habían muerto.

El 68% de los pacientes tuvieron una respuesta que se consideró completa, pero el período de seguimiento fue demasiado corto para establecer la mediana de la duración de la respuesta [3]. Dado que no hubo un fármaco comparativo y que el seguimiento fue demasiado corto, a comienzos de 2023 no es posible determinar si el *tisagenlecleucel* alarga la supervivencia global en estos pacientes.

No hubo señales de seguridad específicas respecto a los efectos adversos del *tisagenlecleucel*. Casi la mitad de los pacientes padecieron al menos un evento adverso grave, incluyendo el síndrome de liberación de citosinas (hubo un caso mortal), infecciones, trastornos neurológicos (incluyendo encefalopatía, delirios y temblores) y trastornos hematológicos [2,4]

Revisión de la literatura hasta el 5 de enero de 2023

1. "Lenalidomide (Revlimid^o) in refractory or relapsed follicular lymphoma" *Prescrire Int* 2022; 31 (239): 185.
2. EMA - CHMP "Public assessment report for Kymriah. EMEA/H/C/004090/II/0044" 24 March 2022: 154 pages.
3. HAS – Commission de la transparence "Avis-Kymriah" 7 December 2022: 47 pages.
4. "Tisagenlecleucel - Kymriah^o. In acute lymphoblastic leukaemia in children and young adults: increases the chances of survival, but with major adverse effects" *Prescrire Int* 2019; 28 (208): 232-233.

Ustekinumab para tratar la enfermedad de Crohn

Rev Prescrire 2023; 32 (250): 182

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2023; 26 (4)***Tags:** adalimumab, azatioprina, anticuerpo monoclonal, inmunosupresor, interleucina, inhibidor del FNT alfa

No es más eficaz que el *adalimumab*, pero hay algunas diferencias en la frecuencia de varios efectos adversos

- En un ensayo clínico aleatorizado de doble ciego que incluyó a 386 pacientes con enfermedad de Crohn, después del fracaso de un inmunosupresor “convencional”, el *ustekinumab* no fue más eficaz que el *adalimumab* para inducir y mantener la remisión. En este ensayo clínico, el *ustekinumab* causó un número levemente más bajo de reacciones en el lugar de la inyección que el *adalimumab*, pero el número de trastornos gastrointestinales fue levemente más alto. El *ustekinumab* también puede causar trastornos cardiovasculares.

Cuando un corticoesteroide y un inmunosupresor “convencional”, como la *azatioprina*, no han sido suficientemente eficaces para tratar a pacientes con la enfermedad de Crohn de moderada a grave, una opción es usar un inmunosupresor de la clase de los inhibidores del FNT alfa, como el *adalimumab* [1].

El *ustekinumab* es un anticuerpo monoclonal que actúa como inmunosupresor, se une a la interleucina 12 y la interleucina 23 y las inhibe. Está autorizado en la UE para tratar a pacientes con la enfermedad de Crohn, sobre todo después del fracaso de un inmunosupresor “convencional”. Los datos de las evaluaciones clínicas en los que se basó el permiso de comercialización para esta indicación (en 2016) no incluyeron ensayos clínicos que compararan al *ustekinumab* con un inhibidor del FNT alfa en pacientes que no hubieran recibido previamente este tipo de medicamento [1].

Desde ese entonces, se han publicado los resultados de un ensayo clínico aleatorizado, ejecutado principalmente para comparar la eficacia del *ustekinumab* con la del *adalimumab* [2].

Después de un año de tratamiento, no es más eficaz que el *adalimumab*. Este ensayo clínico de doble ciego incluyó a 386 pacientes en los que se consideró que un inmunosupresor “convencional” no había tenido suficiente eficacia o había causado efectos adversos intolerables. Los pacientes no habían recibido tratamiento previo con un inmunosupresor “biológico”, como un inhibidor del FNT alfa. Se los aleatorizó para que recibieran *ustekinumab* (cada 8 semanas) o *adalimumab* (cada 2 semanas) durante 52 semanas [2].

Al finalizar el ensayo clínico, la proporción de pacientes en remisión clínica (el criterio principal de valoración) fue similar en los dos grupos: fue de aproximadamente un 63%. Tampoco hubo diferencia entre los grupos en la proporción de pacientes en remisión al final del período de “inducción” (las primeras 16 semanas de tratamiento), que fue de alrededor del 60%, ni en la proporción de pacientes que siguieron en remisión durante el período de “mantenimiento” (hasta la semana 52), que fue de alrededor del 83% [2].

Algunas diferencias en la frecuencia de los efectos adversos.

El *ustekinumab* y el *adalimumab* provocan los efectos adversos que son frecuentes con todos los inmunosupresores, en particular: infecciones y cáncer, así como trastornos neuropsiquiátricos, incluyendo depresión, y enfermedad pulmonar intersticial [3].

El *ustekinumab* también puede causar los siguientes problemas: trastornos cardiovasculares, que en ocasiones pueden ser graves (incluyendo infarto del miocardio, ictus y tromboembolismo venoso); trastornos cutáneos; dolor musculoesquelético; y parálisis facial [3].

El *adalimumab*, al igual que otros inhibidores del FNT alfa, acarrea un riesgo de: trastornos autoinmunes, necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson y trastornos hematológicos [3].

En el ensayo clínico mencionado arriba, aproximadamente el 80% de los pacientes en cada grupo padecieron al menos un evento adverso: el 15% experimentó un evento adverso grave. El 6% de los pacientes en el grupo *ustekinumab* interrumpió el tratamiento debido a un evento adverso, frente al 11% en el grupo *adalimumab*. En general, los eventos adversos notificados con más frecuencia en el grupo *ustekinumab* fueron trastornos gastrointestinales, incluyendo dolor abdominal (en el 13% de los pacientes, frente al 8% en el grupo *adalimumab*), diarrea (6% frente al 1%) y vómitos (5% frente al 2%). Los que se informaron con más frecuencia en el grupo *adalimumab* fueron infecciones (en el 41% de los pacientes, frente al 34% en el grupo *ustekinumab*) y reacciones en el lugar de la inyección (10% frente al 1%) [2].

En la práctica, considerar sobre todo los efectos adversos.

Dado que los datos disponibles a comienzos de 2023 no mostraron una diferencia entre la eficacia del *ustekinumab* (inhibidor de la interleucina 12 y la interleucina 23) y el *adalimumab* (inhibidor del FNT alfa) en el tratamiento de la enfermedad de Crohn, los criterios principales para elegir a uno de estos dos medicamentos son las diferencias en su perfil de efectos adversos y la frecuencia de las inyecciones, tomando en cuenta la situación del paciente y su opinión. Debido a que el *adalimumab* se ha usado durante más tiempo, sus riesgos se conocen mejor que los del *ustekinumab*.

Referencias seleccionadas de la búsqueda bibliográfica de Prescrire.

1. Prescrire Rédaction “Ustekinumab (Stelara®) et maladie de Crohn modérée à sévère” *Rev Prescrire* 2018; **38** (418): 576-577.
2. Sands BE et al. “Ustekinumab versus adalimumab for induction and maintenance therapy in biologic naive patients with moderately to severely active Crohn’s disease: a multicentre, randomised, double blind, parallel-group, phase 3b trial” *Lancet* 2022; **399** (10342): 2200-2211.
3. Prescrire Rédaction “Anti-interleukine 23: ustekinumab, etc.” + “Anti-TNF alpha: l’infliximab, etc.” *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2023.

Vedolizumab (Entyvio) para la inflamación de reservorios asociada a la colitis ulcerosa

Rev Prescrire 2023; 32 (251): 209

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2023; 26 (4)***Tags: Inmunosupresor; anticuerpo monoclonal anti integrina alfa 4, inflamación de reservorios, inhibidores del FNT alfa****No es aceptable**

En el único ensayo clínico disponible —que incluyó a pacientes que, en su mayoría, no habían experimentado el fracaso del tratamiento con un antibiótico—, la eficacia clínica del *vedolizumab* fue incierta. Es mejor continuar el uso meticuloso de antibióticos y corticoesteroides, a pesar de sus limitaciones, y no exponer a los pacientes a este inmunosupresor.

ENTYVIO - *vedolizumab* en polvo para concentrado para preparar una solución para perfusión endovenosa
Takeda

- 300 mg de *vedolizumab* por vial

- **Inmunosupresor; anticuerpo monoclonal anti integrina alfa 4**

- **Nueva indicación:** “*pacientes adultos con reservoritis (inflamación de reservorios o bolsas que se forman como consecuencia de cirugías) crónica activa, de moderada a grave, que se han sometido a proctocolectomía y anastomosis anal del reservorio ileal por colitis ulcerosa, y hayan tenido una respuesta inadecuada o presenten pérdida de respuesta al tratamiento con antibióticos*”. [procedimiento centralizado UE]

En ocasiones, a los pacientes con una forma grave de colitis ulcerosa se les ofrece una proctocolectomía, es decir, la extirpación quirúrgica del colon y el recto, con una anastomosis ileoanal directa [1,2]. Como parte de este procedimiento, se construye un reservorio —o bolsa— ileal, diseñado para reemplazar al recto, y se une al ano. La “resivoritis”, es decir, la inflamación del reservorio ileal, es una complicación frecuente. Los síntomas principales son: diarrea con mucosidad, sangre en las heces, necesidad imperiosa de defecar, incontinencia, dolor abdominal y fiebre [2,3]. Se considera que la reservoritis es “crónica” cuando los síntomas se prolongan durante cuatro semanas o más. El tratamiento de primera línea (en algunos casos, prolongado) es con antibióticos; el tratamiento de segunda línea es con un corticoesteroide o incluso un inmunosupresor de la clase de los inhibidores del FNT alfa (fuera de indicación), a pesar de su eficacia incierta [2,3].

El *vedolizumab* es un inmunosupresor que ya estaba autorizado en la UE para tratar la colitis ulcerosa. Ahora también se lo ha autorizado para tratar la reservoritis cuando los antibióticos no tienen suficiente eficacia [1,2,4].

Para este problema, no ha sido evaluado en un ensayo clínico que lo compare con un corticoesteroide. Un ensayo clínico

aleatorizado de doble ciego lo comparó con un placebo en 102 adultos que padecían reservoritis crónica, tratada con antibióticos continuos durante al menos cuatro semanas, o reservoritis recurrente, es decir, al menos tres episodios sintomáticos tratados con un antibiótico u otro medicamento durante el año previo. Menos de 1 de cada 5 pacientes cumplían los requisitos respecto al fracaso del tratamiento con antibióticos, según lo definía el permiso de comercialización [3].

En 27 pacientes, se notificó el fracaso del tratamiento previo de la reservoritis con un inhibidor del FNT alfa [3].

El criterio principal de valoración fue la remisión, que se evaluó usando un puntaje que tomó en cuenta los síntomas y las lesiones visibles en una endoscopia. Dado que este puntaje no ha sido validado, la relevancia de este resultado es incierta. En la semana 14, 16 pacientes (31%) en el grupo *vedolizumab* estaban en remisión, frente a 5 pacientes (10%) en el grupo placebo (diferencias estadísticamente significativas) [3].

Durante las 34 semanas del ensayo clínico, la proporción de pacientes que habían padecido al menos un empeoramiento de la reservoritis (notificado como un efecto adverso) fue del 57% en el grupo *vedolizumab* frente al 47% en el grupo placebo (no se proporcionó un análisis estadístico) [3]. El *vedolizumab* no ocasionó una reducción en el uso de antibióticos: el 59% de los pacientes en el grupo *vedolizumab* recibió antibióticos después de las primeras 4 semanas del ensayo clínico, frente al 37% en el grupo placebo (no hubo acceso al análisis estadístico). No hubo una diferencia estadísticamente significativa en la calidad de vida, que se evaluó usando varios puntajes [3]. El perfil de efectos adversos conocido del *vedolizumab* es el común a todos los demás inmunosupresores, e incluye principalmente infecciones oportunistas, reacciones relacionadas con la infusión y lesión hepática [4]. El ensayo clínico descrito arriba no reveló ningún efecto adverso desconocido del *vedolizumab*, lo que no sorprende dado el número reducido de pacientes inscritos [2,3].

Revisión de la literatura hasta el 13 de marzo de 2023

En respuesta a nuestra solicitud de información, Takeda nos proveyó documentos e información administrativa, elementos relacionados con el empaquetado y vínculos para acceder a los registros de ensayos clínicos en línea.

1. Prescrire Rédaction “Ustékinumab (Stelara®) et rectocolite hémorragique” *Rev Prescrire* 2020; **40** (444): 733-734.
2. HAS - Commission de la Transparence “Avis-Entyvio” 19 October 2022: 12 pages.
3. EMA - CHMP “Public assessment report for Entyvio. EMEA/H/C/002782/II/0061” 16 December 2021: 106 pages.
4. Prescrire Editorial Staff “Vedolizumab. No proven advantage in Crohn’s disease or ulcerative colitis” *Prescrire Int* 2015; **24** (162): 178-179.

Resistencia Antimicrobiana

Un nuevo gran pacto para mejorar el mercado de antimicrobianos para la salud humana

(A new grand bargain to improve the antimicrobial market for human health)

A Center for Global Health Development Working Group Report. 2023

<https://www.cgdev.org/sites/default/files/new-grand-bargain-improve-antimicrobial-market-human-health.pdf>

(de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2023; 26 (4)*

Tags: combatir la resistencia antimicrobiana, las prioridades de los países dependen del nivel de ingresos, gestión adecuada de antimicrobianos, desarrollar nuevos antimicrobianos

El informe final del grupo de trabajo destaca la gran disparidad en la investigación sobre políticas relevantes para los países de ingresos bajos y medios en comparación con las investigaciones que resuelven preguntas de interés para los países de altos ingresos. Menos del 10% de la literatura académica analizada se centra en el primer grupo. Las partes interesadas tienen prioridades políticas muy diferentes: los de los países de ingresos altos son más propensos a enfatizar la necesidad de medicamentos innovadores, mientras que los responsables de las políticas en los países de ingresos bajos y medios priorizan el acceso. Con frecuencia los países piensan que no les conviene implementar políticas que según la mayoría beneficiarían a todos

los países. Se necesita cooperación global para superar las barreras a la acción colectiva.

Afortunadamente, la opinión consensuada de los expertos es que es posible llegar a un acuerdo mutuamente beneficioso -o Gran Pacto- para resolver este problema. Cualquier acuerdo debe financiar la innovación y el desarrollo de nuevos antimicrobianos que satisfagan las necesidades de todos los países, facilitar el acceso a personas de todo el mundo y proteger los tratamientos para evitar que se usen inadecuadamente. Un mercado saludable para los antimicrobianos depende del cumplimiento y el equilibrio entre tres objetivos: innovación, acceso y gestión adecuada. El informe identifica cinco pasos para operacionalizar los objetivos del Gran Pacto. Los gobiernos y las organizaciones internacionales deberían comenzar a tomar medidas de inmediato para implementar estos objetivos.

El impacto sanitario de la resistencia a los antimicrobianos en las Américas en 2019: un análisis sistemático de los países

(The burden of antimicrobial resistance in the Americas in 2019: a cross-country systematic analysis)

Antimicrobial Resistance Collaborators

The Lancet Regional Health Americas, 8 de agosto de 2023

<https://doi.org/10.1016/j.lana.2023.100561>, [https://www.thelancet.com/journals/lanam/article/PIIS2667-193X\(23\)00135-7/fulltext#secsectitle0010](https://www.thelancet.com/journals/lanam/article/PIIS2667-193X(23)00135-7/fulltext#secsectitle0010) (de acceso libre en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2023; 26 (4)*

Tags: Resistencia antimicrobiana, carga sanitaria de la resistencia antimicrobiana, costo de la resistencia antimicrobiana para los sistemas de salud, mortalidad por resistencia a antibióticos

Resumen

Antecedentes. La resistencia a los antimicrobianos (RAM) es un desafío urgente para la salud mundial, y una amenaza crítica para los servicios de salud modernos. Cuantificar lo que eso significa para la Región de las Américas de la OMS ha sido una tarea difícil de alcanzar, a pesar de que la región cuenta con una larga historia de vigilancia de la resistencia. Este estudio aporta estimaciones integrales de la carga sanitaria de la resistencia antimicrobiana en las Américas, y permite evaluar esta creciente amenaza para la salud.

Métodos. Estimamos las muertes y los años de vida ajustados en función de la discapacidad (AVAD) atribuibles y asociados a la resistencia antimicrobiana para 23 patógenos bacterianos y 88 combinaciones de patógenos y medicamentos en los países de la Región de las Américas de la OMS en 2019.

Obtuvimos datos de registros de mortalidad, sistemas de vigilancia, sistemas hospitalarios, revisiones sistemáticas de la literatura y otras fuentes, y aplicamos modelos estadísticos predictivos para producir estimaciones de la carga sanitaria de la resistencia antimicrobiana para todos los países de las Américas. La columna vertebral de nuestra metodología fueron cinco

componentes amplios: el número de muertes en las que intervino una infección, la proporción de muertes infecciosas atribuibles a un síndrome infeccioso determinado, la proporción de muertes por síndromes infecciosos atribuibles a un patógeno determinado, el porcentaje de patógenos resistentes a una clase de antibiótico y el riesgo excesivo de mortalidad (o duración de una infección) asociado con esta resistencia.

Luego utilizamos estos componentes para estimar la carga de morbilidad utilizando dos escenarios contrafácticos: muertes atribuibles a la resistencia antimicrobiana (en comparación con un escenario alternativo donde las infecciones resistentes son reemplazadas por infecciones susceptibles) y muertes asociadas con la resistencia antimicrobiana (en comparación con un escenario alternativo donde no había infecciones resistentes). Generamos intervalos de incertidumbre (II) del 95 % para las estimaciones finales como valores 25 y 975 en 1000 sorteos posteriores, y los modelos se validaron de forma cruzada para determinar la validez predictiva fuera de la muestra.

Resultados. Estimamos 569.000 muertes (95% II 406.000–771.000) asociadas con RAM bacterianas y 141.000 muertes (99.900–196.000) atribuibles a la resistencia antimicrobiana bacteriana entre los 35 países de la Región de las Américas de la OMS en 2019. Como síndrome, las infecciones de las vías respiratorias bajas y del tórax, fueron responsables de la mayor carga mortal de RAM en la región, con 189.000 muertes

(149.000-241.000) asociadas a la resistencia, seguidas de infecciones del torrente sanguíneo (169.000 muertes [94.200-278.000]) e infecciones peritoneales/intraabdominales (118.000 muertes [78.600-168.000]).

Los seis patógenos principales (por orden de número de muertes asociadas con la resistencia) fueron *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii*. En conjunto, estos patógenos fueron responsables de 452.000 muertes (326.000-608.000) asociadas con la resistencia a los antimicrobianos. Entre las muertes atribuibles a la resistencia antimicrobiana, el *S. aureus* resistente a la metilicina o SARM predominó como la principal combinación de patógeno y fármaco en 34 países, mientras que entre las muertes asociadas a la resistencia antimicrobiana la *E. coli* resistente a aminopenicilina fue la principal combinación de patógeno y fármaco en 15 países.

Interpretación. Dada la carga que representan los síndromes infecciosos y las combinaciones de patógenos y medicamentos en los diferentes países, la resistencia a los antimicrobianos representa una amenaza sustancial para la salud en las Américas. En la región, son los países con escaso acceso a antibióticos y servicios básicos de atención médica los que a menudo enfrentan las mayores tasas de mortalidad estandarizadas por edad asociadas y atribuibles a la resistencia antimicrobiana, lo que requiere la adopción de políticas específicas.

La evidencia que aporta este estudio puede guiar los esfuerzos de mitigación, para que se adapten a las necesidades de cada país de la región y al mismo tiempo informen las decisiones sobre financiamiento y asignación de recursos. Los esfuerzos cooperativos multisectoriales y colaborativos entre los países serán clave para el éxito en la lucha contra la resistencia antimicrobiana en las Américas.

Financiamiento: Bill & Melinda Gates Foundation, Wellcome Trust, y Fleming Fund.

Planes de acción nacional orientados a la resistencia antimicrobiana, y variaciones en las plataformas de datos sobre vigilancia (National action plans for antimicrobial resistance and variations in surveillance data platforms)

Pallett SJ, Charani E, Hawkins L et al.

Bull World Health Organ. 2023;101(8):501-512F. doi: 10.2471/BLT.22.289403. Epub 2023 May 29.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10388141/> (de acceso libre en inglés)

Resumen

Objetivo. Analizar cómo difieren los datos nacionales sobre susceptibilidad antimicrobiana utilizados para conformar los planes nacionales de acción, entre las diferentes plataformas de vigilancia.

Métodos. Se identificaron las plataformas de vigilancia disponibles, de libre acceso, supranacionales e interactivas, y se llevó a cabo una comprobación cruzada de sus datos, de conformidad con el Control de calidad de datos: módulo 1 de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Se realizó una comparación entre la utilidad de la plataforma y la exhaustividad de los datos, coincidentes en el tiempo y relativos a la susceptibilidad antimicrobiana de cuatro tipos de bacterias sanguíneas aisladas: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pneumoniae*, información procedente del Sistema Mundial de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos de la OMS; de la red del Centro Europeo de Control de Enfermedades (ECDC) y de la base de datos de Liderazgo y Vigilancia de Pruebas Antimicrobianas de Pfizer. Utilizando el análisis de Bland-Altman, las pruebas t pareadas y las pruebas de los rangos con signo de Wilcoxon, se analizaron los datos sobre susceptibilidad y el número de concordancias aisladas entre plataformas.

Resultados. De los 71 países que envían datos de manera activa a la OMS, 28 también los remiten a la base de datos de Pfizer; 19 al ECDC; y 16 a las tres plataformas. Los límites de concordancia entre las plataformas de la OMS y de Pfizer acerca de los datos sobre susceptibilidad organismo-país oscilaban entre el -26% y el 35%. Mientras que las susceptibilidades promedio entre las plataformas de la OMS y del ECDC no variaban (sesgo: 0%, intervalo de confianza del 95%: -2 a 2), la concordancia entre la susceptibilidad organismo-país era baja (límites de concordancia de -18 a 18%). Existen diferencias significativas en cifras aisladas notificadas por las plataformas de la OMS-Pfizer (media de la diferencia: 674, valor de p: < 0,001 y por las plataformas de la OMS-ECDC (media de la diferencia: 192, valor de p: 0,04).

Conclusión. La notable heterogeneidad de los datos enviados a nivel nacional a las plataformas de vigilancia de la resistencia antimicrobiana utilizadas comúnmente compromete su validez, menoscabándose así las estrategias locales y mundiales sobre la resistencia antimicrobiana. Por tanto, se debe comprender y abordar la variabilidad de las plataformas de vigilancia, así como sus mecanismos subyacentes.

Los Ministros de Salud del Grupo de los 20 (G20) enfatizan combatir la resistencia antimicrobiana*(G20 Health Ministers Emphasise Action on Antimicrobial Resistance)*

Viviana Muñoz Tellez

South Centre, SouthNews No. 457, 22 August 2023

<https://us5.campaign-archive.com/?u=fa9cf38799136b5660f367ba6&id=f7f7e30b8e>Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2023; 26 (4)*

Tags: microorganismos resistentes a los antibióticos, planes nacionales para combatir la resistencia a los antimicrobianos, respuesta a la resistencia a los antimicrobianos, gobernanza global en la gestión de antibióticos, WASH, vigilancia de la resistencia a antibióticos, AWaRe, GLASS

Los ministros de Salud del Grupo de los 20 (G20) se reunieron del 18 al 19 de agosto de 2023 en Gandhinagar, India. El documento final describe las principales prioridades y desafíos para la salud mundial [1].

Se reconoce que abordar la resistencia a los antimicrobianos es un desafío mundial importante. Los antimicrobianos se utilizan contra microorganismos como bacterias, virus, hongos y parásitos que causan infecciones. Cada vez más, estos medicamentos se tornan ineficaces contra los microorganismos resistentes, haciendo que las infecciones sean más difíciles de tratar y aumentando el riesgo de propagación de enfermedades, infecciones y muerte. Las infecciones resistentes son ahora una de las principales causas de mortalidad en todo el mundo y en 2019 causaron hasta 4,95 millones de muertes, la mayor parte de ellas en los países en desarrollo. El Banco Mundial ha estimado que para 2050 podrían producirse hasta 10 millones de muertes al año. Lo preocupante es que la respuesta mundial a la resistencia a los antimicrobianos no está a la par de la velocidad con la que se desarrolla la resistencia a los antimicrobianos.

Al igual que en declaraciones previas, los miembros del G20 se han vuelto a comprometer con abordar la resistencia a los antimicrobianos de manera integral, siguiendo el enfoque Una Salud.¹ Señalan que esto se debería hacer a través de:

- el fortalecimiento de la gobernanza y la coordinación multisectoriales;
- la investigación y desarrollo (I+D);
- la prevención y control de infecciones (PCI);
- los servicios de agua, saneamiento e higiene (WASH);
- mejorando la concienciación sobre la resistencia a los antimicrobianos;
- promoviendo el uso responsable de los antimicrobianos, incluyendo la preservación de las terapias existentes para los humanos, animales y vegetales a través de la gestión apropiada de los antimicrobianos;
- mejorando la vigilancia de la resistencia a los antimicrobianos y del consumo de antimicrobianos, incluso a través del Sistema Mundial de Vigilancia del Uso y la Resistencia a los

Antimicrobianos (GLASS) de la Organización Mundial de la Salud (OMS);

- optimizando el uso de los datos de vigilancia para informar la acción y el desarrollo de políticas;
- desarrollando nuevos antimicrobianos en base a la lista de antimicrobianos de importancia crítica de la OMS, las listas de priorización nacionales equivalentes y el libro AWaRe de la OMS como herramienta para apoyar el acceso a los antibióticos esenciales; y
- promoviendo el uso apropiado y el acceso equitativo para todos, sin dejar a nadie atrás, incluso mediante un enfoque comunitario.

Los países en desarrollo deben priorizar sus intervenciones contra la resistencia a los antimicrobianos para lograr mayores avances. Durante la covid-19, quedó claro que mejorar el agua, el saneamiento y la higiene (WASH) y la prevención y el control de infecciones (IPC) son fundamentales para prevenir las infecciones y su propagación, y esto también se aplica a la resistencia a los antimicrobianos. Para reducir el uso de antimicrobianos en la producción de alimentos para animales, se deben aplicar buenas prácticas de cría, higiene y bioseguridad en las granjas. En la contención de la resistencia a los antimicrobianos también se debe dar prioridad a la gestión de residuos procedentes de fuentes domésticas, hospitales y granjas.

La Declaración del G20 destaca la necesidad de financiar adecuadamente la contención de la resistencia a los antimicrobianos, pero lamentablemente no asume nuevos compromisos de financiación. La declaración del G20 subraya la importancia de asignar fondos para implementar Planes de Acción Nacionales (PAN) contra la resistencia antimicrobiana a partir de mecanismos nacionales y de instrumentos financieros globales como el Fondo Mundial, el Fondo Pandémico y mecanismos específicos para la resistencia antimicrobiana, como el Fondo Fiduciario Cuatripartito de Múltiples Socios para la resistencia antimicrobiana. Los PAN y los mecanismos de financiación existentes para los países en desarrollo todavía carecen de financiación suficiente. El coste de las medidas de contención de la resistencia a los antimicrobianos se estima en US\$9.000 millones al año, cantidad que se debería destinar principalmente a los países en desarrollo. Los beneficios de invertir en la contención de la resistencia a los antimicrobianos son claros, con una tasa de retorno anual del 30 al 88%. La contención de la resistencia a los antimicrobianos es un bien público mundial que prolongará la disponibilidad de antimicrobianos eficaces para todos los países.

¹ Este concepto pone de relieve la interconexión entre la salud humana, la sanidad animal y la salud de los ecosistemas (o del

medio ambiente). Se basa en el hecho de que los tres están intrincada e indeleblemente conectados.

El G20 destaca el apoyo de la OMS al proceso de negociaciones para desarrollar un instrumento pandémico que considere disposiciones sobre la resistencia antimicrobiana, así como la expectativa de que se pueda avanzar en la resistencia antimicrobiana a través de la misma, y de la Reunión de Alto Nivel de las Naciones Unidas (ONU) sobre la resistencia antimicrobiana que tendrá lugar en Septiembre de 2024, así como a través de la cuarta conferencia ministerial internacional sobre

resistencia a los antimicrobianos en Riad, que organiza Arabia Saudita y se celebrará en noviembre de 2024.

Referencia

1. G20 Health Ministers Meeting. Outcome Document & Chair's Summary. 18th-19th August 2023, Gandhinagar, India <https://southcentre.us5.list-manage.com/track/click?u=fa9cf38799136b5660f367ba6&id=a3b2bbfeba&e=55f09ff638>

Recomendaciones para compartir la información sobre la investigación de la resistencia a los medicamentos contra el sida (Recommendations on data sharing in HIV drug resistance research).

Inzaule SC, Siedner MJ, Little SJ, Avila-Rios S, Ayitewala A, Bosch RJ, et al. (2023)

PLoS Med 2023; 20(9): e1004293. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1004293> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2023; 26 (4)

Tags: resistencia a los tratamientos contra el sida, virus de la inmunodeficiencia humana, resistencia al virus de la inmunodeficiencia humana, susceptibilidad a los antirretrovirales

globales de resistencia a los medicamentos contra el VIH, interpretar las pruebas genotípicas del VIH y actualizar las pautas de tratamiento del VIH.

Resumen del autor

- La resistencia a los fármacos que se utilizan para tratar el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) tiene implicaciones para las estrategias de tratamiento antirretroviral y para contener la pandemia de VIH, porque el desarrollo de resistencia a los medicamentos contra el VIH hace que se tengan que utilizar antirretrovirales que pueden ser menos efectivos, peor tolerados y más costosos que los antirretrovirales utilizados en los regímenes de primera línea.

- Los estudios de resistencia a los fármacos del VIH están diseñados para determinar las mutaciones del VIH que son seleccionadas por los medicamentos antirretrovirales y, a su vez, cómo estas mutaciones afectan la susceptibilidad a los antirretrovirales y la respuesta a futuros regímenes de tratamiento antirretroviral.

- El conjunto de estos estudios constituyen una base de conocimiento de vital importancia para monitorear las tendencias

- Aunque en muchos estudios se recopilan datos sobre la resistencia a los medicamentos para el VIH, a menudo dichos datos no se comparten públicamente, lo que genera la necesidad de recomendar mejores prácticas para fomentar y estandarizar el intercambio de datos sobre la resistencia a los medicamentos contra el VIH.

- A diferencia de otros virus, compartir secuencias del VIH procedentes de estudios filogenéticos sobre la dinámica de transmisión requiere precauciones adicionales, ya que la transmisión del VIH está criminalizada en muchos países y regiones.

- Nuestras recomendaciones están diseñadas para garantizar que los datos que contribuyen al conocimiento sobre la resistencia a los medicamentos del VIH estén disponibles, sin dificultades excesivas, para quienes publican estudios sobre la resistencia a los medicamentos que tratan el VIH y no pongan en riesgo a las personas que viven con el VIH.

El NHS promueve los contratos por suscripción para la compra de antibióticos

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2023; 26 (4)

Tags: estrategias para combatir la resistencia a antibióticos, mecanismos de compras de antibióticos, modelo Netflix, plan nacional de resistencia a los antimicrobianos, Zavifecta, Fetroja

Dado el aumento de la resistencia a los antimicrobianos, el Servicio Nacional de Salud (NHS) de Inglaterra está intensificando sus planes para alejar a las empresas farmacéuticas de las ventas basadas en volumen e incentivar la investigación en nuevos antimicrobianos, según una noticia publicada en *Pharmaceutical Technology* que resumimos a continuación [1].

El año pasado, el NHS inició un estudio piloto para adquirir antibióticos de Pfizer y Shionogi utilizando un modelo de suscripción (el llamado modelo Netflix), el primer contrato de este tipo. Según este modelo, las empresas se comprometen a entregar todos los antibióticos que se requieran, lo que elimina la motivación financiera para hacer un uso excesivo de antibióticos.

Las empresas ingresan una cantidad fija (independiente de las unidades de antibióticos que entreguen). Se espera que el monto de estos contratos contribuya a abordar la falta de inversión en el desarrollo nuevos antimicrobianos

Para elaborar el primer contrato, el Instituto Nacional para la Excelencia en Salud y Atención Médica de Inglaterra (NICE) tuvo que estimar el valor de Zavifecta (ceftazidima-avibactam) de Pfizer y Fetroja (cefiderocol) de Shionogi para el NHS, y las empresas tuvieron que diseñar un nuevo modelo de reembolso.

Ahora el NHS, como parte del plan quinquenal del Reino Unido para combatir la resistencia antimicrobiana, ha lanzado una consulta para duplicar el monto de los contratos por la dispensación de antibióticos a través de esta modalidad (pasarán de US\$13 millones a US\$26 millones).

Las propuestas incluyen la priorización de medicamentos que cubran las 12 familias de bacterias enumeradas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) que representan la mayor amenaza para la salud humana. Cuando la OMS publicó la lista en 2017, dijo que se necesitaban con urgencia nuevos antibióticos para bacterias como acinetobacter, pseudomonas y enterobacterias.

Si bien el Reino Unido ha logrado reducir el número de prescripciones de antibióticos, las infecciones resistentes a los mismos siguen aumentando. Una revisión realizada por el

gobierno del Reino Unido y Wellcome Trust indicó que la resistencia a los antibióticos provoca 50.000 muertes cada año sólo en Europa y EE UU.

EE UU ha utilizado un modelo parecido para la compra de medicamentos contra la hepatitis C.

Fuente Original

1. Robert Barrie. NHS doubles down on Netflix-style antibiotic subscription model. Pharmaceutical Technology, July 12, 2023 <https://www.pharmaceutical-technology.com/news/nhs-doubles-down-on-netflix-style-antibiotic-subscription-model/?cf-view>

Prescripción de antimicrobianos y resultados en los pacientes que acuden a servicios de medicina general: un estudio de cohorte retrospectivo multicéntrico

(*Physician antimicrobial prescribing and patient outcomes on general medical wards: a multicentre retrospective cohort study*)

Mark T. McIntyre, Sudipta Saha, Andrew M. Morris et al.

CMAJ 2023, 195 (32) E1065-E1074; DOI: 10.1503/cmaj.221732

<https://www.cmaj.ca/content/195/32/E1065.long> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2023; 26 (4)

Tags: prescripción de antibióticos, comparar la prescripción de antimicrobianos, características del paciente que se asocian a la prescripción de antimicrobianos, GEMINI, Iniciativa Para Pacientes Hospitalizados De Medicina General, General Medicine Inpatient Initiative, pruebas para diagnosticar infecciones

Resumen

Antecedentes: la variabilidad en la prescripción de antimicrobianos podría ofrecer la oportunidad de mejorar su uso. Intentamos medir la prescripción médica de antimicrobianos en salas de medicina general para adultos, evaluar la contribución de factores relacionados con el paciente en la prescripción de antimicrobianos y la asociación entre la prescripción de antimicrobianos y los resultados clínicos.

Métodos: Utilizando la base de datos de la Iniciativa Para Pacientes Hospitalizados De Medicina General (General Medicine Inpatient Initiative o GEMINI), realizamos un estudio retrospectivo de cohorte para documentar el volumen y el espectro de las prescripciones médicas de antimicrobianos en las salas de medicina general para adultos en cuatro hospitales universitarios académicos ubicados en Toronto (Ontario). La recopilación de datos se hizo entre abril de 2010 y diciembre de 2019. Estratificamos a los médicos en cuartiles, por área hospitalaria, según el volumen de prescripción de antimicrobianos (días de terapia por cada 100 días-paciente y días sin antimicrobianos) y el espectro antibacteriano (modified spectrum score o puntuación modificada del espectro). La puntuación modificada del espectro asigna un valor a cada agente antibacteriano según la cantidad de microbios que cubre. Evaluamos las diferencias entre los cuartiles de médicos, utilizando datos a nivel de paciente, por edad, sexo, puntuación de fisiología aguda basada en laboratorio, el diagnóstico de alta y el índice de comorbilidad de Charlson. Utilizando modelos multinivel, analizamos la asociación de los resultados clínicos (mortalidad intrahospitalaria a los 30 días, la duración de la estancia hospitalaria, el traslado a la unidad de cuidados intensivos [UCI] y el reingreso hospitalario) con el volumen y espectro de los antimicrobianos.

Resultados: La cohorte incluyó a 124 médicos responsables de 124.158 ingresos hospitalarios. La mediana del volumen de prescripción de antimicrobianos a nivel médico fue de 56,1 (rango intercuartil 51,7-67,5) días de tratamiento por 100 días-paciente. No encontramos diferencias en las características iniciales de los pacientes según el cuartil del médico prescriptor. La diferencia en la prescripción media entre el cuartil 4 y el cuartil 1 fue de 15,8 días de tratamiento por 100 días-paciente (intervalo de confianza [IC] del 95 %: 9,6-22,0), lo que representa una prescripción de antimicrobianos un 30 % superior en el cuarto cuartil que en el primer cuartil. Las muertes hospitalarias de pacientes, la duración de la estancia hospitalaria, el traslado a la UCI y el reingreso hospitalario fueron semejantes en todos los cuartiles. La mortalidad hospitalaria fue mayor entre los pacientes atendidos por prescriptores con puntuaciones del espectro modificado más altas (odds ratio 1,13, IC 95% 1,04-1,24).

Interpretación: Encontramos que, entre los médicos, la variabilidad en la prescripción de antimicrobianos no se asoció con diferencias en las características de los pacientes o con los resultados en las salas de medicina general de centros académicos. Estos hallazgos respaldan la adopción, dentro de cada hospital, del patrón utilizado por el cuartil más bajo de prescripción médica de antimicrobianos, con el objetivo de mejorar su gestión.

La resistencia a los antimicrobianos es una importante amenaza para la salud mundial que se asocia con una mayor morbilidad y mortalidad por infecciones, mayores costos de atención médica y el desvío de recursos de atención médica de otras áreas prioritarias. El principal factor modificable de la resistencia a los antimicrobianos en humanos es su prescripción y uso excesivo. La variabilidad en la prescripción de antimicrobianos puede indicar un uso excesivo y una oportunidad de mejora. Definir la magnitud, las consecuencias y los posibles contribuyentes a esa variabilidad en la prescripción de antimicrobianos es un paso inicial necesario para identificar formas de mejorar la práctica.

Identificar a los niños con probabilidades de beneficiarse del tratamiento de la sinusitis aguda con antibióticos: un ensayo clínico aleatorizado. (*Identifying Children Likely to Benefit From Antibiotics for Acute Sinusitis: A Randomized Clinical Trial*)

Shaikh N, Hoberman A, Shope TR, et al.

JAMA 2023;330(4):349–358. doi:10.1001/jama.2023.10854

<https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2807568> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2023; 26 (4)

Tags: antibióticos en la sinusitis aguda, evitar los antibióticos en la sinusitis aguda, patógenos bacterianos nasofaríngeos

Resumen

Importancia. La gran superposición entre los síntomas de la sinusitis aguda y la infección viral del tracto respiratorio superior sugiere que la prescripción de antibióticos a ciertos subgrupos de niños diagnosticados con sinusitis aguda aporta pocos beneficios.

Objetivo. Evaluar si la terapia con antibióticos podría suspenderse adecuadamente en subgrupos preespecificados.

Diseño, entorno y participantes. Ensayo clínico aleatorizado que incluyó a 515 niños de 2 a 11 años diagnosticados con sinusitis aguda según criterios clínicos. El ensayo se realizó, entre febrero de 2016 y abril de 2022, en consultorios de atención primaria afiliados a seis instituciones de EE UU, y se diseñó para evaluar si la carga de síntomas difería entre los subgrupos que según el cultivo bacteriano nasofaríngeo presentaban *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* o *Moraxella catarrhalis*, y según la presencia de secreción nasal coloreada.

Intervenciones: Amoxicilina oral (90 mg/kg/d) y clavulanato (6,4 mg/kg/d) (n = 254) o placebo (n = 256) durante 10 días.

Principales resultados y medidas. El criterio primario de valoración fue la carga de síntomas medida según las puntuaciones diarias de los síntomas en una escala validada (rango, 0-40) durante los 10 días posteriores al diagnóstico. Los resultados secundarios incluyeron: fracaso del tratamiento, eventos adversos que incluyeron diarrea clínicamente significativa y uso de recursos por parte de las familias.

Resultados. La mayoría de los 510 niños tenían entre 2 y 5 años (64%), eran varones (54%), blancos (52%) y no hispanos (89%). Las puntuaciones medias de los síntomas fueron significativamente más bajas en los niños del grupo tratado con amoxicilina y clavulanato (9,04 [IC del 95 %: 8,71 a 9,37]) en comparación con los del grupo de placebo (10,60 [IC del 95 %: 10,27 a 10,93]) (diferencia entre los grupos, -1,69 [IC del 95 %, -2,07 a -1,31]). El tiempo transcurrido hasta la resolución de los síntomas fue significativamente menor en los niños del grupo tratado con antibióticos (7,0 días) que en el grupo de placebo (9,0 días) (P = 0,003).

Los niños sin patógenos nasofaríngeos no se beneficiaron tanto del tratamiento con antibióticos como aquellos en los que se detectaron patógenos; la diferencia entre grupos en las puntuaciones medias de los síntomas fue de -0,88 (IC del 95 %, -1,63 a -0,12) cuando no se detectaron patógenos, en comparación con -1,95 (IC del 95 %, -2,40 a -1,51) cuando se detectaron patógenos.

La eficacia no difirió significativamente según si había secreción nasal coloreada (la diferencia entre grupos fue -1,62 [IC del 95%, -2,09 a -1,16] para la secreción nasal coloreada versus -1,70 [IC del 95%, -2,38 a -1,03] para secreción nasal clara; P = .52 para la interacción entre el grupo de tratamiento y la presencia de secreción nasal coloreada).

Conclusiones. En niños con sinusitis aguda, el tratamiento con antibióticos aportó un beneficio mínimo para aquellos sin patógenos bacterianos nasofaríngeos en el momento del diagnóstico, y sus efectos no dependieron del color de la secreción nasal. El uso de pruebas para detectar bacterias específicas cuando se presentan los síntomas podría ser una estrategia para reducir el uso de antibióticos en esta afección.

Mejorar el diagnóstico para mejorar el uso de antibióticos

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2023; 26 (4)

Tags: antibióticos en la infección de orina, bacteriuria asintomática, piuria, pruebas diagnósticas si hay piuria, BAS

El diagnóstico de bacteriuria asintomática (BAS) se estableció para contrarrestar la creencia de que un urocultivo positivo equivale a una infección del tracto urinario (ITU), que a su vez equivale a prescribir antibióticos. Los urocultivos pueden ser positivos en ausencia de una infección verdadera, y contribuyen de forma importante a la administración inadecuada antibióticos. A pesar de que esto se estableció hace 15 años, se siguen prescribiendo demasiados antibióticos innecesarios, lo que puede provocar eventos adversos en los pacientes y promover la resistencia a los antibióticos.

Daniel J Morgan et al [1] comentaron una intervención que realizaron Vaughn y sus colegas [2] en 46 hospitales del estado de Michigan entre 2017 y 2020 para abordar el problema del uso inadecuado de antibióticos en la BAS. Lo resumimos a continuación.

Vaughn et al [2] recopilaron información sobre la prevalencia de BAS de forma prospectiva, compartieron con los médicos hospitalarios los datos recabados para que pudieran hacer una evaluación comparativa, compartieron las mejores prácticas de diagnóstico de BAS y de administración de antimicrobianos, y en 2018 incluyeron la gestión de la BAS como parte de las medidas para remunerar a los médicos según su desempeño. Cada hospital decidió como abordar el problema.

El estudio incluyó a un total de 14.572 pacientes con urocultivo positivo, y el 28,4% (n = 4134) de estos pacientes eran casos asintomáticos (BAS). La proporción de uso inadecuado de antibióticos para tratar la BAS se redujo de 29,1% en 2017 a 22,5% en 2020. Este descenso se debió a la realización de menos urocultivos inapropiados (del 34,1% al 22,5% de los urocultivos)

También hubo un cambio menor y no significativo en el tratamiento de la BAS con antibióticos, del 82,0% al 76,3% (P=0,09). Es decir que lo más importante fue reducir los urocultivos inapropiados, porque cuando hay un urocultivo positivo los médicos suelen prescribir antibióticos. Se recomienda hacer urocultivos únicamente en caso de piuria.

Regulaciones sobre el uso de antibióticos en la producción ganadera en América del Sur: un análisis comparativo de la literatura. (*Regulations on the Use of Antibiotics in Livestock Production in South America: A Comparative Literature Analysis*).

Da Silva RA, Arenas NE, Luiza VL, Bermudez JAZ, Clarke SE.

Antibiotics. 2023; 12(8):1303. <https://doi.org/10.3390/antibiotics12081303> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2023; 26 (4)

Abstract

Como problema de salud global, la resistencia a los antimicrobianos (RAM) cruza las fronteras nacionales, ocasionando que las agencias multilaterales de la ONU (Naciones Unidas) soliciten a todos los países que mejoren la gestión de los antibióticos en humanos y animales. Los países sudamericanos han cambiado sus regulaciones respecto al uso de antibióticos en la producción ganadera. Esta revisión de la literatura analiza los cambios legislativos que se han producido en los cinco mayores países productores de carne de América del Sur (Argentina, Brasil, Chile, Colombia y Uruguay).

Todos los países incluidos en esta revisión han establecido normas de entrada al mercado (autorización de comercialización y sistemas oficiales de distribución). Cuatro países no permiten el uso de promotores de crecimiento basados en antibióticos de importancia crítica, y los países también han comenzado a establecer directrices y requisitos mínimos de bienestar y

Fuente original

1. Morgan DJ, Leekha S, Claeys KC. Increasing Evidence That Diagnostic Stewardship May Improve Antibiotic Use. *JAMA Intern Med*. Published online July 10, 2023. doi:10.1001/jamainternmed.2023.2756 <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2806970>
2. Vaughn VM, Gupta A, Petty LA et al. A statewide quality initiative to reduce unnecessary antibiotic treatment of asymptomatic bacteriuria. *JAMA Intern Med*. Published online July 10, 2023. doi:10.1001/jamainternmed.2023.2749

bioseguridad para reducir la demanda terapéutica de antibióticos. Sin embargo, hay aspectos relacionados con la distribución, el uso y la eliminación de antibióticos que deben desarrollarse más.

En conclusión, la legislación en los países sudamericanos está avanzando hacia los objetivos establecidos por las agencias multilaterales de la ONU, pero se puede hacer más. Las diferencias entre las normas de los países y los estándares de oro establecidos por la Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE o WOA), la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO) revelan posibles adaptaciones a la realidad de los países. Estudios adicionales deben analizar el cumplimiento de la legislación ya establecida e investigar otras herramientas que puedan usarse junto con la legislación para convertirse en una fuerza impulsora de cambios en el comportamiento de las partes interesadas.

Descripción del cambio en desenlaces clínicos posteriores a la implementación de un programa de gestión de antibióticos en un hospital de cuarto nivel de atención en salud.

Reyes, Raúl Eduardo; López, María José; Pérez, Jairo Enrique, Martínez, Gustavo.

Biomedica. [online]. 2023, vol.43, n.2, pp.244-251. <https://doi.org/10.7705/biomedica.6748>.

Introducción. La inadecuada prescripción de antibióticos es un problema de salud pública, reconocido por la Organización Mundial de la Salud. Los programas de gestión de antibióticos son implementados como una herramienta para mitigar su impacto.

Objetivo. Describir los cambios observados en los desenlaces clínicos después de la implementación de un programa de gestión de antibióticos en un hospital de IV nivel de atención.

Materiales y métodos. Se llevó a cabo un estudio de cohorte única de pacientes hospitalizados por patologías infecciosas y tratados con antibióticos en una institución médica de alta complejidad. Inicialmente, se recolectaron las historias clínicas anteriores a la implementación del programa de gestión de antibióticos (2013 a 2015) y luego se compararon con los datos

obtenidos después de la implementación del programa de gestión de antibióticos de 2018 a 2019. Se evaluaron los cambios en los desenlaces clínicos como mortalidad y estancia hospitalaria, entre otros.

Resultados. Se analizaron las historias clínicas de 1.066 pacientes: 266 con historia previa a la implementación del programa y 800 con historia posterior a la implementación. El promedio de edad fue 59,2 años y 62 % de la población era masculina. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en mortalidad global (29 Vs. 15 %; p<0,001), mortalidad por causa infecciosa (25 % Vs. 9 %; p<0,001) y promedio de estancia hospitalaria (45 Vs.21 días; p<0,001), con tendencia a disminuir nuevas hospitalizaciones en 30 días por patología infecciosa (14 Vs.10 %; p=0,085)

Conclusiones. El desarrollo del programa de gestión de antibióticos se asoció con una disminución en la mortalidad global, la mortalidad por causa infecciosa y la estancia

hospitalaria. Esto demuestra la importancia de desarrollar intervenciones dirigidas a mitigar el impacto de la prescripción inadecuada de antibióticos.

Actualización de la resistencia antimicrobiana en instituciones de salud de nivel III y IV en Colombia entre enero 2018 a diciembre 2021

Elsa de la Cadena, Juan Carlos García, Christian José Pallares, Jessica A Porras, María Virginia Villegas

Biomédica, 2023; 43(4): DOI: <https://doi.org/10.7705/biomedica.7065>

<https://revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/view/7065>

Resumen

Introducción. El comportamiento de la resistencia antimicrobiana es fundamental en el mejoramiento y ajuste de los programas de optimización de antimicrobianos, la implementación de las guías terapéuticas y las precauciones que limitan la transmisión cruzada de bacterias resistentes entre pacientes. Desde el inicio del 2020, la pandemia del SARS-CoV-2 desafió profundamente al sistema de salud y según algunos reportes, aumentó las tasas de resistencia antimicrobiana.

Objetivo. Describir el comportamiento de la resistencia antimicrobiana en los microorganismos más frecuentes en 20 hospitales colombianos durante el periodo 2018 - 2021.

Materiales y métodos. Estudio descriptivo basado en la información microbiológica reportada entre enero 2018 a diciembre 2021 por 20 instituciones de salud de nivel III y IV, en 12 ciudades de Colombia que hacen parte del Grupo para el

Estudio de la Resistencia Nosocomial en Colombia, liderado por la Universidad El Bosque. La identificación de género y especie de los microorganismos más frecuentes, junto con su perfil de resistencia frente a antibióticos marcadores se determinó mediante el análisis de los datos vía WHONET.

Resultados. La mayoría de los 10 microorganismos más frecuentes analizados a través de los 4 años no presentaron cambios estadísticamente significativos en sus perfiles de resistencia durante el periodo evaluado 2018 – 2021. En contraste, *Pseudomonas aeruginosa*, aumentó su resistencia frente a piperacilina/tazobactam y carbapenémicos, lo cual fue estadísticamente significativo.

Conclusiones. Los cambios en la resistencia antimicrobiana en estos años no han sido estadísticamente significativos, excepto para *P. aeruginosa*, donde se observó un incremento en las tasas de resistencia a piperacilina/tazobactam y carbapenémicos.

Cannabis Medicinal

Equilibrando los riesgos y los beneficios del uso de cannabis: una revisión de metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados y de estudios observacionales (*Balancing risks and benefits of cannabis use: umbrella review of meta-analyses of randomised controlled trials and observational studies*)

Solmi M, De Toffol M, Kim J Y, Choi M J, Stubbs B, Thompson T et al.

BMJ 2023; 382 :e072348 doi:10.1136/bmj-2022-072348

<https://www.bmj.com/content/382/bmj-2022-072348> (de acceso libre en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2023; 26 (4)

Tags: impacto del cannabis en la salud, los cannabinoides y la salud, revisión del uso de cannabis para mejorar la salud, epilepsia, convulsiones, neumonía, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria intestinal

Resumen

Objetivo. Evaluar sistemáticamente la credibilidad y certeza de las asociaciones entre el cannabis, los cannabinoides y los medicamentos a base de cannabis y la salud humana, a partir de estudios observacionales y ensayos controlados aleatorios (ECA).

Diseño. Revisión general amplia.

Fuentes de datos. PubMed, PsychInfo, Embase, hasta el 9 de febrero de 2022.

Criterios de elegibilidad para seleccionar estudios. se incluyeron revisiones sistemáticas con metaanálisis de estudios observacionales y ECA que informaron sobre la eficacia y seguridad del cannabis, los cannabinoides o los medicamentos a

base de cannabis. La credibilidad se calificó en las siguientes categorías: convincente, muy sugestiva, sugestiva, débil o no significativa (evidencia observacional) y a través de GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations o Calificación de recomendaciones, valoración, desarrollo y evaluaciones) (en los ECA). La calidad se evaluó con AMSTAR 2 (una herramienta de medición para evaluar revisiones sistemáticas). Se realizaron análisis de sensibilidad.

Resultados. Se incluyeron 101 metaanálisis (observacionales = 50, ECA = 51) (AMSTAR 2 alto 33, moderado 31, bajo 32 o críticamente bajo 5). Según los ECA de certeza alta a moderada, en personas con diversos problemas de salud, los medicamentos a base de cannabis aumentaron los eventos adversos relacionados con el sistema nervioso central (odds ratio equivalente 2,84 [intervalo de confianza del 95%: 2,16 a 3,73]), los efectos psicológicos (3,07 [1,79 a 5,26]) y la visión (3,00 [1,79 a 5,03]) (GRADE=alto). En otras personas, estos productos mejoraron las náuseas/vómitos, el dolor y la espasticidad, y aumentaron los eventos adversos psiquiátricos, gastrointestinales y la somnolencia, entre otros (GRADE=moderado).

El cannabidiol redujo en un 50% las convulsiones (0,59 [0,38 a 0,92]) y los eventos convulsivos (0,59 [0,36 a 0,96]) (GRADE=alto), pero aumentó la neumonía, los eventos adversos gastrointestinales y la somnolencia (GRADE=moderado).

Para el dolor crónico, los medicamentos a base de cannabis o los cannabinoides redujeron en un 30% (0,59 [0,37 a 0,93], GRADE=alto) el dolor ocasionado por diferentes problemas de salud (n=7), pero aumentaron la angustia psicológica.

En los pacientes con epilepsia, el cannabidiol aumentó el riesgo de diarrea (2,25 [1,33 a 3,81]), no tuvo ningún efecto sobre la interrupción del sueño (GRADE=alto), redujo las convulsiones en diferentes poblaciones y medidas (n=7), mejoró la impresión global (n=2), la calidad de vida y aumentó el riesgo de somnolencia (GRADE=moderado).

En la población general, el cannabis empeoró los síntomas psicóticos positivos (5,21 [3,36 a 8,01]) y los síntomas psiquiátricos totales (7,49 [5,31 a 10,42]) (GRADE=alto), los síntomas psicóticos negativos y la cognición (n=11) (GRADE=moderado). En personas sanas, los cannabinoides mejoraron el umbral del dolor (0,74 [0,59 a 0,91]), y el malestar (0,60 [0,41 a 0,88]) (GRADE=alto).

Los cannabinoides mejoraron la calidad de vida de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (0,34 [0,22 a 0,53]) (GRADE=alto).

Para la esclerosis múltiple, los cannabinoides mejoraron la espasticidad y el dolor, pero aumentaron el riesgo de mareos, sequedad de boca, náuseas y somnolencia (GRADE=moderado).

En el caso del cáncer, los cannabinoides mejoraron la alteración del sueño, pero provocaron efectos adversos gastrointestinales (n=2) (GRADE=moderado).

Los medicamentos a base de cannabis, el cannabis y los cannabinoides fueron mal tolerados en diversas afecciones (GRADE=moderado). La evidencia fue convincente en los estudios observacionales (análisis principal y de sensibilidad) que involucraron a mujeres embarazadas, quienes dieron luz a bebés pequeños para la edad gestacional (1,61 [1,41 a 1,83]) y de bajo peso al nacer (1,43 [1,27 a 1,62]); en conductores, aumentando los accidentes automovilísticos (1,27 [1,21 a 1,34]) y en la población general, que desarrolló psicosis (1,71 [1,47 a 2,00]). Se observaron efectos nocivos en otros resultados neonatales, resultados relacionados con accidentes automovilísticos, y en los resultados en la población general, incluyendo síntomas psicóticos, intento de suicidio, depresión y manía, y deterioro cognitivo en los consumidores de cannabis sanos (todos de sugestivo a muy sugestivos).

Conclusiones. Hay evidencia convincente o convergente que respalda la recomendación de evitar el cannabis durante la adolescencia y la edad adulta temprana, en personas propensas a o con trastornos de salud mental, durante el embarazo y antes y durante la conducción. El cannabidiol es eficaz en personas con epilepsia. Los medicamentos a base de cannabis son eficaces en personas con esclerosis múltiple, dolor crónico, enfermedad inflamatoria intestinal y en medicina paliativa, pero no sin efectos adversos.

Registro PRÓSPERO: CRD42018093045.

Los militares de EE UU, el cannabis y los cannabinoides

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2023; 26 (4)

Tags: trastorno de stress post-traumático, PTSD, tratamiento de PTSD con cannabis, THC, CBD, tratamiento del dolor y cannabis

Un estudio publicado en JAMA [1] evalúa la evidencia que apoya el uso de cannabis o de cannabinoides, en monoterapia, para tratar el dolor y el síndrome de stress postraumático entre los militares.

Según este artículo, un metaanálisis de 36 ensayos clínicos aleatorizados (ECA) que analizaron el efecto de los cannabinoides en el tratamiento del dolor concluyó que la mayoría de los ensayos no mostraban ningún beneficio. Dos ensayos clasificados como de muy baja calidad incluyeron a un total de 231 pacientes y hallaron que el dolor mejoraba cuando se utilizaba cannabis durante menos de siete días. Otros seis ensayos, también clasificados como de muy baja calidad, incluyeron un total de 1.484 pacientes y observaron que el dolor mejoraba con nabiximols, un aerosol que combina 2,7 mg de tetrahidrocannabinol (THC) y 2,5 mg de cannabidiol (CBD), cuyo uso está aprobado en el Reino Unido, pero no en EE UU. El resto de los estudios no mostraron ningún beneficio, tenían un riesgo de sesgo alto o incierto y la calidad de la evidencia era baja o muy baja, según los criterios GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluations).

Otro metaanálisis de 20 estudios de cannabinoides para el tratamiento del dolor detectó un efecto favorable tanto en los grupos que consumieron el producto activo como el placebo, sin diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. El hecho de que el control del dolor mejorase en el grupo placebo podría deberse a las expectativas favorables de los usuarios sobre el potencial terapéutico del cannabinoide, más que al efecto biológico del tratamiento.

El uso de cannabinoides para tratar el trastorno por stress postraumático tampoco está bien fundamentado en la evidencia. Hay estudios observacionales que apoyan su uso, pero esos resultados podrían deberse al sesgo de las expectativas de los usuarios. Solo hay dos ensayos clínicos aleatorizados (ECA) que tratan de responder esta pregunta. Uno fue un ECA cruzado de nabilona (THC sintético) que encontró una mejora estadísticamente significativa en las pesadillas relacionadas con el trastorno de estrés postraumático. Sin embargo, el estudio solo incluyó a 10 participantes, todos ellos personal militar.

El segundo ECA fue un estudio cruzado de 4 brazos: 3 brazos activos de cannabis fumado (alto contenido de THC, alto contenido de CBD o contenido combinado moderado de THC y CBD) y un brazo placebo de cannabis fumado que sólo contenía

trazas de THC y CBD. Se reclutó a 80 veteranos (20 en cada brazo), 43% de los cuales habían dado positivo al THC en la prueba inicial del estudio. Todos los participantes en los grupos de THC alto y de THC y CBD moderados adivinaron correctamente el grupo al que habían sido asignados, mientras que aproximadamente el 60% de los grupos de CBD alto y placebo lo hicieron. A pesar de los problemas con el cegamiento, no se detectaron diferencias entre los grupos en la reducción de síntomas de stress postraumático, medidos con la CAPS-5 (Escala de TEPT administrada por el clínico para el DSM-5), aunque sí se detectaron diferencias en el tamaño del efecto entre los asignados a un mismo grupo. Sin embargo, dado el tamaño del efecto en el grupo placebo, los investigadores concluyeron que los resultados estaban sesgados por las expectativas de los participantes.

También hay que tener en cuenta que el consumo a largo plazo de estas sustancias acarrea riesgos de enfermedad psiquiátrica y

otras consecuencias psicosociales, incluyendo depresión, ansiedad, ideación suicida y consumo de sustancias.

El artículo concluye diciendo que la evidencia existente no respalda el uso de cannabis o cannabinoides para el tratamiento del dolor o del trastorno por estrés postraumático en el personal militar o en los veteranos. Hay que hacer más investigación sistemática y bien diseñada para determinar qué sustancia del cannabis, si la hay, las dosis y los modos de administración específicos que pueden tener un efecto terapéutico, y si este beneficio supera los considerables riesgos.

Fuente Original

1. Aaron S. Wolfgang, Charles W. Hoge. Cannabis and Cannabinoids for Pain and Posttraumatic Stress Disorder in Military Personnel and Veterans. *JAMA Psychiatry*. 2023;80(9):869-870. doi:10.1001/jamapsychiatry.2023.1685

Los profesionales de la salud deben familiarizarse con los efectos del cannabis

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2023; 26 (4)

Tags: usos no aprobados de cannabis, efectos del consumo de cannabis, especialistas en adicciones, THC, CBD, dronabidol, tratamiento dolor oncológico, nabilona, síndromes de Lennox-Gastaut, síndrome de Dravet

Un artículo publicado en *JAMA Psychiatry* [1] enfatiza la necesidad de que los profesionales de la salud, especialmente los especialistas en adicciones se familiaricen con los riesgos y beneficios del cannabis y sus derivados, pues se están promocionando para usos no aprobados y tienen efectos secundarios.

Según el artículo, el consumo de cannabis se asocia a eventos adversos, incluyendo el deterioro de la función neurocognitiva, la mala memoria, la psicosis y el suicidio entre adolescentes y adultos jóvenes, y los bebés de consumidoras de cannabis también pueden salir perjudicados. Además, hay que tener en cuenta que la potencia del cannabis (contenido de Δ^9 -tetrahidrocannabinol [THC]) se ha multiplicado por una media de 3 a 4, lo que pone a los consumidores en riesgo de sufrir graves consecuencias, como adicción, accidentes, trastornos mentales y del aprendizaje, trastornos del desarrollo cerebral, bajo rendimiento y muerte prematura relacionada con el consumo simultáneo de cannabis y tabaco.

Sólo 4 productos del cannabis aprobados para uso medicinal:

1. un THC sintético (dronabinol) para tratar las náuseas y los vómitos asociados a la quimioterapia;
2. un cannabinoide sintético, la nabilona, para tratar las náuseas y los vómitos asociados a la quimioterapia y para estimular el apetito en pacientes con VIH;
3. cannabidiol para el tratamiento de dos formas raras de convulsiones (síndromes de Lennox-Gastaut y Dravet en niños pequeños y esclerosis tuberosa de un tumor cerebral benigno);

4. cannabidiol más THC en una proporción de 1: 1 en 28 países (no en EE.UU.) para tratar la espasticidad y el dolor neuropático asociados a la esclerosis múltiple.

En opinión de los autores sería útil que las organizaciones médicas consideraran la posibilidad de generar documentos actualizados sobre la función de los médicos en el contexto normativo y sociopolítico relacionado con el cannabis y los cannabinoides. Los médicos deben explicar claramente a sus pacientes que la marihuana medicinal no está aprobada por la FDA y que no es un producto estandarizado o purificado.

La American Society of Addiction Medicine (ASAM) recomendó o apoyó:

1. que los médicos especialistas en medicina de la adicción y otros clínicos eduquen a sus pacientes sobre los riesgos médicos conocidos del consumo de marihuana;
2. la ampliación de las oportunidades para que los jóvenes con trastorno por consumo de cannabis reciban el tratamiento médico necesario e intervenciones de prevención;
3. que los clínicos asesoren a las personas que tienen una adicción sobre la necesidad de abstenerse de consumir marihuana y cannabinoides sintéticos, y el papel del consumo de cannabis y cannabinoides en la precipitación de la recaída;
4. el establecimiento ampliado de entidades clínicas como los Programas de Asistencia al Estudiante en escuelas de enseñanza media, secundaria y postsecundaria (incluidas las profesionales); y
5. que las asociaciones médicas eduquen al público, a los medios de comunicación y a los responsables políticos para que sepan que no hay recetas legales para la marihuana, y que las leyes promulgadas hasta la fecha prevén que los médicos autoricen permisos para el consumo y la posesión, pero no van más allá.

Fuente Original

1. Potenza MN, Bunt G, Khalsa JH. Addiction Medicine Physicians and Medicinal Cannabinoids. *JAMA Psychiatry*. 2023;80(7):659-660.

Prescripción**¿Nos podemos fiar de los resultados de los ensayos clínicos?**

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2023; 26 (4)

Tags: informar incorrectamente los resultados de los ensayos clínicos, fraude en medicina, fraude en ensayos clínicos, ensayos zombie, revisiones sistemáticas incluyen ensayos clínicos fraudulentos, salud de la mujer, ácido tranexámico

El 18 de julio de 2023, Nature publicó un artículo que trata de describir la magnitud del fraude en la investigación clínica y el impacto que esto puede tener en las guías clínicas y en la salud de los pacientes [1].

A continuación, algunos de los puntos que nos han llamado más la atención:

- John Carlisle, un anestesiólogo que trabaja en el sistema nacional de salud del Reino Unido y edita la revista *Anesthesia* decidió (en 2017) analizar todos los artículos que informaban sobre ensayos clínicos aleatorizados, y acumuló más de 500 durante tres años [2]. Logró conseguir los datos individuales de los participantes en 150 ensayos clínicos aleatorizados, y tras analizar toda la información concluyó que el 44% de los artículos incluían datos incorrectos (cálculos incorrectos, números o figuras duplicadas, resultados estadísticos imposibles); y el 26% de los artículos tenían tantos problemas que no se podía confiar en los resultados (los autores eran incompetentes o se habían inventado los datos). Carlisle se refiere a estos ensayos como “ensayos zombie” porque aparentan ser investigación confiable sin serlo. Posteriormente descubrió que sin tener acceso a los datos individuales era imposible detectar a estos “ensayos zombie”, lo que impide que sean detectados por los revisores por pares y por los editores de las revistas.
- Aunque Carlisle rechazó todos los artículos sobre ensayos zombie, se acabaron publicando en otras revistas, en algunos casos con datos diferentes a los que él había visto.
- Carlisle concluyó que las revistas médicas deberían asumir que todos los artículos podrían contener información errónea, y los editores deberían tener acceso a los datos individualizados de los participantes en los ensayos clínicos aleatorizados antes de publicar esos artículos.
- Varios investigadores han documentado problemas parecidos en otros campos de la medicina, por ejemplo, en la salud de la mujer, las investigaciones sobre el dolor, la salud de los huesos, y la covid 19. Algunos afirman que entre una cuarta y una tercera parte de los ensayos clínicos contienen datos inventados.
- El problema es que es frecuente que estos ensayos clínicos conflictivos se incluyan en las revisiones sistemáticas y meta-análisis, y luego se incorporen en las guías clínicas.
- Ben Mol, especialista en obstetricia y ginecología que reside en Australia dice que entre el 20-30% de los ensayos clínicos aleatorizados que se incluyen en las revisiones sistemáticas relacionadas con intervenciones dirigidas a la salud de la mujer son sospechosos.
- Se acepta que en medicina siempre ha habido fraude. Ian Roberts, en 2005 escribió una revisión sistemática sobre el uso de bebidas azucaradas después de un traumatismo cerebral, pero la tuvo que retratar cuando empezaron a surgir sospechas sobre tres de los ensayos clínicos que había incluido.
- Se han retractado más de 100 estudios de un autor japonés, pero 27 de ellos siguen citándose en 88 revisiones sistemáticas y guías clínicas, incluyendo las guías que recomendó el gobierno de Japón para tratar la osteoporosis [3]. Si se hubieran excluido los ensayos clínicos de ese autor, los resultados de las revisiones sistemáticas hubieran sido diferentes.
- Una revisión Cochrane de los ensayos clínicos con ivermectina para tratar la covid 19 afirmó que el 40% de los ensayos clínicos aleatorios no eran confiables.
- Tanto Ian Roberts como Ben Mol han identificado ensayos clínicos fraudulentos sobre el uso de ácido tranexámico para parar el sangrado excesivo después del parto, un problema que afecta anualmente a 14 millones de mujeres, 70.000 de las cuales mueren.
- En 2016 Roberts revisó 26 ensayos clínicos con ácido tranexámico para esa indicación, y dijo que muchos de ellos eran problemáticos (mala aleatorización, párrafos similares, inconsistencia en los datos etc) [5]. Cuando solicitó los datos individualizados, los investigadores no los quisieron compartir. Esta proliferación de estudios fraudulentos podría deberse a que los investigadores vieron que se estaba haciendo un estudio grande y decidieron realizar otros más pequeños, copias malas, que nadie se atrevería a cuestionar.
- Una revisión de 36 ensayos clínicos aleatorizados, con un total de 10.000 mujeres, realizada en 2021 sobre el efecto de inyectar ácido tranexámico a las mujeres inmediatamente después de una cesárea concluyó que reduciría el sangrado en un 60% [6]. En cambio, un ensayo reciente con 11.000 mujeres resultó en una reducción muy pequeña del sangrado, sin

significancia estadística [7]. Según Mol, la diferencia se debe a problemas a los 36 ensayos clínicos. Muchos de los ensayos más pequeños no eran confiables.

- En el 2018 se publicó una revisión Cochrane [8] que analizaba si la administración de corticosteroides a mujeres a punto de dar a luz por cesárea reduce los problemas respiratorios del recién nacido. Los esteroides aportan beneficios para los pulmones del recién nacido, pero pueden tener efectos negativos en el desarrollo cerebral. En los niños prematuros, los beneficios superan los riesgos, pero el efecto del uso de esteroides en fases avanzadas de la gestación está poco claro. La revisión, que incluyó a cuatro estudios, concluyó que la administración de corticosteroides podría reducir los problemas respiratorios, se citó 200 veces, incluyendo en varias guías clínicas. Sin embargo, en enero 2021, Mol y otros analizaron más detenidamente tres de los ensayos y detectaron errores, por lo que se pusieron en contacto con los autores, quienes no pudieron dar respuestas satisfactorias. En el 2021, se repitió la revisión, pero incluyendo solo uno de los estudios, y los autores concluyeron que los datos eran insuficientes para llegar a una conclusión.
- En general, Mol ha documentado problemas en más de 800 artículos, de los cuales al menos 500 son ensayos clínicos, pero hasta ahora solo se han producido algo más de 80 retractaciones y 50 expresiones de preocupación.
- Uno de los grupos Cochrane ha desarrollado una metodología que puede ayudar a identificar los artículos que informan sobre ensayos clínicos que no son confiables. Otros autores han utilizado esta herramienta y han eliminado 44 de los 122 artículos que habían identificado en la literatura y que había estudiado medidas para prevenir el parto prematuro.
- Se está trabajando en el desarrollo de herramientas para identificar a los ensayos que no son confiables. Algunos consideran que los editores de revistas deberían exigir los datos individualizados de todos los participantes en los ensayos.

Referencias

1. Van Noorden R. Medicine is plagued by untrustworthy clinical trials. How many studies are faked or flawed? *Nature*. 2023

- Jul;619(7970):454-458. doi: 10.1038/d41586-023-02299-w. PMID: 37464079.
2. Carlisle JB. False individual patient data and zombie randomised controlled trials submitted to Anaesthesia. *Anaesthesia*. 2021 Apr;76(4):472-479. doi: 10.1111/anae.15263. Epub 2020 Oct 11. PMID: 33040331.
3. Alison Avenell, Mark J Bolland, Greg D Gamble & Andrew Grey (2022) A randomized trial alerting authors, with or without coauthors or editors, that research they cited in systematic reviews and guidelines has been retracted, *Accountability in Research*, DOI: 10.1080/08989621.2022.2082290
4. Popp M, Reis S, Schießer S, Hausinger RI, Stegemann M, Metzendorf MI, Kranke P, Meybohm P, Skoetz N, Weibel S. Ivermectin for preventing and treating COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022 Jun 21;6(6):CD015017. doi: 10.1002/14651858.CD015017.pub3. PMID: 35726131; PMCID: PMC9215332.
5. Ker K, Shakur H, Roberts I. Does tranexamic acid prevent postpartum haemorrhage? A systematic review of randomised controlled trials. *BJOG*. 2016 Oct;123(11):1745-52. doi: 10.1111/1471-0528.14267. Epub 2016 Aug 24. PMID: 27558956.
6. Bellos I, Pergialiotis V. Tranexamic acid for the prevention of postpartum hemorrhage in women undergoing cesarean delivery: an updated meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2022 Apr;226(4):510-523.e22. doi: 10.1016/j.ajog.2021.09.025. Epub 2021 Sep 25. PMID: 34582795.
7. Pacheco LD, Clifton RG, Saade GR, Weiner SJ, Parry S, Thorp JM Jr, Longo M, Salazar A, Dalton W, Tita ATN, Gyamfi-Bannerman C, Chauhan SP, Metz TD, Rood K, Rouse DJ, Bailit JL, Grobman WA, Simhan HN, Macones GA; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. Tranexamic Acid to Prevent Obstetrical Hemorrhage after Cesarean Delivery. *N Engl J Med*. 2023 Apr 13;388(15):1365-1375. doi: 10.1056/NEJMoa2207419. PMID: 37043652; PMCID: PMC10200294.
8. Sotiriadis A, Makrydimas G, Papatheodorou S, Ioannidis JP, McGoldrick E. Corticosteroids for preventing neonatal respiratory morbidity after elective caesarean section at term. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Aug 3;8(8):CD006614. doi: 10.1002/14651858.CD006614.pub3. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Dec 22;12:CD006614. PMID: 30075059; PMCID: PMC6513666.
9. Wilson A, Hodgetts-Morton VA, Marson EJ, Markland AD, Larkai E, Papadopoulou A, Coomarasamy A, Tobias A, Chou D, Oladapo OT, Price MJ, Morris K, Gallos ID. Tocolytics for delaying preterm birth: a network meta-analysis (0924). *Cochrane Database Syst Rev*. 2022 Aug 10;8(8):CD014978. doi: 10.1002/14651858.CD014978.pub2. PMID: 35947046; PMCID: PMC9364967.

Evidencia de sesgo de publicación en ensayos clínicos de esclerosis múltiple: un análisis comparativo de estudios publicados y no publicados registrados en ClinicalTrials.gov (Evidence of publication bias in multiple sclerosis clinical trials: a comparative analysis of published and unpublished studies registered in ClinicalTrials.gov)

Rivero-de-Aguilar A, Pérez-Ríos M, Ruano-Raviña A, et al
Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry 2023;94:597-604.

<https://jnnp.bmj.com/content/94/8/597>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos* 2023; 26(3)

Tags: sesgo en publicación de ensayos clínicos, infranotificación, esclerosis múltiple, factores asociados a publicación, transparencia de ensayos clínicos, costos de tratamientos, registro retrospectivo de ensayos clínicos, falta de publicación de la investigación clínica, publicación de resultados positivos y negativos.

Resumen

Antecedentes La publicación completa y oportuna de los resultados de los ensayos clínicos garantiza que los pacientes y la

comunidad médica estén plenamente informados cuando toman decisiones terapéuticas. El objetivo de este estudio es evaluar la publicación de los ensayos clínicos fase III y IV con medicamentos para tratar la esclerosis múltiple (EM) que se realizaron entre 2010 y 2019 e identificar los factores asociados a su publicación en revistas revisadas por pares.

Métodos Realizamos una búsqueda avanzada en ClinicalTrials.gov así como búsquedas consecutivas en PubMed, EMBASE y *Google Scholar* para identificar las publicaciones asociadas con todos los ensayos que se habían finalizado. Extrajimos las características del diseño del estudio, los resultados y otra información relevante. Analizamos los datos siguiendo un diseño de casos y controles. Los ensayos clínicos con publicaciones asociadas en revistas revisadas por pares fueron los casos y los ensayos no publicados fueron los controles. Realizamos un análisis de regresión logística multivariante para identificar los factores asociados a la publicación del ensayo.

Resultados El análisis incluyó 150 ensayos clínicos. Noventa y seis de ellos (64,0%) se publicaron en revistas revisadas por pares. En el análisis multivariable, los factores asociados a la publicación del ensayo fueron un criterio primario de valoración favorable (OR 12,49; IC del 95%: 1,28 a 122,29) y alcanzar el tamaño muestral estimado originalmente (OR 41,97; IC del 95%: 1,96 a 900,48), mientras que aquellos asociados a una menor probabilidad de publicación fueron haber perdido un 20% o más de pacientes durante el seguimiento (OR 0,03; IC del 95%: 0,01 a 0,52) y evaluar medicamentos destinados a mejorar la tolerabilidad del tratamiento (OR 0,01; IC del 95%: 0,00 a 0,74).

Conclusiones Los ensayos clínicos fase III y IV de medicamentos para la EM son propensos a la infranotificación y al sesgo de publicación. Se deben hacer esfuerzos para promover la difusión completa y precisa de los datos en la investigación clínica en la Esclerosis Múltiple.

Nota de Salud y Fármacos

Statnews publicó un artículo que difunde los hallazgos de esta investigación y añade lo siguiente [1]:

- En promedio, los 54 ensayos para los que todavía no se habían publicado resultados, se habían concluido más de seis años antes.
- Sólo 28 de los 104 estudios controlados habían utilizado un comparador activo (fármaco comercializado).
- El 83% de los ensayos clínicos incluidos en el estudio habían sido patrocinados por la industria farmacéutica.
- Aproximadamente la mitad de los ensayos clínicos se registraron retrospectivamente en ClinicalTrials.gov, ante lo cual Alejandro Rivero-de-Aguilar, neurólogo y catedrático de la Universidad de Santiago de Compostela (España) y autor principal del estudio, explicó que esto dificulta verificar si se siguió la hipótesis original o sólo se modificó si no se alcanzaron los resultados esperados.
- Aunque estudios previos habían hallado resultados similares para medicamentos en otros campos terapéuticos, éste fue el primero en centrarse exclusivamente en tratamientos para la esclerosis múltiple, tanto para evaluar el retraso de publicación de resultados como el sesgo.
- El hecho de que en la última década se haya aprobado, especialmente en EE UU, un número creciente de medicamentos con mecanismos novedosos para combatir la

EM hace que sea más difícil para los neurólogos identificar la terapia más adecuada.

- Estudios han revelado que los precios de los medicamentos para la EM no han dejado de subir [2,3] lo que subraya la importancia de que los médicos necesiten más información sobre su seguridad, eficacia y valor. Rivero-de-Aguilar afirma: "Los medicamentos son caros y pueden tener efectos adversos graves, por lo que es fundamental que los pacientes y los médicos tengan acceso a los resultados de los ensayos para determinar sus beneficios y daños".
- Bruce Bebo, vicepresidente ejecutivo de investigación de la Sociedad Nacional de Esclerosis Múltiple, afirmó en un comunicado: "Los avances tanto en la comprensión como en el tratamiento de la EM se verán acelerados por la comunicación de los resultados positivos y negativos de los estudios... Esta investigación coincide con muchas otras en las que se ha observado un fuerte sesgo a favor de los resultados positivos. La sociedad apoya los esfuerzos para transparentar la información de la investigación básica y clínica, incluyendo los resultados negativos".
- A mayor escala, los resultados de este estudio ilustran la controversia actual sobre la transparencia de los ensayos clínicos. A manera de ejemplo, si bien en EE UU existe la ley "*FDA Amendments Act*" (2007), que exige a los patrocinadores de los ensayos que registren los estudios en ClinicalTrials.gov en un plazo de 21 días tras la inscripción del primer sujeto humano y que envíen información resumida de los resultados a la base de datos en un plazo de 12 meses tras la fecha de finalización primaria del ensayo, y en 2017 entró en vigor una norma para reforzar los requisitos de presentación de informes, la verdad es que existen numerosos ejemplos de incumplimiento [4,5,6]. Además, los autores del artículo también se refirieron a análisis previos en los que se constataron fallos sistemáticos en la publicación de los resultados de ensayos de medicamentos específicos.
- Rivero-de-Aguilar afirmó que los últimos hallazgos "no se ajustan al imperativo ético de compartir los resultados de los ensayos en seres humanos... Debemos ser conscientes de que, a pesar del impresionante número de estudios sobre ensayos clínicos que se publican cada año, sólo unos pocos estudios han analizado la falta de publicación en la investigación clínica y, más concretamente, los factores relacionados con este problema. Todavía queda mucho por hacer."

Referencias

1. Silverman, E. How many? One-third of late-stage trials testing multiple sclerosis drugs were never published. Statnews, 11 de abril de 2023. <https://www.statnews.com/pharmalot/2023/04/11/multiple-sclerosis-clinical-trials-transparency>
2. Silverman, E. To the moon: Out-of-pocket costs for multiple sclerosis medicines have skyrocketed. Statnews, 2 de mayo de 2019. <https://www.statnews.com/pharmalot/2019/05/02/multiple-sclerosis-out-of-pocket-drug-prices/>
3. Silverman, E. Price hikes for multiple sclerosis drugs helped Medicare Part D out-of-pocket costs to skyrocket. Statnews, 26 de agosto de 2019. <https://www.statnews.com/pharmalot/2019/08/26/multiple-sclerosis-prices-medicare/>

- Silverman, E. Insufficient progress is being made in reporting clinical trial results in the U.S. Statnews, 25 de enero de 2022. <https://www.statnews.com/pharmalot/2022/01/25/clinical-trials-disclosure-fda-transparency/>
- Silverman, E. Most U.S. universities get an 'F' on ensuring access to drugs they discover. Statnews, 30 de marzo de 2021. <https://www.statnews.com/pharmalot/2021/03/30/universities-covid19-patents-drug-prices-clinical-trials/>
- Silverman, E. What deadline? Most clinical trials are still not reported on time to federal database. Statnews, 25 de mayo de 2021. <https://www.statnews.com/pharmalot/2021/05/25/clinical-trials-transparency-database/>

Dermatitis Atópica: Actualización

Infac 2023; 31 (3)

https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime_infac_2023/es_def/adjuntos/INFAC_Vol_31_3_dermatitis-atopica.pdf

(de libre acceso en español)

La dermatitis atópica (DA) o eccema atópico, es una enfermedad inflamatoria de la piel, crónica, recidivante que cursa con prurito intenso y sequedad cutánea. A menudo ocurre en miembros de familias con enfermedades atópicas (alergia alimentaria, asma bronquial o rinoconjuntivitis alérgica).

Es la enfermedad cutánea crónica más frecuente en la edad pediátrica con una prevalencia de hasta un 20% en niños y de un 2-10% en adultos. La mayoría de los pacientes tienen DA de intensidad baja-moderada y pueden ser manejadas en el nivel de AP y solo el 10% de los casos tienen lesiones eccematosas que se consideran graves.

Su etiopatogenia es compleja y a su desarrollo contribuyen factores genéticos (mutaciones en determinados genes como p.ej

filagrina), ambientales (sequedad ambiental, dureza del agua, uso de detergentes, ...), y alteraciones autoinmunes (desequilibrio de la vía TH2 con incremento de la producción de IgE y de mediadores de la inflamación) que llevan a una disfunción de la barrera cutánea y del sistema inmune, lo que favorece la coexistencia de comorbilidades (alergia alimentaria, rinitis, conjuntivitis, asma extrínseco).

La DA puede tener un impacto sustancial en la calidad de vida con consecuencias psicosociales negativas. La DA moderada a grave se asocia con depresión, ansiedad, afectación del sueño, reducción de la calidad de vida y deterioro de la autoestima entre otros. La afectación del sueño es un síntoma muy común en la DA durante la edad pediátrica que repercute en la calidad de vida tanto de los niños como de sus familias.

La OMS detalla, en un primer informe sobre la hipertensión arterial, los devastadores efectos de esta afección y maneras de ponerle coto

OMS, 19 de septiembre

<https://www.who.int/es/news/item/19-09-2023-first-who-report-details-devastating-impact-of-hypertension-and-ways-to-stop-it>

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha publicado su primer informe sobre los efectos devastadores a escala mundial de la hipertensión arterial, que incluye además recomendaciones sobre cómo vencer a este asesino silencioso. Según el informe, aproximadamente cuatro de cada cinco personas con hipertensión arterial no reciben un tratamiento adecuado; con todo, si los países logran ampliar la cobertura, podrían evitarse 76 millones de muertes entre 2023 y 2050.

La hipertensión arterial afecta a uno de cada tres adultos en todo el mundo. Esta afección, frecuente y mortal, causa accidentes cerebrovasculares, infartos de miocardio, insuficiencia cardíaca, daños renales y muchos otros problemas de salud.

El número de personas con hipertensión arterial (una presión arterial de 140/90 mmHg o superior o que toman medicamentos para la hipertensión arterial) se duplicó entre 1990 y 2019, pasando de 650 millones a 1300 millones. Casi la mitad de las personas con hipertensión arterial en todo el mundo desconocen actualmente que sufren esta afección. Más de tres cuartas partes de los adultos con hipertensión arterial viven en países de ingreso mediano y bajo.

Aunque la edad avanzada y la genética pueden aumentar el riesgo de sufrir hipertensión arterial, factores de riesgo modificables, como una dieta elevada en sal, la falta de actividad física o un consumo excesivo de alcohol, también pueden aumentar este riesgo.

Introducir cambios en el modo de vida, por ejemplo, adoptar una dieta más saludable, dejar de fumar y practicar más actividad física, pueden ayudar a reducir la tensión arterial. Algunas personas tal vez necesiten medicamentos para controlar de manera eficaz la hipertensión arterial y prevenir complicaciones conexas.

La prevención, la detección precoz y el manejo eficaz de la hipertensión arterial son algunas de las intervenciones más eficaces en relación con los costos en materia de atención de la salud, y los países deben priorizarlas como parte del conjunto nacional de prestaciones de salud que ofrecen a nivel de la atención primaria. Los beneficios económicos de unos programas de tratamiento de la hipertensión arterial mejorados superan los costos en una proporción aproximada de 18 a 1.

«Aunque la hipertensión puede controlarse de manera efectiva mediante unos medicamentos simples y de bajo costo, solamente una de cada cinco personas con hipertensión arterial la tiene bajo control», declaró el Dr. Tedros Adhanom Ghebreyesus, Director General de la OMS «Los programas de control de la hipertensión arterial siguen sin recibir la atención que merecen, apenas se les da prioridad y su financiación está muy por debajo de lo necesario. Fortalecer el control de la hipertensión arterial debe formar parte de las actuaciones que todos los países han de implementar en pro de la cobertura sanitaria universal, sobre la base de unos sistemas de salud que funcionen adecuadamente,

sean equitativos y resilientes y estén fundamentados en la atención primaria de la salud».

El informe se presentará durante el septuagésimo octavo periodo de sesiones de la Asamblea General de las Naciones Unidas, en el que se abordarán los avances realizados en la consecución de los Objetivos de Desarrollo Sostenible, incluidos los objetivos de salud relacionados con la preparación y respuesta frente a pandemias, el fin de la tuberculosis y la cobertura sanitaria universal. Una mejor prevención y control de la hipertensión arterial será clave para avanzar en todos ellos.

Un aumento en el número de pacientes tratados eficazmente contra la hipertensión arterial hasta llegar a los niveles observados en países con un elevado nivel de resultados podría prevenir, entre ahora y 2050, 76 millones de fallecimientos, 120 millones de accidentes cerebrovasculares, 79 millones de infartos de miocardio y 17 millones de casos de insuficiencia cardiaca.

«La mayoría de los infartos de miocardio y de los accidentes cerebrovasculares que se producen en la actualidad pueden prevenirse mediante medicamentos asequibles, seguros y accesibles y otras intervenciones, como la reducción del sodio», señaló Michael R. Bloomberg, Embajador Mundial de la OMS para las Enfermedades No Transmisibles y los Traumatismos. «Tratar la hipertensión arterial en la atención primaria de salud salvará vidas, y permitirá además ahorrar miles de millones de dólares al año».

La hipertensión arterial se puede tratar fácilmente con medicamentos genéricos seguros, ampliamente disponibles y de bajo costo, por medio de programas como el programa [HEARTS](#). Este paquete técnico de la OMS para el manejo de las enfermedades cardiovasculares en la atención primaria de salud y la [Directriz para el tratamiento farmacológico de la hipertensión en adultos](#) proporcionan una serie de medidas prácticas de eficacia probada para prestar unos cuidados eficaces para la hipertensión arterial en entornos de atención primaria de salud.

Controlar eficazmente la presión arterial tanto a nivel comunitario como nacional en países de ingreso de todo tipo es posible. Más de 40 países de ingreso mediano y bajo, incluidos Bangladesh, Cuba, la India y Sri Lanka, han fortalecido sus cuidados para la hipertensión arterial gracias al paquete HEARTS, y han inscrito a más de 17 millones de personas en programas de tratamiento. Países como el Canadá y Corea del Sur ofrecieron programas nacionales integrales para el tratamiento de la hipertensión arterial y, en ambos casos, se sobrepasó el índice del 50% para el control de la presión arterial en adultos con hipertensión arterial. Unos programas nacionales sostenidos y sistemáticos de control de la hipertensión arterial pueden tener éxito, y un mayor nivel de control de la presión arterial conlleva menos accidentes cerebrovasculares e infartos de miocardio, y una vida más larga y saludable.

El informe subraya la importancia de implementar las medidas recomendadas por la OMS para una atención eficaz de la hipertensión arterial que permita salvar vidas, y que incluyen los siguientes cinco componentes:

Protocolo: unos protocolos prácticos de tratamiento en los que se especifiquen las dosis y los medicamentos, acompañados de

medidas específicas para manejar la presión arterial no controlada, pueden agilizar la atención y mejorar el cumplimiento terapéutico.

Suministro de medicamentos y equipos: el acceso periódico e ininterrumpido a medicamentos asequibles es necesario para un tratamiento eficaz de la hipertensión; actualmente, la variación de un país a otro en el precio de los medicamentos esenciales contra la hipertensión arterial es de más de diez veces.

Atención en equipo: los resultados para el paciente mejoran cuando se trabaja en equipo para ajustar e intensificar las pautas de los medicamentos contra la presión arterial, de acuerdo con las instrucciones y los protocolos del facultativo.

Servicios centrados en el paciente: proporcionar unas pautas terapéuticas que sean fáciles de cumplir, la gratuidad de los medicamentos, programar visitas de seguimiento cerca del hogar y facilitar el acceso a sistemas de monitoreo de la presión arterial reduce los obstáculos a la atención.

Sistemas de información: unos sistemas de información sencillos y centrados en el usuario facilitan el registro rápido de datos esenciales del paciente, reducen la carga para los trabajadores de la salud a la hora de introducir los datos y ayudan a ampliar rápidamente las actuaciones, manteniendo o mejorando al mismo tiempo la calidad de la atención.

«Cada hora, más de 1000 personas mueren de accidentes cerebrovasculares e infartos de miocardio. Muchas de estas muertes se deben a la hipertensión arterial, y la mayoría podrían haberse evitado», declaró el Dr. Tom Frieden, Presidente y Director Ejecutivo de Resolve to Save Lives. «Unos buenos cuidados contra la hipertensión arterial son asequibles, están a nuestro alcance y fortalecen la atención primaria de salud. El desafío al que nos enfrentamos hoy es que estos cuidados dejen simplemente de estar a nuestro alcance para poder decir que ya los ofrecemos, para lo cual será necesario el compromiso de los gobiernos de todo el mundo».

[Aquí](#) encontrará más información sobre los efectos a escala mundial de la hipertensión arterial y sobre el paquete HEARTS de medidas de control.

Puede leer el informe completo en este enlace <https://www.who.int/teams/noncommunicable-diseases/hypertension-report>.

Notas de la OMS para los redactores:

La OMS se ha asociado con [Resolve to Save Lives](#), una organización sin fines de lucro, para ayudar a países de todo el mundo a aplicar el paquete técnico HEARTS, un enfoque estratégico gradual que tiene como objetivo prestar asistencia a los países para que fortalezcan la atención de la hipertensión arterial en entornos de atención primaria de salud e incluye, entre otras medidas, protocolos de detección y tratamiento. Desde 2017, Bloomberg Philanthropies ha apoyado las iniciativas que la OMS y Resolve to Save Lives llevan a cabo a escala mundial para salvar vidas.

Michael R. Bloomberg, fundador de Bloomberg LP y Bloomberg Philanthropies, es el [Embajador Mundial de la OMS para las Enfermedades No Transmisibles y los Traumatismos](#) desde 2016.

Las inversiones de Bloomberg Philanthropies en el ámbito de la salud pública abarcan importantes iniciativas que salvan vidas encaminadas a reducir el consumo de tabaco y el de cigarrillos electrónicos entre los jóvenes, a través de unas [inversiones por valor de US\\$ 1580 millones](#), promover unas políticas alimentarias saludables, reducir los ahogamientos y mejorar la seguridad vial y la salud materna, entre otras cuestiones. En julio de 2022, Bloomberg Philanthropies [invirtió US\\$ 115 millones adicionales](#) en su iniciativa de salud cardiovascular —lo que elevó su inversión total a US\$ 216 millones desde 2017—, a fin

de seguir previniendo fallecimientos debidos a enfermedades cardiacas.

Referencia

1. WHO. Global report on hypertension: the race against a silent killer. <https://www.who.int/teams/noncommunicable-diseases/hypertension-report>
2. WHO. HEARTS: Technical package for cardiovascular disease management in primary health care: Risk-based CVD management <https://www.who.int/publications/i/item/9789240001367>

Uso de inhibidores de la bomba de protones y riesgo de infecciones graves en niños pequeños

(*Proton Pump Inhibitor Use and Risk of Serious Infections in Young Children*).

Lassalle M, Zureik M, Dray-Spira R.

JAMA Pediatr. 2023;177(10):1028–1038. doi:10.1001/jamapediatrics.2023.2900

<https://jamanetwork.com/journals/jamapediatrics/fullarticle/2808367> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2023; 26(4)*

Tags: ácidos estomacal, GERD, IBP, microbiota intestinal, infecciones pediátricas

Resumen

Importancia. El uso de inhibidores de la bomba de protones (IBP) puede resultar en infecciones por alteración de la microbiota o por acción directa sobre el sistema inmunitario. Sin embargo, sólo se han realizado unos pocos estudios en niños, con resultados contradictorios.

Objetivo. Evaluar las asociaciones entre el uso de IBP y las infecciones graves en niños, en general y por lugar de infección y patógeno.

Diseño, entorno y participantes. Este estudio de cohortes de ámbito nacional se basó en el Registro EPI-MERES Madre-Hijo construido a partir del Sistema francés de Datos de Salud (SNDS). Se incluyeron todos los niños nacidos entre el 1 de enero de 2010 y el 31 de diciembre de 2018, que recibieron tratamiento para la enfermedad por reflujo gastroesofágico u otros trastornos relacionados con el ácido gástrico, a saber, IBP, antagonistas de los receptores de histamina 2 o antiácidos/alginato. La fecha índice se definió como la primera fecha en que se dispensó cualquiera de estos medicamentos. Se realizó un seguimiento de los niños hasta su ingreso en el hospital por infección grave, pérdida del seguimiento, fallecimiento o hasta el 31 de diciembre de 2019.

Exposición Exposición a IBP a lo largo del tiempo

Medidas y resultados principales. Las asociaciones entre las infecciones graves y el uso de IBP se estimaron a través de cocientes ajustados de riesgos (aHR) e IC del 95% utilizando modelos de Cox. El uso de IBP se introdujo como variable en el tiempo. Se aplicó un desfase de 30 días para minimizar la causalidad inversa. Los modelos se ajustaron según datos sociodemográficos, características del embarazo, comorbilidades infantiles y utilización del sistema de salud.

Resultados. La población de estudio estaba constituida por 1.262.424 niños (mediana [IQR] de seguimiento, 3,8 [1,8-6,2] años), incluyendo 606.645 que recibieron IBP (323.852 varones [53,4%]; mediana [IQR] de edad en la fecha índice, 88 [44-282] días) y 655.779 que no recibieron IBP (342.454 varones [52,2%]; mediana [IQR] de edad, 82 [44-172] días). La exposición a IBP se asoció con un mayor riesgo de infecciones graves en general (aHR, 1,34; IC 95%, 1,32-1,36). También se observaron mayores riesgos de infecciones en el tubo digestivo (aHR, 1,52; IC del 95%, 1,48-1,55); otorrinolaringología (aHR, 1,47; IC del 95%, 1,41-1,52); tracto respiratorio inferior (aHR, 1,22; IC del 95%, 1,19-1,25); riñones o vías urinarias (aHR, 1,22; IC del 95%, 1,19-1,25); riñones o tracto urinario (aHR, 1,20; 95% CI, 1,15-1,25); y sistema nervioso (aHR, 1,31; 95% CI, 1,11-1,54) y tanto para infecciones bacterianas (aHR, 1,56; 95% CI, 1,50-1,63) como víricas (aHR, 1,30; 95% CI, 1,28-1,33).

Conclusiones y relevancia. En este estudio, el uso de IBP se asoció con un mayor riesgo de infecciones graves en niños pequeños. Los inhibidores de la bomba de protones no se deben utilizar sin que haya una indicación clara en esta población.

Los medicamentos que tomas para el resfriado o la alergia no son tan eficaces como crees: esto advierte la FDA sobre un ingrediente que contienen los fármacos de venta libre

Cristina Fernández Esteban

Business Insider, 14 de septiembre de 2023

<https://www.businessinsider.es/medicamentos-comunes-resfriado-alergias-no-funcionan-1304924>

- La fenilefrina, un ingrediente popular en muchos medicamentos sin receta para alergias y el resfriado, es ineficaz en forma de tabletas, según el comité asesor independiente de la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA).
- En España lo incluyen remedios tan populares como Gelocatil gripe, Couldina, Bisolgrip, Aspirina Complex o Pharmagrip.

El ingrediente se considera seguro. Ahí no hay debate. Donde sí lo hay es en su efectividad.

La fenilefrina es un descongestionante nasal de uso común en la mayoría de medicamentos destinados al resfriado y las alergias, el cual lleva años siendo cuestionado por muchos médicos.

En nuestro país [lo incluyen](#) soluciones populares como Gelocatil gripe, Couldina, Bisolgrip, Aspirina Complex, Pharmagrip o Termalgil. Este añadido es básicamente lo único que los diferencia con un paracetamol o una aspirina, sin embargo su precio es sustancialmente más elevado que el de un analgésico común.

Solo el año pasado estos fármacos generaron 1.800 millones de dólares en ventas, según datos de la FDA [presentados](#) al Comité Asesor de Medicamentos sin Receta durante la reunión de 2 días destinada a valorar su eficacia.

En concreto el panel de expertos votó el martes a la pregunta: ¿Los datos científicos actuales que se presentaron respaldan que la dosis monográfica de fenilefrina administrada por vía oral es eficaz como descongestionante nasal?"

El resultado fue un aplastante "no" obtenido por unanimidad. Los 16 miembros del comité consideran además que el tema no necesita ser estudiado más a fondo.

"Realmente no deberíamos tener productos en el mercado que no sean efectivos", aseguró al respecto la Dra. Diane Ginsburg, miembro del comité, y profesora de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Texas en Austin (EEUU) en declaraciones [recogidas](#) por CNN.

Efectos similares a un placebo

Una [infección respiratoria o las alergias](#) hacen que el cuerpo envíe glóbulos blancos a la nariz, la garganta y nariz, lo que provoca hinchazón de las membranas nasales y la creación de moco. La fenilefrina actúa reduciendo temporalmente la inflamación de los vasos sanguíneos de las fosas nasales aliviando la zona.

En EEUU la agencia aprobó la fenilefrina para uso sin receta en la década de 1970. Adquirió una gran relevancia a partir de 2005, cuando la legislación estadounidense restringió el acceso a medicamentos sin receta que usaran un ingrediente descongestionante similar llamado pseudoefedrina.

La hidroclorotiazida no es mejor que el placebo para prevenir los cálculos renales

(Hydrochlorothiazide Not Better Than Placebo at Preventing Kidney Stones)

Worst Pills, Best Pills. Septiembre de 2023

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2023; 26 (4)*

Tags: nefrolitiasis, piedra en riñón, Microzide, enfermedad inflamatoria intestinal, hiperparatiroidismo, tiazidas, vitamina D, diabetes, hipopotasemia

Los cálculos renales (nefrolitiasis) son un problema de salud relativamente frecuente que afecta aproximadamente al 11% de los adultos estadounidenses [1]. Dado que los pacientes que han tenido un cálculo renal corren un mayor riesgo de recurrencia, se

En 2007, el comité de la FDA examinó por primera vez la evidencia disponible sobre este compuesto. En aquel entonces consideró que la fenilefrina "puede ser efectiva", pero también pidió más investigación.

En la actual votación, el panel de expertos estuvo de acuerdo en enfatizar que la seguridad no era la razón por la que quieren que la FDA tome medidas sobre estos productos. Consideran en cambio que deben realizarse acciones porque son esencialmente una pérdida de dinero.

"Es sorprendente la cantidad de dólares que se gastan en algo que realmente no tiene eficacia", señala al medio el miembro del comité, el Dr. William Fig, farmacólogo clínico e investigador del Instituto Nacional del Cáncer.

El Panel revisó los datos de seguridad clínica de dosis de administradas por vía oral entre 10 mg y 60 mg y concluyó que "al nivel de dosis de 10 mg los efectos secundarios cardiovasculares (es decir, farmacodinámicos o EP efectos) fueron similares a los de un placebo".

¿Y ahora qué?

El siguiente paso será esperar si la agencia decide reclasificar la fenilefrina. Si la FDA está de acuerdo con el comité, es posible que se exija una retirada del mercado o una reformulación de los productos que se basen en ese ingrediente.

"Estamos decepcionados por el resultado de la reunión del Comité Asesor de la FDA de hoy porque su recomendación no vinculante está en desacuerdo con los numerosos ensayos clínicos y determinaciones regulatorias previas que afirman que la PE oral es un descongestionante seguro y eficaz en la dosis indicada", sostiene en [comunicado de prensa](#) Scott Melville, presidente y director ejecutivo de la Asociación de productos de salud de consumo de EEUU.

Por su parte la doctora Zara Patel, profesora de otorrinolaringología en Stanford Medicine se muestra partidaria de una reconsideración. Aunque espera que si finalmente la FDA toma medidas, los consumidores no sientan miedo por haber tomado un medicamento peligroso.

No se trata de eso "En realidad, simplemente no es eficaz en las dosis que contienen estos medicamentos", enfatiza en CNN. "No queremos que la gente tome algo que no aporta ningún beneficio"

les suele recomendar que tomen medidas para prevenir la formación de nuevos cálculos o el crecimiento de los que ya tienen [2]. Entre las medidas recomendadas se incluyen cambios en el estilo de vida, como aumentar la ingesta de líquidos, comer más frutas y verduras, limitar la ingesta de sodio (un componente de la sal) y perder peso.

La medicación es otra forma de prevenir la reaparición de cálculos renales. Por ejemplo, los diuréticos tiazídicos (conocidos como píldoras de agua), como la hidroclorotiazida (Microzide y genéricos), se recetan con frecuencia para prevenir la recurrencia de cálculos renales que contienen calcio [3]. Sin embargo, la evidencia para este uso del fármaco es limitada. Un estudio publicado en marzo de 2023 en la revista médica *New England Journal of Medicine* (NEJM) [4] reveló que la hidroclorotiazida no reducía el riesgo de cálculos renales recurrentes, en comparación con el placebo.

¿Qué son los cálculos renales?

Los cálculos se pueden formar en el interior del riñón cuando la orina contiene cantidades suficientes de ciertos minerales y sales que se empiezan a cristalizar y a formar depósitos duros [5]. Estos minerales se pueden concentrar demasiado (por ejemplo, si el paciente no bebe suficiente agua), o es posible que la orina carezca de sustancias que impidan que estos minerales y sales se aglutinen [6]. Aunque existen distintos tipos de cálculos renales, los más frecuentes son los de calcio [7].

Por lo general, existe más de una sola razón por la que se forman los cálculos renales: la dieta, el sobrepeso, los antecedentes familiares de cálculos renales, varias afecciones médicas (como la enfermedad inflamatoria intestinal o el hiperparatiroidismo) y algunos medicamentos (incluyendo ciertos antibióticos o antivirales) o suplementos (como grandes cantidades de vitamina C, vitamina D o calcio) pueden aumentar el riesgo de cálculos renales [8, 9].

El tamaño típico de los cálculos renales oscila entre el de un grano de arena y el de un guisante, pero pueden crecer incluso más. Los cálculos pueden permanecer en el riñón durante mucho tiempo sin causar ningún síntoma ni daño; normalmente solo provocan dolor cuando se desplazan desde el riñón a través de las vías urinarias [10]. La mayoría de los cálculos renales se eliminan sin necesidad de tratamiento. Sin embargo, si los cálculos son demasiado grandes, se pueden necesitar algunas intervenciones (como medicamentos para ayudar a expulsar el cálculo o procedimientos que rompen los cálculos en trozos más pequeños).

Tiazidas para prevenir los cálculos renales recurrentes

La hidroclorotiazida es un diurético tiazídico aprobado por la FDA para el tratamiento de la hipertensión arterial y como tratamiento complementario del edema (exceso de líquido en los tejidos corporales) [11, 12]. La hidroclorotiazida también se prescribe fuera de indicación (es decir, para una indicación que la FDA no ha aprobado) para la prevención de cálculos renales, ya que disminuye la excreción de calcio en la orina, lo que se cree que ayuda a reducir la probabilidad de formación de cálculos renales [13]. Sin embargo, el mecanismo por el que la hidroclorotiazida ayuda a prevenir los cálculos renales sigue sin estar claro, y la eficacia de este fármaco está en tela de juicio.

El estudio de la *New England Journal of Medicine* 2023

En este estudio, los investigadores asignaron aleatoriamente a 416 personas con cálculos renales recurrentes a recibir hidroclorotiazida o placebo una vez al día. Las personas del grupo de hidroclorotiazida se asignaron aleatoriamente a dosis diarias de 12,5, 25 o 50 mg del medicamento [14].

Los sujetos incluidos en este ensayo tenían 18 años o más, habían tenido al menos dos cálculos renales de calcio en los últimos 10 años y no tomaban ningún medicamento que pudiera influir en la formación de cálculos renales [15].

Tras una mediana de 2,9 años de seguimiento, los investigadores observaron que, en general, la tasa de acontecimientos adversos graves no fue mayor en los sujetos de los grupos de hidroclorotiazida, que en los del grupo placebo. Sin embargo, los pacientes que recibieron el fármaco fueron más propensos a desarrollar diabetes, hipopotasemia (niveles bajos de potasio en la sangre) y gota [16]. Al mismo tiempo, las tasas de cálculos renales recurrentes fueron similares entre los pacientes que tomaron distintas dosis de hidroclorotiazida y los que recibieron el placebo.

Por ejemplo, cuando los cálculos renales recurrentes se clasificaron como sintomáticos (paso visible o extracción quirúrgica de un cálculo) o radiológicos (aparición de cálculos nuevos o en crecimiento en la tomografía computarizada), el 59% de los pacientes del grupo placebo tuvieron un cálculo recurrente, en comparación con el 59% del grupo de 12,5 mg de hidroclorotiazida, el 56% del grupo de 25 mg y el 49% del grupo de 50 mg [17]. Ninguno de los resultados de los tres grupos de hidroclorotiazida fue estadísticamente diferente a los resultados con placebo.

Cuando el análisis se limitó a los cálculos renales recurrentes sintomáticos, los resultados en general también fueron similares entre los grupos. Sin embargo, cuando el análisis se limitó a los cálculos recurrentes detectados por tomografía computarizada, los sujetos de los grupos de hidroclorotiazida de 25 mg (32%) y 50 mg (34%) tuvieron una incidencia menor de cálculos renales que los sujetos que recibieron 12,5 mg (45%) o placebo (49%). El uso de tecnologías médicas de imagen muy sensibles para detectar cálculos renales puede no ser clínicamente significativo [18].

Una preocupación sobre la generalizabilidad de los hallazgos es que el tiempo de seguimiento (casi tres años) no fue lo suficientemente largo como para observar una diferencia en la prevención de cálculos renales entre los grupos. Además, los sujetos fueron casi exclusivamente blancos y solo el 20% fueron mujeres; por lo tanto, es posible que estos resultados no se apliquen a otros grupos de pacientes.

Qué hacer

Si le han diagnosticado cálculos renales de calcio recurrentes, hable con su médico sobre cómo puede ayudar a prevenir el crecimiento de los cálculos renales existentes o la formación de otros nuevos, mediante cambios en su estilo de vida, como aumentar la cantidad de líquidos que bebe y limitar su consumo de sal. Si está tomando hidroclorotiazida para prevenir los cálculos recurrentes, hable con su médico acerca de si es una buena opción para usted. No deje de tomar hidroclorotiazida sin consultar antes con su médico.

Referencias

- Hill AJ, Basourakos SP, Lewicki P, et al. Incidence of kidney stones in the United States: the continuous national health and nutrition examination survey. *J Urol*. 2022;207(4):851-856
- Preminger, G, Curhan, GC. Patient education: Kidney stones in adults (beyond the basics). Updated May 16, 2023.

3. Curhan GC. Kidney stones in adults: Prevention of recurrent kidney stones. *UpToDate*. Updated March 10, 2023.
4. Dhayat NA, Bonny O, Roth B, et al. Hydrochlorothiazide and prevention of kidney-stone recurrence. *N Engl J Med*. 2023 Mar 2;388(9):781-791.]
5. Preminger G, Curhan, GC. Patient education: Kidney stones in adults (beyond the basics). Updated May 16, 2023.
6. Mayo Clinic. Kidney stones. <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/kidney-stones/symptoms-causes/syc-20355755?p=1>. Accessed July 13, 2023.
7. Weiss, C. Mayo Clinic Q and A: Preventing kidney stones. June 22, 2021. <https://newsnetwork.mayoclinic.org/discussion/mayo-clinic-q-and-a-preventing-kidney-stones/>. Accessed July 13, 2023.
8. Mayo Clinic. Kidney stones. <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/kidney-stones/symptoms-causes/syc-20355755?p=1>. Accessed July 13, 2023.
9. Daudon M, Frochot V, Bazin D, et al. Drug-induced kidney stones and crystalline nephropathy: pathophysiology, prevention and treatment. *Drugs*. 2018;78:163-201.
10. Preminger G, Curhan, GC. Patient education: Kidney stones in adults (beyond the basics). Updated May 16, 2023.
11. Medline Plus. Hydrochlorothiazide. Revised February 15, 2021. <https://medlineplus.gov/druginfo/meds/a682571.html>. Accessed July 13, 2023.
12. Aurobindo Pharma Limited. Hydrochlorothiazide. January 2023. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?etid=e31bd548-29ae-419a-831a-80ebb26e042f&type=display>. Accessed July 13, 2023.
13. Dhayat NA, Bonny O, Roth B, et al. Hydrochlorothiazide and prevention of kidney-stone recurrence. *N Engl J Med*. 2023 Mar 2;388(9):781-791.
14. Dhayat NA, Bonny O, Roth B, et al. Hydrochlorothiazide and prevention of kidney-stone recurrence. *N Engl J Med*. 2023 Mar 2;388(9):781-791.
15. *Ibid*.
16. *Ibid*.
17. *Ibid*.
18. Alexander RT. Do thiazides reduce the risk of kidney-stone recurrence? *N Engl J Med*. 2023; 388(9):841-842.

Un estudio revela que no hay diferencias de supervivencia entre dos diuréticos del asa que se utilizan en pacientes con insuficiencia cardíaca (Study Finds No Survival Differences Between Two Loop Diuretics Used in Heart Failure Patients) Worst Pills, Best Pills, octubre de 2023

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2023; 26 (4)

Tags: diuréticos de asa, insuficiencia cardíaca congestiva, Lasix, furosemida, torsemida, Soaanz, TRANSFORM-HF

La insuficiencia cardíaca (también llamada insuficiencia cardíaca congestiva), que afecta a unos 6 millones de estadounidenses, es una enfermedad grave en la que el corazón no puede bombear suficiente sangre para mantener los órganos vitales [1]; a menudo requiere hospitalización y puede causar la muerte.

Las guías de práctica clínica conjuntas del American College of Cardiology (Colegio Estadounidense de Cardiología), la American Heart Association (Asociación Estadounidense del Corazón) y la Heart Failure Society of America (Sociedad Americana de Insuficiencia Cardíaca) recomiendan tratar con diuréticos del asa (un tipo de diuréticos) a la mayoría de los pacientes con insuficiencia cardíaca que presentan congestión o acumulación de líquido que provoque edema (hinchazón de los tejidos corporales, principalmente pies, piernas y tobillos) o dificultades respiratorias [2]. Los diuréticos alivian estos síntomas aumentando la excreción de sodio y agua por los riñones.

El diurético del asa más utilizado para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca es la furosemida (Lasix y genéricos), la cual recibió la aprobación de la FDA en 1966 [3]. Sin embargo, se ha sugerido que la torsemida (Soaanz y genéricos) [4] —otro diurético del asa que la FDA aprobó en 1993— es más beneficiosa por su mayor biodisponibilidad (gran parte se absorbe y se utiliza en el organismo) y su acción es más duradera [5].

La evidencia de estudios previos que compararon la furosemida con la torsemida, en pacientes con insuficiencia cardíaca, fue limitada debido a su pequeño tamaño muestral o a su diseño no aleatorizado [6]. Por el contrario, la evidencia del primer gran ensayo clínico aleatorizado con potencia adecuada, que comparó directamente la furosemida con la torsemida, mostró que ambos

medicamentos son igualmente eficaces para mejorar la supervivencia de los pacientes con insuficiencia cardíaca.

Con el nombre de "Comparación de la Torsemida con la Furosemida para el Tratamiento de la Insuficiencia Cardíaca" (TRANSFORM-HF), el ensayo fue financiado por los Institutos Nacionales de Salud; sus resultados se publicaron en el número del 17 de enero de 2023 de la revista JAMA (Journal of the American Medical Association o Revista de la Asociación Médica Estadounidense).

Acerca de la insuficiencia cardíaca

La insuficiencia cardíaca puede aparecer de forma repentina (de tipo agudo) o lentamente con el tiempo (de tipo crónico) y puede afectar a uno o ambos lados del corazón. Lo más frecuente es que se produzca como complicación de una enfermedad subyacente, como una miocardiopatía, una enfermedad coronaria, una inflamación del corazón, hipertensión arterial o latidos irregulares [7].

Al principio, la insuficiencia cardíaca puede ser leve y causar síntomas leves que solo aparecen con la actividad física. Más adelante, puede empeorar, provocando fatiga o cansancio, dificultad para respirar y edemas en estado de reposo.

Los objetivos del tratamiento de los pacientes con insuficiencia cardíaca son mejorar los síntomas, ralentizar o revertir el deterioro de la función cardíaca y prevenir la muerte [8].

El ensayo clínico TRANSFORM-HF [9]

Este ensayo fue un ensayo clínico aleatorizado y abierto que reclutó a 2.859 pacientes (con una edad promedio de 65 años) en 60 grandes hospitales de EE UU. De estos pacientes, el 37% eran mujeres y el 34% de raza negra. Los pacientes fueron hospitalizados por insuficiencia cardíaca recién diagnosticada o por empeoramiento de la insuficiencia cardíaca crónica (independientemente de la fracción de eyección, que es una

medida de la fuerza de la función de bombeo del corazón), y sus planes de tratamiento incluían el uso diario y a largo plazo de diuréticos del asa.

Los investigadores asignaron aleatoriamente a 1.431 pacientes a que recibieran comprimidos de torsemida y a 1.428 pacientes a que recibieran comprimidos de furosemida durante su estancia en el hospital y tras el alta. Dado que el ensayo tenía un diseño pragmático (se realizaba durante la práctica clínica), la dosis y la frecuencia del diurético del asa asignado fueron determinadas por el médico que trataba a cada paciente. Cabe destacar que el 53% de los pacientes del grupo torsemida y el 55% de los del grupo furosemida habían recibido tratamiento previo con furosemida. Tras el alta hospitalaria de los pacientes, los investigadores recabaron datos para su seguimiento mediante entrevistas telefónicas. Las tasas de la interrupción del tratamiento (4%) fueron similares en los dos grupos.

La hipótesis de los investigadores del ensayo clínico fue que la torsemida reduciría la mortalidad por cualquier causa en un 20%, en comparación con la furosemida. En cambio, tras una mediana de 17 meses de seguimiento, observaron que la misma proporción de pacientes (26%) de ambos grupos de tratamiento había fallecido, lo que constituía el principal criterio de valoración del estudio. Tras 12 meses de seguimiento, el 38% de los pacientes del grupo de torsemida y el 40% de los del grupo de furosemida habían sido hospitalizados por algún motivo. A los 12 meses de seguimiento, la muerte o la hospitalización se produjeron en proporciones comparables de pacientes en ambos grupos: 47% y 49% de los grupos torsemida y furosemida, respectivamente.

La falta de beneficio adicional de la torsemida con respecto a la furosemida fue consistente en varios subgrupos de pacientes, incluyendo a aquellos con diferentes características demográficas (como la edad, el sexo, la raza y la etnia) y diferentes fracciones de eyección, así como en pacientes a los que, al inicio del ensayo, se les acababa de diagnosticar insuficiencia cardíaca o había empeorado su insuficiencia cardíaca crónica.

El reclutamiento de pacientes se interrumpió antes de lo previsto porque el comité independiente de supervisión de datos y seguridad del ensayo clínico determinó que el tamaño de la muestra era suficiente para responder a las preguntas principales de la investigación. Cabe destacar que el ensayo incluyó a pacientes con distintas fracciones de eyección, lo que aumenta la generalizabilidad de los resultados.

Qué hacer

Si usted padece insuficiencia cardíaca con una congestión significativa que requiera tratamiento con furosemida o torsemida, comente con su médico la posibilidad de seguir tomando cualquiera de los dos diuréticos y de ajustar la dosis según sea necesario, en lugar de cambiar de un medicamento a otro.

Dado que los diuréticos del asa pueden causar alteraciones de agua y electrolitos —principalmente hiponatremia (niveles bajos de sodio en la sangre) e hipopotasemia (niveles bajos de potasio

en la sangre)—, es importante que su médico utilice pruebas de laboratorio para monitorear periódicamente su equilibrio electrolítico durante el tratamiento con estos fármacos [10]. Si es incapaz de orinar, no tome torsemida ni furosemida y póngase en contacto de inmediato con su médico.

También es importante tener en cuenta que, dependiendo de su situación clínica, síntomas y respuesta al tratamiento, es probable que su médico le recete otros medicamentos además de los diuréticos. Algunos ejemplos de estos medicamentos son los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, los antagonistas de los receptores de la angiotensina o los betabloqueantes, así como otros diuréticos, como la hidroclorotiazida (Microzide y genéricos). El ensayo clínico TRANSFORM-HF solo tuvo en cuenta un aspecto del tratamiento para la insuficiencia cardíaca: la elección de diuréticos del asa.

Si los síntomas de insuficiencia cardíaca empeoran repentinamente, debe contactar urgentemente a su médico. Llame al 911 o solicite ayuda de emergencia si presenta síntomas como dolor en el pecho, desvanecimiento o debilidad intensa, latidos cardíacos rápidos o irregulares y dificultad respiratoria grave y repentina.

Referencias

- Centers for Disease Control and Prevention. Heart failure. January 5, 2023. https://www.cdc.gov/heartdisease/heart_failure.htm. Accessed August 8, 2023.
- Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association joint committee on clinical practice guidelines. *Circulation*. 2022;145(18):e895-e1032.
- Validus Pharmaceuticals LLC. Label: furosemide (LASIX). February 2023. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=2c9b4d8f-0770-482d-a9e6-9c616a440b1a&type=display>. Accessed August 8, 2023.
- Sarfez Pharmaceuticals Inc. Label: torsemide (SOAANZ). November 2021. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/213218s001lbl.pdf. Accessed August 8, 2023.
- Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association joint committee on clinical practice guidelines. *Circulation*. 2022;145(18):e895-e1032.
- Kittleson MM. TRANSFORM-HFF—Can we close the loop on diuretics in heart failure? *JAMA*. 2023;329(3):211-213.
- National Heart, Lung, and Blood Institute. Heart failure. What is heart failure. March 24, 2022. <https://www.nhlbi.nih.gov/health/heart-failure>. Accessed August 8, 2023.
- Colucci WS. Overview of the management of heart failure with reduced ejection fraction in adults. *UpToDate*. May 23, 2023.
- Mentz RJ, Anstrom KJ, Eisenstein EL, et al. Effect of torsemide vs furosemide after discharge on all-cause mortality in patients hospitalized with heart failure: The TRANSFORM-HF randomized clinical trial. *JAMA*. 2023;329(3):214-223.
- Validus Pharmaceuticals LLC. Label: furosemide (LASIX). February 2023. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=2c9b4d8f-0770-482d-a9e6-9c616a440b1a&type=display>. Accessed August 8, 2023.

Seguridad del cambio de un anticoagulante oral antagonista de la vitamina K a un anticoagulante oral no antagonista de la vitamina K en pacientes ancianos frágiles con fibrilación auricular: resultados del ensayo controlado aleatorio FRAIL-AF.
(*Safety of Switching from a Vitamin K Antagonist to a Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant in Frail Older Patients with Atrial Fibrillation: Results of the FRAIL-AF Randomized Controlled Trial*).

Joosten LPT, van Doorn S, van de Ven PM et al.

Circulation. 2023, 27 de agosto, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.123.066485.

<https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/CIRCULATIONAHA.123.066485> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2023; 26 (4)

Tags: cambio de anticoagulante, tratamiento de personas mayores, fibrilación auricular, antagonistas vitamina K, fibrilación auricular valvular, impacto clínico del cambio de anticoagulante, eventos adversos del cambio de anticoagulante, trombosis, hemorragias

Resumen

Antecedentes. Hay ambigüedad sobre si los pacientes frágiles con fibrilación auricular (FA) tratados con antagonistas de la vitamina K (AVK) deben cambiarse a un anticoagulante oral no relacionado con la vitamina K (NOAC).

Métodos: Realizamos un ensayo de superioridad controlado, aleatorio, pragmático, multicéntrico, abierto. Los pacientes de edad avanzada con FA considerados frágiles (edad ≥ 75 años más una puntuación del Indicador de fragilidad de Groningen [GFI] ≥ 3) fueron aleatorizados para cambiar el tratamiento que estaban recibiendo con antagonistas de la vitamina K guiado por INR por un anticoagulante oral no relacionado con la vitamina K o para seguir su tratamiento con antagonistas de la vitamina K. Se excluyeron los pacientes con filtrado glomerular < 30 ml/min/1,73 m² o con FA valvular. El seguimiento fue de 12 meses. El cociente de riesgos (CR) por causa específica se calculó para la aparición del resultado primario, que fue una complicación hemorrágica mayor o una hemorragia no mayor pero clínicamente relevante, lo que ocurriera primero, tratando a la muerte como un riesgo competitivo. Los análisis siguieron el principio de intención de tratar. Los resultados secundarios incluyeron eventos tromboembólicos.

Resultados: Entre enero de 2018 y junio de 2022, se determinó la elegibilidad de un total de 2.621 pacientes y se aleatorizó a 1.330 de ellos (edad media 83 años, mediana de GFI 4). Después de la aleatorización, seis pacientes en el grupo que empezó a utilizar anticoagulantes orales no relacionados con la vitamina K y un paciente en el grupo que siguió el tratamiento con antagonistas de la vitamina K fueron excluidos debido a la presencia de criterios de exclusión, lo que dejó a 662 pacientes que cambiaron de un antagonista de la vitamina K a un anticoagulante no relacionado con la vitamina K y a 661 pacientes que continuaron recibiendo antagonistas de la vitamina K en el grupo de población por intención de tratar. Después de 163 eventos de resultado primario (101 en el grupo que cambió de tratamiento, 62 en el grupo que continuó con el tratamiento original), el ensayo se detuvo por inutilidad, de acuerdo con un análisis de inutilidad preespecificado. El CR para nuestro resultado primario fue 1,69 (IC del 95%: 1,23-2,32). El CR para eventos tromboembólicos fue 1,26 (IC del 95%: 0,60 a 2,61).

Conclusiones: Cambiar el tratamiento con antagonistas de la vitamina K guiado por INR a un anticoagulante no relacionado con la vitamina K en pacientes ancianos frágiles con FA se asoció con más complicaciones hemorrágicas en comparación con continuar el tratamiento con antagonistas de la vitamina K, sin que hubiera una reducción de las complicaciones tromboembólicas.

Dispositivo intrauterino que libera levonorgestrel (Mirena): eficacia anticonceptiva durante ocho años

Rev Prescrire 2023; 32 (249): 154

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2023; 26 (4)

Tags: anticoncepción plantificación familiar, dispositivo intrauterino, levonorgestrel, efectividad del DIU

● En un ensayo clínico, la eficacia anticonceptiva de Mirena pareció persistir del sexto al octavo año de uso.

Mirena es un dispositivo intrauterino (DIU) que libera el progestágeno *levonorgestrel*. En Francia, fue autorizado inicialmente para su uso como anticonceptivo hasta cinco años después de su inserción. Después, en 2021, la duración máxima de uso se extendió a seis años [1].

A finales de 2022, el resumen de las características del producto (RCP) francés se actualizó para indicar que, para la anticoncepción, el dispositivo “*sigue siendo eficaz durante ocho años*” (a) [2]. En promedio, Mirena libera 19 microgramos de *levonorgestrel* al día durante el año posterior a su inserción, 11 microgramos al día a los cinco años y 7 microgramos al día a los ocho años [2].

Los DIU que liberan *levonorgestrel* son una alternativa a los DIU de cobre, cuya eficacia se mantiene durante cinco a diez años, o incluso más. Los DIU de *levonorgestrel* exponen a las pacientes a los efectos adversos sistémicos de los progestágenos, incluyendo mastalgia. Al igual que con los DIU de cobre, se han informado casos de dolor menstrual, expulsión y perforación uterina [3,4].

La eficacia anticonceptiva sigue siendo alta después de seis años. La eficacia anticonceptiva de Mirena a los seis y ocho años después de la inserción se evaluó en un ensayo clínico financiado conjuntamente por su fabricante, Bayer. Este ensayo clínico comparativo se ejecutó en 362 mujeres con un promedio de edad de 29 años al comienzo del estudio. Se monitoreó a 233 de ellas hasta el octavo año del ensayo clínico. Entre el sexto y el octavo año, el índice de Pearl (IP: es el número de embarazos por cada 100 mujeres que usan este método anticonceptivo durante un año) fue de 0,28, es decir, hubo aproximadamente 3 embarazos por cada 1000 usuarias [5].

El RCP de Mirena indica que, en base a varios ensayos clínicos que incluyeron a 3300 mujeres, ocurrieron aproximadamente 2 embarazos por cada 1000 usuarias durante el primer año después de la inserción (IP=0,21) [2]. La eficacia anticonceptiva de Mirena a los ocho años sigue siendo más baja que la de un implante anticonceptivo hormonal durante tres años (IP<0,1), pero es más alta que la de un anticonceptivo oral cuando se tiene en cuenta el uso perfecto y el imperfecto (es decir, las dosis olvidadas) (IP de entre 6 y 8) [3].

En este ensayo clínico no emergieron efectos adversos previamente desconocidos. Sin embargo, se informó una perforación uterina en cuatro mujeres (es decir, 11 por cada 1000). Dos perforaciones ocurrieron poco después de la inserción, y dos se identificaron al retirar el dispositivo (no se especificó el método de detección): en dos casos, se requirió una cirugía. Con los datos que se han publicado sobre este ensayo clínico, es imposible determinar si el período de tiempo que el DIU permaneció en su lugar influyó en el riesgo de perforación, que en algunos casos fue asintomática [5]. En los RCP, se informaron tasas más bajas de perforación uterina: 1,4 a 2,0 por cada 1000 inserciones [2].

En la práctica, Mirena, el DIU que libera *levonorgestrel*, sigue siendo una opción eficaz para la anticoncepción en comparación con otros anticonceptivos de uso frecuente, incluso a los seis y ocho años después de la inserción.

a- Mirena también está autorizado como tratamiento para la menorragia idiopática, con una duración de cinco años (ref.2).

Referencias

1. “Dispositif intrautérin au lévonorgestrel (Mirena®): durée d’utilisation prolongée à 6 ans dans la contraception”
2. Rev Prescrire 2021; 41 (454): 579.
3. ANSM “RCP-Mirena” 19 October 2022.
4. “Contraception” Premiers Choix Prescrire, updated August 2021: 8 pages.
5. “Intrauterine devices. An effective alternative to oral hormonal contraception” Prescrire Int 2009; 18 (101): 125-130.
6. Jensen JT et al. “Contraceptive efficacy and safety of the 52-mg levonorgestrel intrauterine system for up to 8 years: findings from the Mirena Extension Trial” Am J Obstet Gynecol 2022; 227 (6): 873.e1-873.e12.

Oncología

Revisión de los metaanálisis de oncología publicados en revistas oncológicas de gran impacto

(Scoping Review of Published Oncology Meta-analyses in High-Impact Oncology Journals)

Haslam A, Tuia J, Prasad V

JAMA Netw Open. 2023;6(6):e2318877. doi:10.1001/jamanetworkopen.2023.18877

<https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2806376>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Salud y Fármacos: Ética y Derecho* 2023; 26(3)

Tags: investigación oncológica financiada por la industria, publicaciones oncológicas de autores financiados por la industria, sesgo de publicación, conclusiones favorables en estudios patrocinados por industria

Puntos clave

Pregunta. ¿Cuáles son las características de los metaanálisis publicados en revistas de oncología y cuáles son las características de los estudios que se asocian a resultados favorables?

Hallazgos. Esta revisión amplia incluye 93 metaanálisis y reveló que muchos de ellos informan sobre algún fármaco, incluyen estudios aleatorizados y a menudo cuentan con un autor financiado por la industria. La calidad metodológica de los estudios independientes fue la misma que la de los estudios financiados por la industria o aquellos en los que al menos uno de los autores había recibido dinero de la industria, pero la financiación de la industria se asoció con el tono de la conclusión de los autores.

Significado. Los múltiples factores asociados a que un estudio llegue a una conclusión positiva sugieren que se deben realizar más investigaciones para esclarecer las causas por las que se obtienen conclusiones más favorables en los estudios en los que la industria financia al estudio o al autor.

Resumen

Importancia. Se han realizado muchos metaanálisis sobre una amplia gama de temas, y muchos de ellos se han centrado en la

eficacia de tratamientos farmacológicos o en el sesgo de los estudios intervencionales sobre un tema específico.

Objetivo. Analizar los factores que se asocian a que la conclusión de un estudio sea positiva en los metaanálisis del campo de la oncología.

Revisión de la evidencia. Se identificaron todos los metaanálisis publicados entre el 1 de enero de 2018 y el 31 de diciembre de 2021 en 5 sitios web de revistas de oncología, y se resumieron las características y los resultados del estudio, así como la información sobre sus autores. Las conclusiones de los autores del metaanálisis se clasificaron como positivas, negativas o equívocas, y el tema de cada artículo se clasificó como uno que podría afectar las ganancias y el marketing de una empresa. También se analizó si existía una asociación entre las características de los estudios y las conclusiones de los autores.

Resultados. Las búsquedas en las bases de datos identificaron 3.947 posibles artículos, y de ellos se incluyeron 93 metaanálisis en este estudio. De los 21 estudios cuyo autor recibió financiación de la industria, 17 estudios (81,0%) reportaron conclusiones favorables. De los 9 estudios que recibieron financiación de la industria, 7 estudios (77,8%) comunicaron conclusiones favorables, y de los 63 estudios en los que ni el autor ni el estudio recibieron financiación de la industria, 30 (47,6%) comunicaron conclusiones favorables. Los estudios financiados por fuentes distintas a la industria, y cuyos autores no tuvieron ningún conflicto de interés relevante, presentaron el

menor porcentaje de conclusiones positivas y el mayor porcentaje de conclusiones negativas y equívocas, en comparación con los estudios afectados por otros tipos de posibles conflictos de intereses.

Conclusiones y relevancia. En este estudio transversal de metaanálisis publicados en revistas de oncología, múltiples factores se asociaron con llegar a una conclusión positiva en el estudio, lo que sugiere que se deben realizar más investigaciones para esclarecer las causas por las que se obtienen conclusiones más favorables cuando la industria financia el estudio o al autor.

Asociación entre la duración de la inmunoterapia y la supervivencia general en el cáncer de pulmón avanzado de células no pequeñas. (*Association Between Duration of Immunotherapy and Overall Survival in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer*)

Sun L, Bleiberg B, Hwang W, et al.

JAMA Oncol. 2023;9(8):1075–1082. doi:10.1001/jamaoncol.2023.1891

<https://jamanetwork.com/journals/jamaoncology/fullarticle/2805798>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2023; 26 (4)

Tags: duración de la inmunoterapia, cáncer de pulmón, inhibidores de puntos de control inmunológico, ICI, NSCLC

y el grupo de duración indefinida, ajustando según factores específicos del paciente y del cáncer.

Resumen

Importancia. Se desconoce la duración óptima del tratamiento con inhibidores de puntos de control inmunológico (ICI) para los pacientes con cáncer de pulmón avanzado de células no pequeñas (NSCLC) que reciben tratamiento de primera línea con inmunoterapia.

Objetivo. Evaluar el impacto de la interrupción del tratamiento con ICI a los 2 años, y evaluar la asociación de la duración del tratamiento con la supervivencia general de los pacientes que recibieron tratamiento con ICI durante 2 años frente a aquellos que continuaron el tratamiento más allá de los 2 años.

Diseño, entorno y participantes. Este estudio retrospectivo de cohorte basado en la población incluyó a pacientes adultos, diagnosticados con NSCLC avanzado entre 2016 y 2020, inscritos en una base de datos clínica, que recibieron tratamiento de primera línea basado en inmunoterapia. Se recopilaron datos hasta el 31 de agosto de 2022. El análisis de datos se realizó entre octubre de 2022 y enero de 2023.

Exposiciones. Interrupción del tratamiento a los 2 años (entre 700 y 760 días, duración fija) versus tratamiento continuado más allá de los 2 años (más de 760 días, duración indefinida).

Principales resultados y medidas. La supervivencia general a partir de 760 días se analizó mediante métodos de Kaplan-Meier. Se utilizó la regresión de Cox multivariable para comparar la supervivencia más allá de 760 días entre el grupo de duración fija

Resultados. En la cohorte había 1.091 pacientes que seguían en tratamiento con ICI dos años después de que se aplicaran los criterios de exclusión por muerte y progresión, 113 pacientes (mediana de edad [IQR], 69 [62-75] años; 62 [54,9%] mujeres; 86 [76,1%] blancos) estaban en el grupo de duración fija, y 593 pacientes (mediana de edad [IQR], 69 [62-76] años; 282 [47,6%] mujeres; 414 [69,8%] blancos) estaban en el grupo de duración indefinida. Los pacientes en el grupo de duración fija tenían más probabilidades de tener antecedentes de tabaquismo (99 % frente a 93 %; $p = 0,01$) y de recibir tratamiento en un centro académico (22% frente a 11%; $p = 0,001$). La supervivencia general a dos años, a partir de 760 días, fue del 79 % (IC del 95 %, 66 %-87 %) en el grupo de duración fija y del 81% (IC del 95 %, 77 %-85 %) en el grupo de duración indefinida. No hubo diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia general entre los pacientes en los grupos de duración fija y de duración indefinida, ya sea en la regresión de Cox univariable (cociente de riesgo [CR] 1,26; IC del 95 %, 0,77-2,08; $P = .36$) o multivariable (CR 1,33; IC 95%, 0,78-2,25; $P = .29$).

Conclusiones y relevancia. En una cohorte clínica retrospectiva de pacientes con NSCLC avanzado que recibieron tratamiento con inmunoterapia y a los dos años no habían progresado, aproximadamente solo 1 de cada 5 interrumpió el tratamiento. La falta de una ventaja estadísticamente significativa en la supervivencia general para la cohorte de duración indefinida en el análisis ajustado ofrece tranquilidad a los pacientes y médicos que desean suspender la inmunoterapia a los 2 años.

Tratamiento del Dolor

Un estudio cuestiona el uso de antidepresivos para el dolor crónico

(*Review Study Challenges Use of Antidepressants for Chronic Pain*)

Worst Pills, Best Pills. Septiembre de 2023

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2023; 26 (4)

Tags: antidepresivos y el tratamiento del dolor, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, ISRS, fluoxetina, Prozac, paroxetina, Paxil, inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina, IRSN, desvenlafaxina, Pristiq, duloxetina, Cymbalta, el milnaciprán, Savella, venlafaxina, Effexor XR, antidepresivos tricíclicos, amitriptilina, desipramina, Norpramin, doxepina, Silenor, nortriptilina, Pamelor.

El dolor crónico —incluyendo el dolor que no se explica adecuadamente por una enfermedad subyacente— abarca una amplia gama de afecciones [1]. Es frecuente, puede ser debilitante y su tratamiento es a menudo insuficiente. Algunos médicos recetan antidepresivos a adultos que padecen dolor

crónico, incluso cuando no hay constancia de que la depresión esté asociada a estos trastornos y a pesar de que la FDA no ha aprobado la mayoría de los antidepresivos para este uso. Esta prescripción inadecuada parece estar muy extendida, ya que un estudio poblacional multinacional de 2019 reveló que el dolor crónico podría ser el motivo más frecuente para recetar este tratamiento a al menos el 41% de los pacientes que consumen antidepresivos por primera vez [2].

Un nuevo estudio de revisión muestra escasa evidencia, de calidad baja o moderada, que respalde la eficacia de los antidepresivos para tratar varias de las enfermedades que provocan dolor. Esta revisión se publicó en el número del 1 de febrero de 2023 de la revista *The BMJ* (*British Medical Journal*).

El nuevo estudio de revisión [3]

Los investigadores del estudio de revisión analizaron todas las revisiones sistemáticas —definidas como estudios revisados por pares que utilizaron métodos sistemáticos para buscar bibliografía y sintetizar datos— que se publicaron entre 2012 y 2022, y compararon la eficacia de los antidepresivos con la del placebo para tratar cualquier afección con dolor en pacientes adultos. En total, hubo 26 revisiones (que abarcaban 42 comparaciones distintas), que en conjunto incluyeron 156 ensayos clínicos y reclutaron a más de 25.000 pacientes. Estas revisiones sistemáticas abarcaban 22 afecciones que producían dolor; cada afección tenía una única revisión, excepto la fibromialgia (que tenía cinco revisiones), el dolor neuropático y la cefalea tensional crónica (cada uno de los cuales tenía dos revisiones).

Las revisiones sistemáticas estudiaron varias clases de antidepresivos, principalmente inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) —por ejemplo, la fluoxetina (Prozac) y la paroxetina (Paxil)—, inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN) —por ejemplo, la desvenlafaxina (Pristiq), la duloxetina (Cymbalta), el milnaciprán (Savella) y la venlafaxina (Effexor XR) y antidepresivos tricíclicos —por ejemplo, la amitriptilina (solo genérico), la desipramina (Norpramin), la doxepina (Silenor) y la nortriptilina (Pamelor).

Ninguna de las 42 comparaciones de las revisiones sistemáticas mostró evidencia de alta certeza sobre la eficacia de los antidepresivos para ninguna patología con dolor. En 31 comparaciones, los antidepresivos o bien no fueron eficaces (cinco comparaciones), o bien presentaron evidencias de eficacia no concluyentes (26 comparaciones). De las comparaciones restantes, cuatro sugirieron evidencias de certeza moderada respecto a la eficacia de los IRSN para el dolor de espalda, la fibromialgia, el dolor neuropático y el dolor postoperatorio, y otras tres comparaciones mostraron evidencias de certeza baja respecto a la eficacia de esta clase de antidepresivos, una comparación para cada una de estas situaciones: depresión y dolor crónico comórbido, la osteoartritis de rodilla y el dolor asociado al tratamiento del cáncer de mama. Por último, se encontraron evidencias de baja certeza en cuatro comparaciones de efectividad: los ISRS para la depresión y el dolor crónico comórbido, y los antidepresivos tricíclicos para el dolor asociado al síndrome del intestino irritable, el dolor neuropático y la cefalea tensional crónica.

Incluso para las afecciones en las que los antidepresivos fueron moderadamente eficaces, no está claro si estos efectos se traducen en un beneficio clínico significativo. Esto se debe a que, en estas comparaciones, las reducciones del dolor por el uso de antidepresivos tendieron a ser inferiores a 10 puntos, en una escala de dolor que iba de cero a 100. Además, la reducción en el riesgo de dolor en los pacientes que tomaban IRSN para la fibromialgia fue baja.

Otra limitación es que casi la mitad de los ensayos clínicos incluidos en las revisiones tenían vínculos con la industria farmacéutica, una fuente de sesgo ampliamente conocida. Esto fue especialmente preocupante en referencia a la evidencia sobre la eficacia de los IRSN, ya que 47 ensayos clínicos (68%) tenían conexiones con la industria.

La revisión no incluyó los efectos adversos graves porque la mayoría de los ensayos clínicos que se incluyeron no tuvieron el poder estadístico adecuado para detectar diferencias en estos resultados. Aunque la revisión analizó la seguridad y la tolerabilidad de los antidepresivos como resultados secundarios, la mayoría de la evidencia para estos resultados fue imprecisa.

En conclusión, debido a la eficacia limitada de los antidepresivos para el dolor crónico y a la evidencia incierta sobre su seguridad y tolerabilidad, no vale la pena utilizar antidepresivos para el dolor crónico.

Qué hacer

No tome antidepresivos para aliviar el dolor crónico. Si actualmente está tomando un antidepresivo por este motivo, no lo suspenda bruscamente o sin consultar a su médico, ya que pueden aparecer síntomas de abstinencia.

Es importante destacar que los antidepresivos pueden aumentar el riesgo de pensamientos o acciones suicidas. Las personas que toman estos fármacos y tienen pensamientos suicidas deben contactar inmediatamente a sus médicos o terapeutas.

Para controlar el dolor que no está producido por el cáncer, hable con su médico sobre las opciones de fármacos no opiáceos, como el paracetamol (Tylenol y genéricos) o el ibuprofeno (Advil, Ibuprofen, Midol Liquid Gels, Motrin IB, TAB-Profen y genéricos) [4].

No tome opiáceos para el dolor crónico —fuera del tratamiento activo del cáncer, los cuidados paliativos o terminales—, a menos que los beneficios de estos medicamentos superen claramente sus riesgos y esté bajo el cuidado frecuente de un profesional de salud experto que tenga un plan para aumentar y disminuir gradualmente la dosis de estos medicamentos [5].

Tenga en cuenta que, aunque los analgésicos pueden ser necesarios en algunos casos para controlar el dolor crónico, no son la única solución. Cuando sea posible, lo mejor es utilizar un programa personalizado a largo plazo que incluya opciones no farmacológicas, como cambios en el estilo de vida, ejercicio o fisioterapia.

Notifique todos los acontecimientos adversos graves asociados al uso de antidepresivos, u otros medicamentos, al programa de notificación de acontecimientos adversos MedWatch de la FDA,

visitando <http://www.fda.gov/MedWatch> o llamando al 800-FDA-1088.

Referencias

1. Stannard C, Wilkinson C. Rethinking use of medicines for chronic pain. *BMJ*. 2023;380(February 1):170.
2. Tamblyn R, Bates DW, Buckridge DL, et al. Multinational comparison of new antidepressant use in older adults: a cohort study. *BMJ Open*. 2019;9(5):e027663.

3. Ferreira GE, Abdel-Shaheed C, Underwood M, et al. Efficacy, safety, and tolerability of antidepressants for pain in adults: overview of systematic reviews. *BMJ*. 2023;380(February 1):e072415.
4. Dowell D, Haegerich TM, Chou R. CDC guideline for prescribing opioids for chronic pain—United States, 2016. *JAMA*. 2016;315(15):1624-1645.
5. Dowell D, Haegerich TM, Chou R. CDC guideline for prescribing opioids for chronic pain—United States, 2016. *JAMA*. 2016;315(15):1624-1645.

Analgesia con opioides para el dolor agudo lumbar y de cuello (ensayo OPAL): un ensayo aleatorizado controlado con placebo. (*Opioid analgesia for acute low back pain and neck pain (the OPAL trial): a randomised placebo-controlled trial*)

Jones CMP, Day RO, Koes BW, Latimer J, Maher CG, McLachlan AJ, Billot L, Shan S, Lin CC; *Lancet*. 2023;402(10398):304-312. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00404-X.

Erratum in: *Lancet*. 2023 Aug 19;402(10402):612.

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2023; 26 (4)

Tags: tratar el dolor de espalda, tratar el dolor de cuello, OPAL, uso de opiáceos, uso de opioides, oxicodona, naloxona

clínicos de Australia y Nueva Zelanda (ACTRN12615000775516).

Resumen

Antecedentes. Los analgésicos opioides se utilizan habitualmente para tratar el dolor agudo lumbar y de cuello, pero los datos que respaldan su eficacia son escasos. El objetivo del estudio fue investigar la eficacia y seguridad de un tratamiento breve y prudente con un analgésico opioide para el dolor agudo lumbar y de cuello.

Métodos. OPAL fue un ensayo aleatorizado, triple ciego y controlado con placebo que reclutó a adultos (≥ 18 años) que acudieron a uno de los 157 sitios de atención primaria o servicios de urgencia de Sydney, NSW, Australia, con 12 semanas o menos de dolor lumbar o de cuello (o ambos), con una intensidad de dolor al menos moderada. Los participantes fueron asignados aleatoriamente (1:1), utilizando bloques permutados aleatoriamente generados por estadísticos, a la atención recomendada por las guías más un opioide (oxicodona-naloxona, hasta 20 mg de oxicodona al día por vía oral) o a la atención recomendada por las guías y un placebo idéntico, durante hasta a 6 semanas. El criterio primario de valoración fue la gravedad del dolor a las 6 semanas medida con la subescala de gravedad del dolor del Inventario Breve de Dolor (escala de 10 puntos), analizada en todos los participantes elegibles que proporcionaron al menos una puntuación de dolor posterior a la aleatorización, utilizando un modelo mixto lineal de medidas repetidas. La seguridad se analizó en todos los participantes elegibles asignados al azar. El ensayo se registró en el Registro de ensayos

Hallazgos. Entre el 29 de febrero de 2016 y el 10 de marzo de 2022, se reclutaron 347 participantes (174 para el grupo tratado con opioides y 173 para el grupo de placebo). 170 (49%) de 346 participantes eran mujeres y 176 (51%) eran hombres. 33 (19%) de 174 participantes en el grupo de opioides y 25 (15%) de 172 en el grupo de placebo habían interrumpido el ensayo en la semana 6, debido a falta de seguimiento y retiros de los participantes. En el análisis primario se incluyeron 151 participantes del grupo tratado con opioides y 159 del grupo que recibió el placebo. La puntuación media del dolor a las 6 semanas fue 2,78 (SE 0,20) en el grupo que recibió opioides versus 2,25 (0,19) en el grupo de placebo (diferencia de medias ajustada 0,53, IC del 95%: -0,00 a 1,07, $p=0,051$). 61 (35%) de 174 participantes en el grupo que recibió opioides informaron al menos un evento adverso versus 51 (30%) de 172 en el grupo de placebo ($p = 0,30$), pero más personas en el grupo tratado con opioides informaron efectos adversos relacionados con los opioides (p. ej., 13 [7,5%] de 174 participantes en el grupo de opioides informaron estreñimiento frente a seis [3,5%] de 173 en el grupo de placebo).

Interpretación. No se deben recomendar opiáceos para tratar el dolor agudo inespecífico lumbar o de cuello, porque no se encontraron diferencias significativas en la gravedad del dolor en comparación con el placebo. Este hallazgo exige un cambio en el uso frecuente de opioides para estos problemas.

Probióticos, Antibióticos y Enfermedades Infecciosas

FDA recomienda no administrar probióticos a bebés prematuros tras muerte de infante

LA Times, 26 de octubre de 2023

<https://www.latimes.com/espanol/eeuu/articulo/2023-10-26/fda-recomienda-no-administrar-probioticos-a-bebes-prematuros-tras-muerte-de-infante>

Las autoridades de salud de Estados Unidos advirtieron a proveedores de servicios médicos y al público en general sobre lesiones — incluido al menos un fallecimiento — en bebés prematuros que recibieron productos probióticos en el hospital.

Los productos, los cuales suplementan la alimentación regular y contienen organismos vivos como bacterias o levadura, pueden conducir a infecciones o enfermedades invasivas y potencialmente letales, indicó la agencia el jueves.

Un fallecimiento este año y más de una veintena de reportes de lesiones desde 2018 podrían estar vinculados con los suplementos, señalaron funcionarios de la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA por sus iniciales en inglés) en un comunicado. La agencia también investiga otros reportes de lesiones y decesos.

Ningún producto probiótico ha recibido aprobación como medicamento o tratamiento para bebés, añadió la FDA.

La agencia emitió cartas de advertencia a dos compañías acusadas de promocionar ilegalmente sus productos probióticos. Una de las compañías fue Abbott Laboratories, en torno a la cual giró un retiro de productos y escasez nacional de fórmula láctea el año pasado. Después de recibir la misiva enviada el martes, la empresa con sede en Illinois accedió a suspender la venta de su producto Similac Probiotic Tri-Blend y trabajar en conjunto con la FDA para tomar acciones correctivas adicionales, explicó la agencia.

Funcionarios de Abbott señalaron en un comunicado que los productos se utilizaron en menos de 200 hospitales y no están

relacionados con las fórmulas lácteas en polvo Similac que se venden en las tiendas.

Agentes de la FDA dijeron en septiembre pasado que Evivo con aceite MCT, un probiótico fabricado por In infant Health, con sede en Norwalk, Connecticut, causó la muerte de un bebé prematuro este año. La secuenciación genética confirmó que la bacteria que provocó sepsis fue el mismo germen que se encontró en el producto probiótico.

Funcionarios de In infant Health indicaron en un comunicado que la compañía retiró y discontinuó voluntariamente el producto. Su venta era exclusiva para uso en hospitales y no está relacionado con los productos disponibles en tiendas minoristas.

Los suplementos probióticos pueden usarse para evitar la enterocolitis necrosante, una peligrosa infección que afecta a bebés prematuros y la cual inflama y mata el tejido intestinal. El padecimiento afecta hasta a 9.000 bebés al año, con una tasa de mortalidad cercana al 50%

Fluoroquinolonas de administración sistémica o inhalada: recordatorio sobre las restricciones de uso

AEMPS, 23 de octubre de 2023

- Las fluoroquinolonas sistémicas e inhaladas se asocian a reacciones adversas que, aunque se presentan muy raramente, son graves, incapacitantes, de duración prolongada y potencialmente irreversibles
- Estos medicamentos solo deben prescribirse para las indicaciones autorizadas y tras realizar una cuidadosa evaluación de los beneficios y riesgos en cada paciente
- Algunos datos de estudios recientes sugieren que las fluoroquinolonas se podrían seguir prescribiendo fuera de las indicaciones autorizadas
- La AEMPS ha llevado a cabo una encuesta para evaluar el conocimiento en relación con las restricciones de uso de fluoroquinolonas de administración sistémica o inhalada entre profesionales sanitarios cuyos resultados muestran, sin embargo, un alto grado de conocimiento

Las fluoroquinolonas son antibióticos sintéticos utilizados para el tratamiento de un amplio espectro de infecciones bacterianas entre las que se incluyen infecciones de las vías urinarias y respiratorias, del aparato genital y gastrointestinal, así como infecciones cutáneas, óseas y articulares.

En España están disponibles medicamentos que contienen los siguientes principios activos: ciprofloxacino, delafloxacino, levofloxacino, moxifloxacino, norfloxacino y ofloxacino. Pueden consultarse todas las marcas comerciales de los medicamentos con estos principios activos actualmente comercializados en el [Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS \(CIMA\)](#).

La seguridad de este tipo de antibióticos ha sido objeto de evaluación en varias ocasiones a lo largo de los últimos años,

habiéndose restringido sus indicaciones terapéuticas (ver nota informativa [MUH \(FV\), 14/2018](#)).

Este año se han dado a conocer los resultados de un estudio ([EUPAS37856](#)) realizado entre 2016 y 2021 en seis bases de datos europeas (España, Bélgica, Francia, Alemania, Países Bajos y Reino Unido), que sugieren que estos medicamentos podrían seguir prescribiéndose fuera de las indicaciones autorizadas, a pesar de que su uso se ha reducido en el último período. No obstante, dadas las limitaciones del estudio, los resultados no son concluyentes.

Por esta razón, recientemente la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), en colaboración con el [Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos \(PRAN\)](#), ha realizado una encuesta para evaluar el grado de conocimiento y la comprensión de los mensajes clave de seguridad en relación con las restricciones de uso de fluoroquinolonas de administración sistémica o inhalada entre profesionales sanitarios que prescriben, dispensan o administran este grupo de antibióticos. Los resultados de la encuesta muestran una elevada tasa de respuestas respondidas satisfactoriamente por la gran mayoría de los profesionales sanitarios.

Además, los datos de consumo de fluoroquinolonas reflejan una reducción de un 27 % en el sector comunitario y del 35 % en el sector hospitalario entre 2018 y 2022. El consumo en el año 2022 expresado en DHD (dosis diaria definida por cada 1.000 habitantes y día), fue de 1,99 DHD en el sector comunitario y 0,18 DHD en el sector hospitalario.

No obstante, es importante recordar que la resistencia a los antibióticos representa un grave problema de salud pública, siendo el consumo de antibióticos un factor clave en el desarrollo

y la propagación de las mismas. Los datos de consumo de 2022 indican que, a pesar de la disminución en el consumo observada en los últimos años, el grupo de las fluoroquinolonas es una de las familias de antibióticos más utilizadas, con un 9,5 % de las DHD del total de antibióticos (9,16 % de las DHD¹ del total de antibióticos en el sector comunitario y 11,34 % de las DHD del total de antibióticos en el sector hospitalario).

Teniendo en cuenta los datos anteriormente expuestos, la AEMPS considera necesario recordar las siguientes recomendaciones de uso:

Información para profesionales sanitarios

- Las fluoroquinolonas de uso sistémico o inhalado no deben prescribirse:
 - A pacientes que hayan sufrido previamente reacciones adversas graves tras la administración de un antibiótico del grupo de las quinolonas.
 - Para el tratamiento de infecciones leves o autolimitadas (como faringitis, amigdalitis y bronquitis aguda).
 - Para infecciones de leves a moderadas (como cistitis no complicada, exacerbación aguda de bronquitis crónica y de enfermedad pulmonar obstructiva crónica -EPOC-, rinosinusitis bacteriana aguda y otitis media aguda), a menos que no se puedan utilizar otros antibióticos que se recomiendan habitualmente para estas infecciones.
 - Para infecciones no bacterianas, por ejemplo, prostatitis no bacteriana (crónica).
 - Para la profilaxis de la diarrea del viajero o de las infecciones recurrentes de las vías urinarias bajas.
- Las fluoroquinolonas sistémicas e inhaladas se asocian a reacciones adversas muy raras, graves, incapacitantes, de duración prolongada y potencialmente irreversibles. Estos medicamentos solo deben prescribirse para las indicaciones autorizadas y tras realizar una cuidadosa evaluación de los beneficios y riesgos en cada paciente.

- Estos medicamentos se deben prescribir con especial precaución a personas de edad avanzada, pacientes con insuficiencia renal, pacientes que hayan recibido un trasplante de órgano sólido o pacientes tratados concomitantemente con corticosteroides, ya que en estos grupos, el riesgo de sufrir tendinitis y rotura tendinosa puede verse aumentado.
- Indique a los pacientes que interrumpan el tratamiento y acudan al médico ante la aparición de los primeros signos/síntomas sugestivos de una reacción adversa grave, como por ejemplo: tendinitis, rotura tendinosa, mialgia, debilidad muscular, dolor y/o tumefacción articular, neuropatía periférica y efectos sobre el sistema nervioso central.

Información para pacientes

- Los medicamentos que contienen ciprofloxacino, delafloxacino, levofloxacino, moxifloxacino, norfloxacino u ofloxacino se han asociado a reacciones adversas que se presentan muy raramente pero que pueden ser graves. Además, algunas de ellas pueden ser de larga duración (persistentes durante meses o años), incapacitantes o potencialmente irreversibles.
- Estas reacciones adversas incluyen dolor en los tendones, los músculos y las articulaciones de las extremidades superiores e inferiores, dificultad para caminar, sensaciones anómalas en las extremidades tales como pinchazos, hormigueo, cosquilleo, entumecimiento o quemazón, trastornos sensitivos tales como disminución de la visión, del gusto, del olfato y de la audición, depresión, disminución de la memoria, fatiga intensa y trastornos graves del sueño.
- Si experimenta cualquiera de estas reacciones adversas después de tomar un medicamento que contenga alguno de los principios activos anteriormente mencionados, póngase en contacto con su médico inmediatamente, antes de continuar con el tratamiento.
- No debe tomar medicamentos antibacterianos que contengan alguno de los principios activos anteriormente mencionados si ha experimentado alguna reacción adversa grave con anterioridad al tomar una quinolona.

Tratamiento de la tuberculosis con dosis altas de rifampicina durante cuatro meses

(Four-Month High-Dose Rifampicin Regimens for Pulmonary Tuberculosis)

Jindani Amina, Atwine Daniel, Grint Daniel, et al

NEJM Evid 2023;2(9) DOI: 10.1056/EVIDoa2300054

<https://evidence.nejm.org/doi/full/10.1056/EVIDoa2300054>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2023; 26 (4)

Tags: tratamiento de la tuberculosis, acortar el tratamiento de la tuberculosis, rifampicina en dosis altas, tratamiento intensivo con rifampicina

Resumen

Antecedentes. Los que tratan a pacientes con tuberculosis se beneficiarían de tener acceso a regímenes de tratamiento más breves, pero eficaces. Las dosis altas de rifampicina se han asociado con una esterilización pulmonar más rápida y segura, y podrían permitir que se acortaran los regímenes de tratamiento de la tuberculosis.

Métodos. Asignamos aleatoriamente a adultos que recibieron un diagnóstico de tuberculosis pulmonar susceptible a rifampicina a un régimen de tratamiento control de seis meses, un régimen similar de cuatro meses con 1200 mg/d rifampicina (régimen de estudio 1 [SR1]) o un régimen de cuatro meses con 1800 mg/d de rifampicina (régimen de estudio 2 [SR2]). Se recogieron muestras de esputo a intervalos regulares. El criterio de valoración principal fue una combinación de fracaso del tratamiento y recaída en los participantes con baciloscopia de esputo positiva al inicio del estudio. El margen de no inferioridad

fue de 8 puntos porcentuales. Utilizando una secuencia de hipótesis ordenadas, primero se probó la no inferioridad de SR2.

Resultados. Entre enero de 2017 y diciembre de 2020, se inscribieron 672 pacientes en seis países, incluyendo 191 en el grupo control, 192 en el grupo SR1 y 195 en el grupo SR2. No se demostró no inferioridad. Las tasas de respuestas favorables fueron 93, 90 y 87% en los grupos control, SR1 y SR2, respectivamente, con una diferencia de riesgo absoluto ajustado por país entre el grupo SR2 y el grupo control de 6,3 puntos porcentuales (intervalo de confianza del 90 %, 1,1 a 11,5). La proporción de participantes que experimentaron un evento

adverso de grado 3 o 4 fueron 4,0, 4,5 y 4,4% en los grupos control, SR1 y SR2, respectivamente.

Conclusiones. Los regímenes de rifampicina en dosis altas de cuatro meses no acarrearán toxicidad limitante de la dosis ni efectos secundarios, pero no cumplieron con los criterios de no inferioridad cuando se compararon con el régimen de tratamiento estándar para la tuberculosis pulmonar de seis meses. (Financiado por el Programa conjunto de ensayos de salud global de MRC/Wellcome Trust/DFID; número de ClinicalTrials.gov, NCT02581527).

Sofosbuvir para el tratamiento de la hepatitis C crónica (*Sofosbuvir for the Treatment of Chronic Hepatitis C Infection*) *Worst Pills, Best Pills*. Septiembre de 2023

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2023; 26 (4)

Tags: Epclusa, Harvoni, Vosevi, Sovaldi, infección por hepatitis C, cirrosis hepática

La hepatitis C es una infección viral del hígado que puede provocar cirrosis (cicatrización del hígado), cáncer, trasplante de hígado y muerte [1]. Los tratamientos farmacológicos orales de duración limitada pueden curar la hepatitis C en más del 90% de los casos [2]. Entre los regímenes de tratamiento más recientes, que la FDA ha aprobado para la hepatitis C crónica, se encuentra el sofosbuvir solo (Sovaldi), o en combinación con otros antivirales (Epclusa, Harvoni, Vosevi).

Antecedentes de la hepatitis C

La hepatitis (inflamación del hígado) puede dañar el funcionamiento de este órgano [3, 4]. El consumo excesivo de alcohol y la exposición a otras toxinas (por ejemplo, el solvente de limpieza en seco tetracloruro de carbono) [5], incluyendo algunos medicamentos (por ejemplo, el paracetamol [Tylenol] o los antibióticos), pueden causar hepatitis. Los virus más comunes que causan estas enfermedades del hígado son la hepatitis A, la hepatitis B y la hepatitis C.

La enfermedad de la hepatitis C puede ser de leve a grave; puede durar desde unas pocas semanas hasta varios años. Según una estimación de 2016, entre 2,7 y 3,9 millones de personas en EE UU tienen hepatitis C crónica, y muchas ignoran que están infectadas. La hepatitis C es la razón más común para el trasplante de hígado en EE UU, y en 2018 los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades estimaron que la enfermedad estaba relacionada con casi 16.000 muertes. A nivel mundial, solo el 20% de los casos de hepatitis crónica se diagnostican, y solo en el 7% de ellos se inicia el tratamiento [6].

La hepatitis C se suele transmitir cuando alguien entra en contacto con la sangre de una persona infectada [7]. Los trabajadores en el sector de la salud, las personas que se han sometido a transfusiones de sangre (antes de que rutinariamente se analizara la sangre de los donantes para detectar la hepatitis C) y los usuarios de drogas inyectadas que comparten las agujas corren un mayor riesgo de contagio. Aunque el contacto sexual y compartir artículos de higiene personal como cepillos de dientes y máquinas de afeitar también aumentan el riesgo de transmisión, el riesgo de transmisión sexual cuando las relaciones son monógamas es bajo. La hepatitis C no se transmite por compartir

alimentos, ni tampoco por besar o estornudar [8].

Detectar y tratar a tiempo la hepatitis C puede prevenir el daño hepático. Aunque no existen vacunas preventivas, hay medicamentos orales eficaces que suelen requerir entre ocho y 24 semanas de tratamiento. Los antivirales de acción directa, que la FDA aprobó por primera vez en 2013, inhiben la capacidad de la hepatitis C para controlar la maquinaria de expresión genética de las células de una persona, con lo que impiden que el virus se reproduzca e invada más células [9].

Muchos de los tratamientos farmacológicos contra la hepatitis C emplean sofosbuvir. Colectivamente, los tratamientos que incluyen sofosbuvir pueden tratar las seis principales variantes genéticas del virus de la hepatitis C [10]. Por ejemplo, la combinación antiviral de sofosbuvir y ledipasvir (Harvoni) se dirige específicamente a dos de las seis variantes de la hepatitis C, mediante un régimen de tratamiento diario durante ocho a doce semanas para los pacientes sin cirrosis y durante doce semanas para aquellos con cirrosis compensada (cirrosis que no ha dado lugar a una disfunción hepática grave) [11].

Eficacia y seguridad del sofosbuvir

La infección crónica por hepatitis C se puede tratar eficazmente con un tratamiento antiviral. Según un resumen fiable (de UpToDate), "la terapia antiviral es el pilar del tratamiento... Con los tratamientos antivirales actuales, [el virus de la hepatitis C] se trata con relativa facilidad y se puede eliminar en todos los pacientes" [12]. Asimismo, en un artículo de revisión reciente sobre el control de la cirrosis y sus complicaciones se afirmaba que "la hepatitis C ya era curable con los antivirales de acción directa" [13].

Una revisión sistemática de 2019 que respaldaba la eficacia del sofosbuvir también reveló que los ensayos clínicos disponibles eran, en general, de "baja calidad" [14]. Aun así, en los subconjuntos de datos de 28 ensayos clínicos aleatorizados en los que participaron más de 7.000 pacientes con hepatitis C, los investigadores calcularon que, por cada 1.000 pacientes tratados, la eliminación del virus se lograba aproximadamente 240 veces más con un tratamiento de 12 a 24 semanas con antivirales de acción directa (incluyendo sofosbuvir), en comparación con el placebo. Calculado de otra forma, se observó que la eliminación del virus era aproximadamente un 45% más probable con el uso

de antivirales de acción directa que con el placebo.

Cuando el sofosbuvir se utiliza sin otros medicamentos, la información para la prescripción hace referencia a siete ensayos clínicos que evaluaron la seguridad y eficacia del medicamento como tratamiento de la hepatitis C [15]. En los siete ensayos se combinó el sofosbuvir con otros fármacos; en tres ensayos se utilizaron comparadores sin sofosbuvir. Uno de los dos ensayos en los que la información de prescripción incluía los resultados fue una comparación aleatorizada y abierta (no cegada) de 12 semanas de sofosbuvir y ribavirina con 24 semanas de peginterferón alfa y ribavirina. Las tasas de eliminación del virus al final de cada período de tratamiento fueron del 95% y del 78%, respectivamente. Las tasas solo se notificaron para una de las dos variantes genéticas de la hepatitis C (genotipo 2) analizadas, porque los resultados para la otra fueron "insuficientes". El segundo ensayo fue un ensayo clínico aleatorizado de doble ciego que comparó sofosbuvir y ribavirina con placebo; las tasas de eliminación del virus fueron del 93% y el 0%, respectivamente, pero los resultados se limitaron una vez más al genotipo 2 de la hepatitis C.

Entre los riesgos importantes del sofosbuvir se incluyen la reactivación de la infección por hepatitis B (en la etiqueta del fármaco se incluye una advertencia de caja negra sobre este riesgo), bradicardia (frecuencia cardíaca lenta) con el uso concomitante del fármaco para las arritmias amiodarona (Pacerone), fatiga y dolores de cabeza [16]. Dado que el sofosbuvir se prescribe a menudo con otros antivirales, también se deben tener en cuenta los riesgos de esos medicamentos [17]. Así, por ejemplo, pueden aparecer náuseas, insomnio (con la ribavirina), anemia (menos frecuente) y síntomas similares a los de una gripe grave cuando el sofosbuvir se combina con la ribavirina o el interferón.

Qué hacer

Los análisis de laboratorio para detectar la hepatitis C pueden requerir dos pruebas: una para identificar la exposición previa y otra para determinar si la infección está activa [18]. A partir de 2020, la Comisión de Servicios Preventivos de los Estados Unidos recomienda el análisis para detectar la infección por el virus de la hepatitis C en adultos de 18 a 79 años [19]. La recomendación se aplica a los adultos sin síntomas (incluyendo a las embarazadas) y sin enfermedad hepática confirmada. Para la mayoría de las personas, un único análisis es suficiente. Se exceptúan las personas con riesgo continuo de infección por el virus de la hepatitis C, como las que han usado o usan drogas inyectadas. Si tiene entre 18 y 79 años y no se ha sometido a un examen de detección, debería consultarlo con su médico. Dado que los antivirales de acción directa pueden curar la hepatitis C en más del 95% de las personas infectadas y que la infección temprana se puede detectar fácilmente con un análisis de sangre, la administración Biden-Harris (respaldada por algunos de los científicos más destacados del país) ha propuesto un programa nacional de eliminación de la hepatitis C de cinco años de duración [20].

Referencias

1. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Hepatitis C. Last reviewed March 2020. <https://www.niddk.nih.gov/health-information/liver-disease/viral-hepatitis/hepatitis-c>. Accessed July 13, 2023.
2. Alshuwaykh O, Kwo PY. Current and future strategies for the treatment of chronic hepatitis C. *Clin Mol Hepatol*. 2021;27(2):246-256.
3. Centers for Disease Control and Prevention. Viral Hepatitis: Hepatitis C questions and answers for the public. Last reviewed July 28, 2020. <https://www.cdc.gov/hepatitis/hcv/cfaq.htm>. Accessed July 13, 2023.
4. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Hepatitis C. Last reviewed March 2020. <https://www.niddk.nih.gov/health-information/liver-disease/viral-hepatitis/hepatitis-c>. Accessed July 13, 2023.
5. Mayo Clinic. Toxic Hepatitis. <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/toxic-hepatitis/symptoms-causes/syc-20352202>. Accessed July 19, 2023.
6. Alshuwaykh O, Kwo PY. Current and future strategies for the treatment of chronic hepatitis C. *Clin Mol Hepatol*. 2021;27(2):246-256.
7. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Hepatitis C. Last reviewed March 2020. <https://www.niddk.nih.gov/health-information/liver-disease/viral-hepatitis/hepatitis-c>. Accessed July 13, 2023.
8. Centers for Disease Control and Prevention. Viral Hepatitis: Hepatitis C questions and answers for the public. Last reviewed July 28, 2020. <https://www.cdc.gov/hepatitis/hcv/cfaq.htm>. Accessed July 13, 2023.
9. Chopra S, Pockross PJ. Overview of management of chronic hepatitis C virus infection. *UpToDate*. April 29, 2022.
10. Alshuwaykh O, Kwo PY. Current and future strategies for the treatment of chronic hepatitis C. *Clin Mol Hepatol*. 2021;27(2):246-256.
11. Gilead Sciences. Label: ledipasvir and sofosbuvir (HARVONI). March 2020. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/205834s032.212477s0031bl.pdf. Accessed July 13, 2023.
12. Chopra S, Pockross PJ. Overview of management of chronic hepatitis C virus infection. *UpToDate*. April 29, 2022.
13. Tapper EB, Parikh ND. Diagnosis and management of cirrhosis and its complications: a review. *JAMA*. 2023;329(18):1589-1602.
14. Pecoraro V, Banzi R, Cariani E, et al. New direct-acting antivirals for the treatment of patients with hepatitis C virus infection: a systematic review of randomized controlled trials. *J Clin Exp Hepatol*. 2019;9(4):522-538.
15. Gilead Sciences. Label: sofosbuvir (SOLVADI). March 2020. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/204671s017.212480s0021bl.pdf. Accessed July 13, 2023.
16. *Ibid*.
17. Chopra S, Pockross PJ. Overview of management of chronic hepatitis C virus infection. *UpToDate*. April 29, 2022.
18. Fleurence RL, Collins FS. A National Hepatitis C Elimination Program in the United States: A Historic Opportunity. *JAMA*. 2023;329(15):1251-1252.
19. US Preventive Services Task Force; Owens DK, Davidson KW, et al. Screening for Hepatitis C Virus Infection in Adolescents and Adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2020;323(10):970-975.
20. Fleurence RL, Collins FS. A National Hepatitis C Elimination Program in the United States: A Historic Opportunity. *JAMA*. 2023;329(15):1251-1252.

Salud Mental

Cambios en el uso de medicamentos a largo plazo tras un diagnóstico de demencia incidente

(Changes in the Use of Long-Term Medications Following Incident Dementia Diagnosis)

Timothy S. Anderson, John Z. Ayanian, Vilsa E. Curto, et al

JAMA Intern Med. August 21, 2023.

doi:10.1001/jamainternmed.2023.3575, <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/article-abstract/2808238>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2023; 26 (4)

Tags: desprescribir, prescripción inadecuada en pacientes con demencia, retirada de medicamentos en personas mayores

Puntos clave

Pregunta. El diagnóstico demencia incidente ¿se asocia a cambios en el uso de medicamentos para tratamientos largos?

Hallazgos. En este estudio de cohorte con 266.675 beneficiarios de la Parte D de Medicare con diagnóstico reciente de demencia y 266.675 individuos control, emparejados, el diagnóstico de demencia se asoció con una tasa modestamente mayor de disminución del uso de medicamentos cardiometabólicos y anticolinérgicos, pero con un mayor uso de medicamentos activos para el sistema nervioso central y un aumento en la media de número de medicamentos.

Significado. Los hallazgos sugieren que un diagnóstico de demencia incidente puede ofrecer una oportunidad clínica, hasta ahora infrautilizada, para reducir la polifarmacia al desprescribir medicamentos con alto riesgo de ocasionar problemas de seguridad, con probabilidad limitada de aportar algún beneficio o que podrían estar asociados con un mayor riesgo de deterioro de la cognición.

Resumen

Importancia. La demencia es un diagnóstico que altera la vida y que puede afectar la seguridad de los medicamentos y los objetivos en el manejo de enfermedades crónicas.

Objetivo. Analizar los cambios en el uso de medicamentos por los adultos mayores que viven en la comunidad tras un diagnóstico de demencia incidente.

Diseño, entorno y participantes. En este estudio de cohorte de adultos de 67 años o más inscritos en Medicare tradicional y Medicare Parte D, los pacientes con demencia incidente diagnosticada entre enero de 2012 y diciembre de 2018 fueron emparejados con pacientes control según sus características demográficas, ubicación geográfica y número de medicamentos que consumían al inicio del estudio. La fecha índice se definió como la fecha del primer diagnóstico de demencia o, para los controles, la fecha de la última visita al consultorio. Los datos se analizaron entre agosto de 2021 y junio de 2023.

Exposición. Diagnóstico de demencia incidente.

Principales resultados y medidas. Los resultados principales fueron el conteo general de medicamentos y el uso de

medicamentos cardiometabólicos, de los que actúan sobre el sistema nervioso central (SNC) y de anticolinérgicos. Se realizó un análisis comparativo de series temporales para analizar los cambios trimestrales en el uso de medicamentos desde el año anterior hasta el año siguiente a la fecha índice.

Resultados. El estudio incluyó a 266.675 adultos con demencia incidente y 266.675 adultos en el grupo control; en ambos grupos, el 65,1% tenía 80 años o más (edad media [DE], 82,2 [7,1] años) y el 67,8% eran mujeres. Al inicio del estudio, los pacientes con demencia incidente tenían más probabilidades que los controles de usar medicamentos que actúan en el SNC (54,32% frente a 48,39%) y medicamentos anticolinérgicos (17,79% frente a 15,96%) y menos probabilidades de usar la mayoría de los medicamentos cardiometabólicos (p. ej., medicamentos para la diabetes, 31,19 % frente al 36,45%). Inmediatamente después de la fecha índice, la cohorte con demencia experimentó un mayor aumento en el número medio de medicamentos que consumían (0,41 frente a -0,06; diferencia, 0,46 [IC del 95 %, 0,27-0,66]) y en la proporción de pacientes que utilizaban medicamentos activos en el SNC (cambio absoluto, 3,44% frente a 0,79%; diferencia, 2,65% [IC del 95%, 0,85%-4,45%]) debido a un mayor uso de antipsicóticos, antidepresivos y antiepilépticos. La cohorte con demencia también experimentó una disminución modestamente mayor en el uso de medicamentos anticolinérgicos (cambio trimestral en el uso, -0,53% frente a -0,21%; diferencia, -0,32% [IC del 95%, -0,55% a -0,08%]) y de la mayoría medicamentos cardiometabólicos (p. ej., cambio trimestral en el uso de antihipertensivos: -0,84 % frente a -0,40 %; diferencia, -0,44 % [IC del 95 %: -0,64 % a -0,25 %]). Un año después del diagnóstico, el 75,2% de la cohorte con demencia utilizaba 5 o más medicamentos (aumento del 2,8%).

Conclusiones y relevancia. En este estudio de cohorte de beneficiarios de la Parte D de Medicare, después de un diagnóstico de demencia incidente, los pacientes tenían más probabilidades de iniciar medicamentos activos sobre el SNC y ligeramente más probabilidades de suspender los medicamentos cardiometabólicos y anticolinérgicos en comparación con el grupo control. Estos hallazgos sugieren oportunidades perdidas para reducir la onerosa polifarmacia y desprescribir medicamentos que se consumen a largo plazo y acarrear altos riesgos de seguridad o probabilidades limitadas de aportar beneficio o que podrían estar asociados con deterioro cognitivo.

Brexpiprazol: No usar para la agitación causada por la demencia por Alzheimer

(Brexpiprazole: Do Not Use for Agitation Due to Alzheimer's Dementia)

Worst Pills, Best Pills, octubre de 2023

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2023; 26 (4)*

Tags: agitación por demencia, tratamiento de la agitación antidepresivos, tratamiento de la esquizofrenia, psicosis relacionada con la demencia, antipsicótico, aumento del riesgo de muerte

El brexpiprazol (Rexulti) es un antipsicótico atípico que fue aprobado inicialmente por la FDA en 2015 como tratamiento complementario a los antidepresivos para el trastorno depresivo mayor [1]. El brexpiprazol también está aprobado para el tratamiento de la esquizofrenia en adultos y pacientes pediátricos de 13 años o más. Al igual que otros fármacos de su clase, el brexpiprazol se asocia a graves problemas de seguridad, incluyendo un mayor riesgo de muerte entre pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con la demencia. Por ello, la información para la prescripción del brexpiprazol incluye una advertencia de caja negra (la advertencia más importante que puede exigir la FDA). El Grupo de Investigación en Salud de Public Citizen ha designado al brexpiprazol como medicamento de Uso Limitado.

En mayo de 2023, la FDA amplió las indicaciones del brexpiprazol para incluir el tratamiento de la agitación asociada a la demencia provocada por la enfermedad de Alzheimer. El brexpiprazol es el primer fármaco aprobado por la agencia para esta condición [2]. El Grupo de Investigación en la Salud de Public Citizen instó encarecidamente a la FDA a que no aprobara el brexpiprazol para esta nueva indicación [3]. De este modo, el Grupo de Investigación en Salud de Public Citizen ha designado el brexpiprazol como medicamento No Usar para el tratamiento de la demencia asociada a la enfermedad de Alzheimer. Es importante añadir que la FDA no aprobó el brexpiprazol como tratamiento "en caso necesario" (a menudo expresado como "PRN") para la agitación asociada a la demencia provocada por la enfermedad de Alzheimer.

Uso de antipsicóticos para la agitación asociada a la demencia por enfermedad de Alzheimer

Además del deterioro continuo de la capacidad de pensamiento, de la memoria y de la capacidad para realizar las actividades cotidianas que conlleva la enfermedad de Alzheimer, más del 90% de los pacientes desarrollan también uno o varios síntomas conductuales y psicológicos, como irritabilidad, trastornos del sueño, alucinaciones, depresión, apatía y agitación [4, 5].

Los síntomas de agitación, como dar golpeteos, pasearse de un lado a otro, quejarse, mostrarse verbalmente agresivo o inquieto, pueden ser muy angustiantes para los pacientes y sus cuidadores [6]. Afectan aproximadamente al 40% de los pacientes con enfermedad de Alzheimer y son más frecuentes en las últimas fases de la enfermedad.

Incluso antes de la aprobación del brexpiprazol como tratamiento para la agitación asociada a la demencia provocada por la enfermedad de Alzheimer, los antipsicóticos a menudo se prescribían fuera de indicación (para una indicación que no estaba aprobada por la FDA) para tratar este problema. Por ejemplo, según una investigación del New York Times de 2021, al menos al 21% de los internos en residencias de ancianos se les

prescribían estos fármacos para controlar problemas de conducta [7].

Sin embargo, varios estudios han planteado la preocupación de que los beneficios limitados de esta clase de medicamentos, incluyendo el brexpiprazol, no compensan sus graves riesgos para los pacientes con demencia [8]. Por ejemplo, en el caso de los pacientes mayores con demencia, los antipsicóticos se asociaron con tasas más elevadas de accidentes cerebrovasculares (como derrames cerebrales), sedación y mayor riesgo de muerte. Además, en estos pacientes, el uso de antipsicóticos puede provocar un deterioro cognitivo más acelerado y mayores tasas de hospitalización [9]. También es preocupante que, en algunos pacientes con demencia, los síntomas conductuales empeoran cuando dejan de tomar estos medicamentos [10].

Además, los Centros de Servicios de Medicare y Medicaid (CMS o Centers for Medicare & Medicaid Services) han declarado que los antipsicóticos son peligrosos, sobre todo para los pacientes ingresados en residencias de ancianos, y, como un portavoz de los CMS declaró recientemente a la revista médica *The BMJ* (British Medical Journal): "No podemos hablar del hipotético uso del brexpiprazol en el futuro; sin embargo, los CMS seguirán esforzándose por reducir la prescripción innecesaria de antipsicóticos en residencias de ancianos [11]".

Por este motivo, se recomiendan estrategias no farmacológicas (como el ejercicio o la musicoterapia) como tratamientos iniciales para pacientes con demencia provocada por la enfermedad de Alzheimer [12].

Evidencia sobre la seguridad y eficacia del brexpiprazol

Para evaluar la seguridad del brexpiprazol para el tratamiento de la agitación asociada a la demencia causada por la enfermedad de Alzheimer, la FDA tuvo en cuenta cinco pequeños estudios realizados a corto plazo. Estos estudios demostraron que el brexpiprazol, al igual que todos los antipsicóticos, aumentaba el riesgo de muerte [13]. Los sujetos de los grupos brexpiprazol también experimentaron más acontecimientos adversos que los pacientes en los grupos placebo, entre los que se incluían el resfriado común, infecciones del tracto urinario, somnolencia e insomnio.

Los datos relativos a la eficacia se basaron en tres de estos estudios [14]. Solo dos de estos ensayos mostraban que el tratamiento con brexpiprazol conducía a mejoras "estadísticamente significativas", en comparación con el placebo, y solo para algunos sujetos que tomaban la medicación. Sin embargo, las mejoras fueron tan pequeñas que pueden no ser clínicamente significativas para los pacientes o sus cuidadores.

En uno de los dos estudios favorables, se asignó aleatoriamente a 433 adultos a tomar una dosis fija diaria de 1 o 2 miligramos (mg) de brexpiprazol o un placebo. Los sujetos que tomaron el medicamento mostraron cierta mejora solo en uno de varios instrumentos de medición utilizados por los investigadores. Este

instrumento, denominado Inventario de Agitación de Cohen Mansfield, mide la frecuencia con la que los pacientes muestran un comportamiento agitado en una escala que oscila entre 29 y 203 puntos. Tras 12 semanas de seguimiento, los sujetos que recibieron 2 mg del medicamento mostraron una mejora en esta escala —a diferencia de los que recibieron la dosis de 1 mg—. La diferencia, sin embargo, fue de solo 4 puntos más que la mejora en los pacientes del grupo placebo. La FDA no consideró que este hallazgo fuera "estadísticamente persuasivo" [15].

En el otro estudio, 345 adultos fueron asignados aleatoriamente a recibir una dosis fija de 2 o 3 mg de brexpiprazol o a un placebo [16]. Todos los pacientes que recibieron tratamiento con el medicamento presentaron una mejora significativa en el Inventario de Agitación de Cohen Mansfield, en comparación con los que recibieron el placebo, pero, de nuevo, la diferencia de 5 puntos entre los grupos puede no ser clínicamente significativa. En este estudio, los sujetos del grupo brexpiprazol también obtuvieron resultados ligeramente mejores que los del grupo placebo cuando fueron evaluados mediante un instrumento de medición secundario (denominado Impresión Clínica Global de la Gravedad). Sin embargo, la mejora volvió a ser escasa y solo "significativa" para los pacientes que tomaron 3 mg de brexpiprazol [17].

Los resultados de estos estudios tampoco se pueden generalizar, ya que los sujetos eran relativamente jóvenes (en promedio 74 años de edad), predominantemente blancos, y se excluyeron varios grupos de pacientes (como los que tenían antecedentes de derrame cerebral o probabilidad de presentar demencia vascular o mixta o antecedentes de delirio) [18, 19].

Qué hacer

Los síntomas de agitación asociados a la demencia causada por la enfermedad de Alzheimer son un problema clínico frecuente y desafiante. Se necesitan mejores tratamientos. Sin embargo, el brexpiprazol no es la respuesta. Esto se explica por el escaso beneficio que aporta el medicamento y el mayor riesgo de muerte que corren los pacientes de edad avanzada que padecen psicosis relacionada con la demencia, y que reciben tratamiento con antipsicóticos.

Para establecer la mejor forma de abordar los síntomas de agitación hay que dialogar con el médico del paciente. Es importante asegurarse de que primero se descarten todas las demás causas posibles de agitación (incluyendo el uso de algunos medicamentos de venta con receta u otros problemas médicos) [20]. Se pueden probar estrategias no farmacológicas. En el caso de los pacientes que ya están tomando brexpiprazol u otro antipsicótico, no se debe interrumpir el medicamento sin hablar antes con el médico del paciente.

Referencias

1. Otsuka America Pharmaceutical, Inc. Label: brexpiprazole (REXULTI). May 2023. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=2d301358-6291-4ec1-bd87-37b4ad9bd850&type=display>. Accessed August 7, 2023.

2. Food and Drug Administration. FDA news release. FDA approves first drug to treat agitation symptoms associated with dementia due to Alzheimer's disease. May 11, 2023. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-drug-treat-agitation-symptoms-associated-dementia-due-alzheimers-disease>. Accessed August 7, 2023.
3. Public Citizen. Letter to the FDA opposing approval of brexpiprazole for the treatment of agitation associated with Alzheimer's dementia. May 3, 2023. <https://www.citizen.org/article/letter-to-the-fda-opposing-approval-of-brexiprazole-for-the-treatment-of-agitation-associated-with-alzheimers-dementia/>. Accessed August 7, 2023.
4. Herrmann N, Wang HJ, Song BX, et al. Risks and benefits of current and novel drugs to treat agitation in Alzheimer's disease. *Expert Opin Drug Saf.* 2022;21(10):1289-1301.
5. Rogowska M, Thornton M, Creese B, et al. Implications of adverse outcomes associated with antipsychotics in older patients with dementia: A 2011–2022 Update. *Drugs Aging.* 2023;40(1):21-32.
6. Food and Drug Administration. FDA briefing document, NDA 205422/S-009, drug name: brexpiprazole; joint meeting of the Psychopharmacologic Drugs Advisory Committee and the Peripheral and Central Nervous System. April 14, 2023. <https://www.fda.gov/media/167066/download>. Accessed August 7, 2023.
7. Thomas K, Gebeloff R, Silver-Greenberg J. Phony diagnoses hide high rates of drugging at nursing homes. *The New York Times*. Updated October 15, 2021. <https://www.nytimes.com/2021/09/11/health/nursing-homes-schizophrenia-antipsychotics.html>. Accessed August 7, 2023.
8. Herrmann N, Wang HJ, Song BX, et al. Risks and benefits of current and novel drugs to treat agitation in Alzheimer's disease. *Expert Opin Drug Saf.* 2022;21(10):1289-1301.
9. Rogowska M, Thornton M, Creese B, et al. Implications of adverse outcomes associated with antipsychotics in older patients with dementia: A 2011–2022 Update. *Drugs Aging.* 2023;40(1):21-32.
10. Tampi RR, Tampi DJ, Balachandran S, et al. Antipsychotic use in dementia: a systematic review of benefits and risks from meta-analyses. *Ther Adv Chronic Dis.* 2016;7(5):229-245.
11. Whitaker R. How the FDA approved an antipsychotic that failed to show a meaningful benefit but raised the risk of death. *BMJ.* 2023;382:p1801.
12. Herrmann N, Wang HJ, Song BX, et al. Risks and benefits of current and novel drugs to treat agitation in Alzheimer's disease. *Expert Opin Drug Saf.* 2022;21(10):1289-1301.
13. Food and Drug Administration. FDA briefing document, NDA 205422/S-009, drug name: brexpiprazole; joint meeting of the Psychopharmacologic Drugs Advisory Committee and the Peripheral and Central Nervous System. April 14, 2023. <https://www.fda.gov/media/167066/download>. Accessed August 7, 2023.
14. Ibid.
15. Ibid.
16. Ibid.
17. Ibid.
18. Otsuka America Pharmaceutical, Inc. Label: brexpiprazole (REXULTI). May 2023. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=2d301358-6291-4ec1-bd87-37b4ad9bd850&type=display>. Accessed August 7, 2023.
19. Grossberg GT, Kohegyi E, Mergel V, et al. Efficacy and safety of brexpiprazole for the treatment of agitation in Alzheimer's dementia: Two 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2020;28(4):383-400.
20. Herrmann N, Wang HJ, Song BX, et al. Risks and benefits of current and novel drugs to treat agitation in Alzheimer's disease. *Expert Opin Drug Saf.* 2022;21(10):1289-1301.

La atención plena (o mindfulness) para el trastorno de ansiedad, como alternativa al antidepresivo escitalopram*(Mindfulness as an Alternative to the Antidepressant Medication Escitalopram for Anxiety Disorder)**Worst Pills, Best Pills. Julio de 2023*Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2023; 26 (4)***Tags: evitar el tratamiento con antidepresivos, ansiolíticos, tratamiento de la ansiedad, Lexapro, mindfulness**

Los tratamientos estándar que se prescriben a los pacientes diagnosticados con un problema de ansiedad incluyen ansiolíticos, psicoterapia o una combinación de ambos [1]. Sin embargo, los pacientes suelen experimentar efectos adversos a los medicamentos o tienen dificultades para acceder a la psicoterapia.

Un ensayo clínico publicado en enero de 2023 en la Revista de Psiquiatría de la Asociación Médica Estadounidense (JAMA Psychiatry o Journal of the American Medical Association Psychiatry) [2] analizó si una intervención de atención plena/mindfulness [3] aportaba un alivio de los síntomas, en comparación con el escitalopram (Lexapro), un antidepresivo que se receta frecuentemente a pacientes diagnosticados con un trastorno de ansiedad. A diferencia de la psicoterapia, la atención plena/mindfulness se puede enseñar en entornos comunitarios y se puede practicar en casa.

Aunque los trastornos de ansiedad son relativamente frecuentes, a menudo no se diagnostican. Sin embargo, en septiembre de 2022, la Comisión de Servicios Preventivos de los Estados Unidos (U.S. Preventive Services Task Force o USPSTF), un grupo voluntario de expertos en prevención de enfermedades y medicina basada en la evidencia, que opera de forma independiente de las industrias farmacéutica y de dispositivos médicos, publicó un borrador de recomendación que propone detectar la ansiedad en adultos de hasta 65 años, que no muestren síntomas típicos de ansiedad [4]. Con el tiempo, esta recomendación (que a mediados de junio de 2023 no se había finalizado) puede ocasionar que más pacientes busquen tratamiento tras recibir un diagnóstico de ansiedad.

¿Qué intervenciones se compararon en el estudio de JAMA Psychiatry?

Los ensayos clínicos previos han demostrado que varias intervenciones basadas en el concepto de atención plena/mindfulness —ser consciente de los propios sentimientos y emociones sin interpretarlos ni juzgarlos— pueden ayudar a los pacientes a reducir el estrés y la ansiedad [5, 6]. El nuevo estudio se centró en un programa específico de ocho semanas denominado reducción del estrés a través de la atención plena/mindfulness. Como parte de este programa, los participantes aprendieron varias formas de meditación de atención plena, como yoga, meditación caminando, escaneo corporal y respiración consciente, durante clases semanales, una clase que duró un día completo y ejercicios diarios de meditación en casa [7].

La reducción del estrés a través de la atención plena se comparó con el escitalopram, un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS), aprobado para el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada y el trastorno depresivo mayor [8]. El Grupo de Investigación en Salud de Public Citizen ha clasificado a este fármaco como de Uso Limitado [9] porque, como todos los

ISRS, tiene una advertencia de caja negra por el aumento del riesgo de que aparezcan pensamientos y comportamientos suicidas en niños y adultos jóvenes. Además, los medicamentos de esta clase se han asociado a una serie de efectos adversos, como convulsiones, sangrados anormales, disfunción sexual y un problema poco frecuente, pero potencialmente mortal, llamado síndrome de la serotonina (que se caracteriza por agitación, confusión, alucinaciones, taquicardia, hipertensión, fiebre, escalofríos, sudoración, náuseas, vómitos, diarrea y rigidez muscular) [10]. Los ISRS también pueden provocar síntomas de abstinencia, como mareos, náuseas y dolores de cabeza, sobre todo cuando se interrumpen bruscamente.

Los resultados del estudio nuevo

Para el estudio, 208 pacientes de entre 18 y 75 años con un trastorno de ansiedad (incluyendo el trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de ansiedad social, trastorno de pánico o agorafobia [miedo a determinados lugares]) se asignaron aleatoriamente para realizar el entrenamiento en atención plena/mindfulness o para tomar escitalopram. La gravedad de la ansiedad de los pacientes antes y después del estudio se evaluó en una escala de siete puntos [11].

Tras ocho semanas, la reducción de los síntomas de los sujetos que completaron el curso de atención plena/mindfulness (1,35 puntos) y los del grupo de escitalopram (1,43 puntos) fue similar. El estudio también reveló que, en ambos grupos, los síntomas continuaron mejorando a tasas similares, tanto en la semana número 12 como en la semana 24 [12].

Aunque la reducción de la gravedad de los síntomas fue similar en los dos grupos, el 79% de los pacientes que tomaron ISRS experimentó al menos un acontecimiento adverso, como trastornos del sueño, náuseas, fatiga, dolores de cabeza, sueños anormales, disminución de la libido o ansiedad, y el 8% interrumpió el tratamiento debido a los acontecimientos adversos. Sin embargo, en el grupo de atención plena/mindfulness, solo el 15% experimentó eventos adversos, en especial un aumento de los niveles de ansiedad —sin que nadie tuviera que interrumpir el estudio [13]—.

Después de ocho semanas, más pacientes tratados con ISRS continuaron con el tratamiento, en comparación con los del grupo de atención plena/mindfulness. Por ejemplo, a las 24 semanas, cerca de la mitad de los pacientes del grupo de ISRS (52%) seguían tomando su medicamento, mientras que solo el 28% del grupo de atención plena/mindfulness continuó haciendo meditación diaria [14]. Basándose en estos hallazgos, el primer autor del estudio reconoció que "aunque la meditación de atención plena/mindfulness funciona, no todo el mundo está dispuesto a invertir el tiempo y el esfuerzo que se requieren para completar con éxito todas las sesiones [de mindfulness] y hacer una práctica regular en casa" [15].

Además, los sujetos de este estudio eran predominantemente mujeres (75%) y relativamente jóvenes (33 años en promedio), lo que dificulta la generalización de estos resultados a otros grupos

de pacientes diagnosticados con trastorno de ansiedad. También es importante señalar que, dado que las técnicas de atención plena/mindfulness se aprendieron con instructores cualificados y en persona, los resultados de este estudio pueden no ser aplicables a los entrenamientos de mindfulness disponibles online o a través de otras aplicaciones [16].

Qué hacer

Si le han diagnosticado un trastorno de ansiedad, hable con su profesional de salud para ver si las opciones no farmacológicas de tratamiento, como la psicoterapia o las intervenciones basadas en la atención plena/mindfulness, son una buena opción para usted.

No deje de tomar escitalopram sin antes consultar con su médico. Si está planeando dejar de tomar este medicamento, hágalo gradualmente reduciendo la dosis bajo supervisión médica, para minimizar los síntomas de abstinencia. Busque tratamiento inmediato si desarrolla alguno de los efectos adversos graves (descritos anteriormente) asociados a los ISRS.

Referencias

1. Craske, M. Generalized anxiety disorder in adults: Cognitive behavioral therapy and other psychotherapies. *UpToDate*. Updated July 27, 2021.
2. Hoge EA, Bui E, Mete M, et al. Mindfulness-based stress reduction vs escitalopram for the treatment of adults with anxiety disorders: a randomized clinical trial. *JAMA psychiatry*. 2023;80(1):13-21
3. NEJM Journal Watch. Mindfulness meditation for anxiety disorders: Good alternative to medication? November 22, 2022. <https://www.jwatch.org/na55541/2022/11/22/mindfulness-meditation-anxiety-disorders-good-alternative>. Accessed May 3, 2023.
4. US Preventive Services Task Force. Draft recommendation statement. Anxiety in adults: screening. September 20, 2022. <https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/index.php>

5. /draft-recommendation/anxiety-adults-screening. Accessed May 3, 2023.
6. Haller H, Breilmann P, Schröter M, et al. A systematic review and meta-analysis of acceptance-and mindfulness-based interventions for DSM-5 anxiety disorders. *Sci Rep*. 2021;11(1):20385
7. Mayo Clinic. Mindfulness exercises. October 11, 2022. <https://www.mayoclinic.org/healthy-lifestyle/consumer-health/in-depth/mindfulness-exercises/art-20046356>. Accessed on May 4, 2023.
8. Santorelli SF, Kabat-Zinn J, Blacker M, et al. Mindfulness-based stress reduction (MBSR) authorized curriculum guide. Center for Mindfulness in Medicine, Health Care, and Society (CFM). University of Massachusetts Medical School. May 17, 2017.
9. Allergan: escitalopram oxalate (LEXAPRO). September 2021. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=13bb8267-1cab-43e5-acae-55a4d957630a&type=display>. Accessed May 4, 2023.
10. Drug profile: escitalopram. *Worst Pills, Best Pills*. <https://www.worstpills.org/monographs/view/53>. Accessed May 5, 2023.
11. SSRIs can have dangerous interactions with other drugs. *Worst Pills, Best Pills News*. January 2008. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/571>. Accessed May 5, 2023.
12. Hoge EA, Bui E, Mete M, et al. Mindfulness-based stress reduction vs escitalopram for the treatment of adults with anxiety disorders: a randomized clinical trial. *JAMA psychiatry*. 2023;80(1):13-21.
13. *Ibid.*
14. *Ibid.*
15. *Ibid.*
16. Georgetown University Medical Center. Press release. Mindfulness-Based Stress Reduction is as Effective as an Antidepressant Drug for Treating Anxiety Disorders. November 9, 2022. <https://gumc.georgetown.edu/news-release/mindfulness-based-stress-reduction-is-as-effective-as-an-antidepressant-drug-for-treating-anxiety-disorders/#>. Accessed May 4, 2023.
17. Hoge EA, Bui E, Mete M, et al. Mindfulness-based stress reduction vs escitalopram for the treatment of adults with anxiety disorders: a randomized clinical trial. *JAMA psychiatry*. 2023;80(1):13-21.

Los antidepresivos ¿Son eficaces en el tratamiento de la depresión en personas mayores? Una revisión crítica y amplia de las revisiones, métodos y perspectivas futuras. (Are antidepressants effective in the treatment of depression in the elderly? A critical umbrella review on reviews, methods, and future perspectives).

Hvidberg, MF

Mental Health Science, 2023;1: 85–103. <https://doi.org/10.1002/mhs2.14> (de libre acceso en inglés)
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/mhs2.14>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2023; 26 (4)

Tags: la depresión en el adulto mayor, antidepresivos son ineficaces en adulto mayor

Las personas mayores son, entre todas las edades, las que utilizan antidepresivos con mayor frecuencia, a pesar de que acarrear un riesgo elevado de efectos adversos (EA). Esta revisión de la literatura revisa críticamente la evidencia existente sobre la efectividad de los antidepresivos y los eventos adversos en ancianos, y analiza las limitaciones metodológicas y las direcciones futuras.

Se utilizaron los elementos de PRISMA (Elements of Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses) y de PICO (Population, Intervention, Control, and Outcomes). Se identificaron revisiones sistemáticas y metarrevisiones relevantes sobre estudios de efectividad y eventos adversos en Scopus, PubMed, PsycInfo/Ovid, Cochrane Library y Google Scholar. Se

identificaron y resumieron diez revisiones realizadas en la última década.

La tasa de respuesta que mostraron los estudios, cuando la hubo, solo fue modestamente superior en el grupo tratado con antidepresivos en comparación con el grupo placebo, y sólo unos pocos estudios alcanzaron una remisión significativa. Además, hubo evidencia de que los antidepresivos son menos eficaces para los pacientes mayores de 65 años. Los estudios que informaron sobre los eventos adversos en las personas mayores indicaron que estos fueron frecuentes y problemáticos.

La evidencia sobre los beneficios de los antidepresivos en los ancianos es débil y se recomiendan tratamientos alternativos. A pesar de la falta de pruebas claras de su eficacia, las guías del Instituto Nacional de Salud y Excelencia en la Atención del

Reino Unido (NICE) no han incorporado recomendaciones separadas para las personas mayores.

Liberación: navegando la abstinencia de antidepresivos

Madelynn Hannah, Elia Abi-Jaoude

Indian Journal of Medical Ethics, 14 de junio de 2023

DOI: <https://doi.org/10.20529/IJME.2023.038>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2023; 26 (4)

Tags: desprescripción de antidepresivos, guía para desprescribir antidepresivos, uso inapropiado de antidepresivos, síndrome de abstinencia a los antidepresivos, paroxetina, venlafaxina, desvenlafaxina, duloxetina, inhibidores de la recaptación de serotonina, Gaining Insight to the Problem

“Administrar los medicamentos apropiadamente es un arte que no es poco importante, pero saber cuándo interrumpirlos u omitirlos por completo es un arte mucho más difícil de adquirir”.

-Phillipe Pinel

La prescripción de antidepresivos —para personas de todas las edades— ha aumentado considerablemente en las últimas décadas, así como el número de pacientes que toman estos medicamentos de forma prolongada [1-4]. Esto ha planteado preocupaciones válidas sobre la polimedicación y el uso posiblemente inapropiado de antidepresivos en ausencia de un diagnóstico psiquiátrico [5,6]. Con el objetivo de optimizar la farmacoterapia, mitigar los riesgos de la polimedicación o por otros motivos válidos —como que un medicamento que había sido útil haya dejado de ser necesario—, se puede tomar la decisión de retirar el medicamento. Entonces, ¿qué sucede cuando se suspende un antidepresivo?

Según una revisión sistemática, al reducir la dosis o interrumpir un antidepresivo, se pueden presentar síntomas físicos y psicológicos de abstinencia en alrededor del 56% de las personas; es más, en el 46% de los pacientes que experimentan abstinencia, los síntomas se describen como graves [7]. Asimismo, la duración de los síntomas de abstinencia varía: por lo general, duran algunas semanas, aunque también pueden persistir durante meses o años [7]. Un análisis reciente comparó el riesgo de abstinencia entre 15 antidepresivos, usando más de 30 años de datos recabados en la base de datos de farmacovigilancia de la OMS que contiene los informes de casos individuales de problemas de seguridad (World Health Organization’s Global Individual Case Safety Reports). Así se descubrió que los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) que tienen una semivida corta y los inhibidores de la recaptación de la serotonina y la norepinefrina (IRSN) se asociaban a un aumento del riesgo de notificar síntomas de abstinencia: el riesgo mayor se presentaba con la *paroxetina*, la *venlafaxina*, la *desvenlafaxina* y la *duloxetina* [8].

A pesar de la frecuencia y la gravedad de la abstinencia de antidepresivos, las guías de práctica clínica (GPC) no proporcionan una orientación adecuada para evaluarla apropiadamente y manejar los síntomas. Una revisión sistemática de 21 GPC para la depresión descubrió que solo 15 reconocían que podrían presentarse síntomas de abstinencia a los antidepresivos [9]. Ninguna de las GPC proveía una guía adecuada para mitigar la abstinencia a los antidepresivos —o

distinguirlos de las recaídas— ni para manejar la abstinencia [9]. En general, los síntomas se describieron como “leves, breves y autolimitados, y solo fueron graves en una minoría de los casos” [9].

La orientación inadecuada de las GPC no es una sorpresa ya que, durante mucho tiempo, las organizaciones psiquiátricas prominentes —junto con la industria farmacéutica— han minimizado este problema o no lo han considerado como tal [2]. Estas cuestiones han interesado al Dr. Giovanni Fava, un profesor de psiquiatría con mente crítica. Fue editor de la publicación *Psychotherapy and Psychosomatics* durante muchos años. Su enorme trabajo sobre los riesgos relacionados con el uso prolongado de antidepresivos y la abstinencia culminó en la publicación de su libro *Discontinuing Antidepressant Medications* [Interrupción de los antidepresivos], en 2022. Fava reconoce el vacío que existe en la actualidad en el cuidado de la salud mental, donde los pacientes que experimentan síntomas de abstinencia a los antidepresivos reciben un manejo inadecuado de sus síntomas (como es de esperar, dada la escasez de literatura sobre este tema y la falta de orientaciones claras), y que, posteriormente, buscan apoyo externo para recibir asesoramiento de quienes no tienen conocimientos médicos (grupos de apoyo, foros en internet, asociaciones). El libro concentra la literatura científica disponible, desde los casos clínicos hasta las revisiones sistemáticas, además de varios relatos personales tomados de su vasta experiencia médica, y proporciona una guía completa para prevenir, evaluar y manejar los síndromes de abstinencia a los antidepresivos.

El primer capítulo del libro, titulado “Gaining Insight to the Problem” [“Comprender el problema”], analiza la introducción de los antidepresivos ISRS en el mercado y la posterior aparición de síntomas de abstinencia. El capítulo provee antecedentes importantes relacionados con la identificación de estos síntomas cuando se los detectó, en la década de 1990 y a comienzos de la década de 2000. Fava resalta la pronta participación de la industria farmacéutica en cambiar el nombre de la presentación clínica a “síndrome de retirada”, con el objetivo de separar la dependencia física asociada a los antidepresivos de la que ocurre con otros psicotrópicos, como las benzodiazepinas. El término “síndrome de retirada” se empezó a usar habitualmente, a pesar de no tener sustento científico: las publicaciones financiadas por la industria farmacéutica promovían el uso de la expresión “síndrome de retirada de antidepresivos” en lugar de “abstinencia” para tranquilizar a los pacientes que estaban preocupados por la adicción a sus antidepresivos [2]. Sin embargo, como destaca Fava, el uso de la expresión “síndrome de retirada” en este contexto “minimiza las vulnerabilidades inducidas por los ISRS y los IRSN”.

El capítulo siguiente, titulado “Clinical Manifestations of Withdrawal Following Discontinuation of Antidepressants” [“Manifestaciones clínicas de la abstinencia tras la interrupción de un antidepresivo”], presenta los resultados de dos revisiones sistemáticas, dirigidas por Fava, para caracterizar los síntomas de abstinencia que se presentan al reducir o interrumpir un ISRS [10] o un IRSN [11]. Al igual que en el análisis de datos de farmacovigilancia más reciente sobre los 15 antidepresivos (descrito arriba) [8], aunque los antidepresivos siempre acarrear riesgo, los fármacos con semividas más cortas, como la *paroxetina* y la *venlafaxina*, tuvieron tasas más elevadas de síntomas de abstinencia, y su reducción gradual no eliminó el riesgo [10,11]. Fava describe el amplio abanico de síntomas de abstinencia que se pueden presentar, incluyendo síntomas somáticos como cefalea, mareos, síntomas de tipo gripal, náuseas y síntomas psicológicos, como nerviosismo, ansiedad, ataques de pánico, disforia, irritabilidad, confusión y empeoramiento del estado de ánimo. En este capítulo, se ofrece una lista exhaustiva de los síntomas de abstinencia posibles, organizados por aparatos y sistemas, y también los criterios de diagnóstico asociados: todas estas son herramientas de evaluación útiles para el médico. Fava prosigue con el análisis de un concepto bastante complejo llamado “toxicidad conductual”, que en los pacientes tratados con antidepresivos se puede manifestar en forma de: pérdida del efecto clínico con el paso del tiempo, efectos paradójicos, aparición de manías o resistencia al tratamiento/refractariedad. Un concepto relacionado, llamado “comorbilidad iatrogénica”, que abarca a la toxicidad conductual, “se refiere a las modificaciones desfavorables de la evolución, las características y la respuesta al tratamiento de una enfermedad, que pueden estar relacionadas con tratamientos administrados previamente” y pueden ocurrir durante el tratamiento o después de interrumpirlo. La comorbilidad iatrogénica ayuda a explicar los casos persistentes de síndrome de abstinencia cuando el medicamento ya no está en circulación.

Las estrategias que se usan habitualmente en la práctica para prevenir o mitigar los síntomas de abstinencia a los antidepresivos se basan en principios farmacocinéticos. Por ejemplo, dado que es más probable que los fármacos con una semivida de eliminación corta, como la *paroxetina* y la *venlafaxina*, provoquen síntomas de abstinencia, parece lógico reducir gradualmente el medicamento o sustituirlo por uno con una semivida de eliminación larga, como la *fluoxetina*, antes de reducir la dosis. Además, una estrategia particularmente convincente que se basa en consideraciones clínicas y en la ocupación de los transportadores de serotonina es la reducción hiperbólica, es decir, la reducción de la dosis en cantidades progresivamente menores, hasta llegar a dosis más bajas que las dosis terapéuticas mínimas [12]. Sin embargo, Fava sostiene que los principios farmacocinéticos por sí solos no se pueden aplicar a quienes experimentan síntomas de abstinencia mucho tiempo después de que se haya eliminado el fármaco del organismo, o a quienes experimentan trastornos posabstinencia persistentes asociados al regreso de la enfermedad original, pero con mayor gravedad que antes del tratamiento, ni a la aparición de trastornos psiquiátricos nuevos. Fava sugiere que, para describir este fenómeno, se podría usar un “modelo de tolerancia contradictorio” basado en la farmacodinamia, por el que el tratamiento farmacológico, con el transcurso del tiempo, puede provocar que el organismo ejecute procesos para contrarrestar el efecto del fármaco. Por ejemplo, estos procesos podrían provocar

un empeoramiento de la depresión al inicio del tratamiento con un antidepresivo o, con el tiempo, podrían hacer que disminuyera su efecto clínico. En el contexto de la abstinencia, una vez se interrumpe el tratamiento, estos procesos para contrarrestar ya no “equilibran” el efecto del antidepresivo, lo que provoca síntomas de abstinencia y la posibilidad de padecer un trastorno posabstinencia persistente. Los factores que pueden influir en la evolución clínica incluyen los tratamientos antidepresivos previos (aquí encaja la farmacocinética) y factores genéticos y psicosociales: Por tanto, se espera que la experiencia de cada paciente sea única.

Antes de explicar su estrategia para suspender los antidepresivos, Fava analiza esta difícil decisión. Es importante destacar que desarrolla en profundidad el papel de la toma de decisiones conjunta entre el paciente y el profesional de la salud. Considera que es un “vacío existente en la práctica”, que puede contribuir a que los pacientes interrumpan el tratamiento por cuenta propia, lo que aumenta el riesgo de que padezcan síntomas de abstinencia. Se debe resaltar, sin embargo, que muchos pacientes y grupos de pacientes han desarrollado recursos para reducir gradualmente las dosis hasta suspender estos medicamentos [13]. Al mismo tiempo, Fava señala que el médico no es capaz de sopesar apropiadamente los beneficios y riesgos de un tratamiento debido a las limitaciones de las GPC, que se basan en estudios que se centran, en gran medida, en los posibles beneficios para el paciente, pero tienden a ignorar el riesgo de efectos adversos y la probabilidad de respuesta al tratamiento.

No obstante, existen varias razones legítimas para suspender un antidepresivo, y Fava las analiza en detalle. Pueden incluir: baja tolerancia, embarazo/lactancia, efectos paradójicos, el cambio a una presentación bipolar, falta o pérdida de eficacia, indicaciones poco claras, interrupción planificada, mejora de la condición clínica o que el paciente prefiera interrumpir el tratamiento. Fava también anima a que, cuando se toma esta decisión, se consideren algunos factores adicionales que no están bien descritos en las guías clínicas, como las características del entorno del tratamiento, los factores psicosociales del paciente (como sus condiciones de vida), las características del paciente y de la enfermedad, y los tratamientos previos. Si bien las razones para interrumpir los antidepresivos son importantes, Fava también expone otras razones igualmente importantes para retrasar la interrupción del tratamiento, que incluyen a la “sobrecarga alostática”: se la describe como las nuevas circunstancias en la vida que resultan estresantes y se suman al estrés crónico y la inestabilidad médica o anímica. El paciente al que está tratando es único, a pesar de que las guías proporcionen información para tratar a un paciente “promedio”. Es muy importante tener una visión holística de la situación cuando se colabora con el paciente para tomar esta decisión.

Después, se analiza en detalle el criterio de Fava para evaluar la abstinencia a los antidepresivos. Se describen claramente algunas preguntas para sondear la toxicidad conductual secundaria a los antidepresivos y la presencia de manifestaciones clínicas de la tolerancia contradictoria. Estas herramientas ayudan a diagnosticar los síntomas de abstinencia y a predecir el desarrollo de un síndrome de abstinencia cuando se interrumpe el antidepresivo. Un aspecto importante que se aborda en profundidad es la diferencia entre la recaída y los síntomas de abstinencia. La presentación clínica de ambos se puede

superponer y provocar confusión: un problema habitual en la práctica es que se reinicie el tratamiento con el antidepresivo por temor a una recaída cuando, en realidad, la situación se relaciona con los síntomas de abstinencia. Esto podría ocasionar que se siguiera usando una medicación que está provocando toxicidad conductual o que simplemente se pospongan los síntomas de abstinencia hasta la próxima vez que se intente interrumpir el tratamiento: ninguna de las dos opciones es beneficiosa.

Con respecto al manejo de la retirada de los antidepresivos, Fava señala que no se dispone de ensayos clínicos aleatorizados controlados que avalan las estrategias que se utilizan habitualmente, como la disminución lenta del medicamento, con la que el autor no ha tenido mucho éxito al tratar pacientes con síntomas de abstinencia graves y persistentes. Fava ofrece al lector una perspectiva tomada de su clínica especializada, donde emplea a un psiquiatra (con conocimientos de psicoterapia), un internista y cuatro psicoterapeutas. Ofrece varios puntos de contacto con el paciente y enfatiza la importancia del contacto frecuente y de las evaluaciones médicas y psiquiátricas longitudinales durante todo el proceso de la interrupción del medicamento. Se ofrecen dos tipos de protocolos de tratamiento, que consisten en diferentes cronogramas de reducción e interrupción del antidepresivo, en combinación con terapia explicativa, cognitivo-conductual y de bienestar. Incluye numerosas oportunidades para hacer seguimiento al paciente y una estrategia personalizada que considera las experiencias previas con la interrupción de tratamientos, la medicación, la duración del tratamiento, el estado médico y psiquiátrico, y las preferencias del paciente. La estrategia de Fava —al igual que las otras estrategias de manejo de la abstinencia que han sido adoptadas en la práctica— no se ha evaluado en un ensayo clínico controlado.

Si bien Fava reconoce que hay muchas maneras de reducir y discontinuar un antidepresivo, indica que, en su clínica, una estrategia habitual es la reducción rápida del antidepresivo (que consiste en reducir la dosis cada dos semanas) y la introducción del *clonazepam*, cuya dosis se va incrementando a medida que aumentan los síntomas de abstinencia (nuevamente, se advierte que esta estrategia no se ha evaluado en un ensayo clínico controlado). La elección del *clonazepam* entre otras benzodiazepinas fue impulsada por sus “propiedades ansiolíticas, la escasez de efectos secundarios, la facilidad para ajustar la dosis, la escasez de interacciones farmacológicas significativas, su efecto estabilizador del estado de ánimo, su beneficio en combinación con o después de un antidepresivo y la baja probabilidad de dependencia en comparación con otras [benzodiazepinas]”. Resalta que “las manifestaciones clínicas al interrumpir un antidepresivo parecen ser mucho peores que con las benzodiazepinas”. Aunque se reconoce que el trabajo del autor se sitúa en el contexto de la abstinencia grave a los antidepresivos, también se debería considerar la seguridad de la abstinencia a las benzodiazepinas. A pesar de que hay una superposición considerable en las notificaciones de los síntomas de abstinencia de estas dos clases farmacológicas [14], hay un riesgo de experimentar convulsiones que ponen en riesgo la vida que no ocurre con la abstinencia a ISRS. Finalmente, en este capítulo, una consideración importante que plantea Fava es el manejo de las interacciones farmacológicas al interrumpir un antidepresivo. Se anima al médico a “consultar manuales y recursos”. También se le recomienda encarecidamente colaborar

con el farmacéutico del paciente, ya que es un experto en medicamentos que no solo está entrenado para manejar las interacciones farmacológicas, sino que también tiene una imagen más exacta de los medicamentos que el paciente está consumiendo.

Los tres capítulos siguientes describen los tres “módulos psicoterapéuticos” que Fava emplea en su estrategia para manejar los síntomas de abstinencia a los antidepresivos. El primero es la “terapia explicativa”, durante la cual el médico proporciona información exacta al paciente, así como clarificaciones, principios de percepción selectiva, reafirmación y la repetición de todos ellos cada 1 a 2 semanas hasta llegar a las 24 sesiones. El objetivo de este módulo es aumentar la resistencia del paciente mientras persistan los síntomas de abstinencia. El segundo módulo es la terapia cognitivo-conductual, que se puede hacer antes o después de la terapia explicativa y de la reducción total del antidepresivo. La estrategia se concentra en gran medida en exposiciones, que se registran en un diario detallado, y se tienen sesiones con un observador para que interprete las exposiciones y proporcione una estrategia para la reestructuración cognitiva. El tercer módulo es la “terapia de bienestar”, durante la cual el paciente lleva un registro del bienestar (en lugar del sufrimiento), y se le dan tareas para que realice actividades que produzcan bienestar y generen experiencias positivas. Así, se mejora la capacidad del paciente para identificar el bienestar y reestructurar conductas o pensamientos intrusivos mediante técnicas cognitivo-conductuales. Todos estos módulos son bastante flexibles, pero ponen un énfasis especial en el contacto frecuente con el paciente para hacer una evaluación longitudinal.

Después de discutir los métodos para interrumpir los antidepresivos, Fava también considera la prevención, enfocándose en reducir la prescripción de antidepresivos. Es importante asegurarse de que los antidepresivos solo se usan cuando están indicados, por ejemplo, para tratar el trastorno de depresión mayor. Sin embargo, en los casos de trastornos de ansiedad, Fava recomienda usar los antidepresivos con moderación y ofrecer, como alternativa, estrategias psicoterapéuticas (debido a la amplia base empírica) o benzodiazepinas. Si bien se argumenta que tanto las benzodiazepinas como los antidepresivos se asocian a la dependencia física y a la abstinencia, y que es poco probable que las benzodiazepinas se asocien a un cambio a la manía/hipomanía o a la refractariedad/resistencia, es entendible que los lectores se sientan confundidos debido a que el riesgo de uso de sustancias asociado con las benzodiazepinas (y no con los antidepresivos) puede superar los posibles beneficios.

Fava culmina la guía ofreciendo su opinión sobre la estrategia de cuidado psiquiátrico, el uso de la literatura científica en la práctica y la importancia del escepticismo y el pensamiento crítico al interpretar la evidencia. En general, el libro proporciona una imagen detallada de la investigación, la experiencia clínica y los servicios que el Dr. Fava ofrece a sus pacientes con síntomas de abstinencia persistentes o graves. El plan que proporciona es completo e intensivo, incluye docenas de puntos de contacto con un equipo especializado durante el tratamiento, lo que representa un apoyo excelente para los en un momento de sus vidas que puede ser extremadamente difícil. El modelo es idealista y puede que no sea factible en todos los contextos de la práctica. Los problemas de acceso para los pacientes (ya sea porque hay pocos

profesionales disponibles que tengan los recursos necesarios para ofrecer dicho servicio, o por la falta de financiamiento público para la psicoterapia) pueden representar una barrera.

El trabajo pionero de Fava en el ámbito de la interrupción de los antidepresivos, que culminó en este libro, representa un gran ayuda para muchos pacientes, y sus médicos, que experimentan dificultades graves al retirar los ISRS. Es importante destacar que llama la atención a esta problemática, a la que muchos médicos y pacientes no prestan atención. Sin embargo, existe un delicado equilibrio entre asegurarse de que los médicos y sus pacientes se tomen en serio los riesgos de la retirada de los ISRS y evitar contribuir a aumentar la preocupación que sienten frente a la perspectiva de interrumpir el tratamiento. De hecho, la mayoría de los pacientes que reducen e interrumpen sus antidepresivos no experimentan síntomas graves, y más médicos deberían considerar y aplicar la desprescripción. Más importante aún, se debería cuestionar la patologización del sufrimiento y reconsiderar el amplio uso de los antidepresivos [15]. Para los pacientes que acaban tomando antidepresivos y experimentan una abstinencia grave o prolongada al interrumpirlos, este libro es una novedosa e importante herramienta que sus médicos pueden consultar.

Referencias

1. Bogowicz P, Curtis HJ, Walker AJ, Cowen P, Geddes J, Goldacre B. Trends and variation in antidepressant prescribing in English primary care: a retrospective longitudinal study. *BJGP Open*. 2021 Aug 24;5(4):BJGPO.2021.0020. <https://doi.org/10.3399/bjgpo.2021.0020>
2. Massabki I, Abi-Jaoude E. Selective serotonin reuptake inhibitor 'discontinuation syndrome' or withdrawal. *Br J Psychiatry*. 2021 Mar;218(3):168-171. <https://doi.org/10.1192/bjp.2019.269>
3. Mojtabai R. Increase in antidepressant medication in the US adult population between 1990 and 2003. *Psychother Psychosom*. 2008;77(2):83-92. <https://doi.org/10.1159/000112885>
4. Sonnenberg CM, Deeg DJ, Comijs HC, van Tilburg W, Beekman AT. Trends in antidepressant use in the older population: results from the LASA-study over a period of 10 years. *J Affect Disord*. 2008 Dec;111(2-3):299-305. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2008.03.009>
5. Mojtabai R, Olfson M. Proportion of antidepressants prescribed without a psychiatric diagnosis is growing. *Health Aff*

- (Millwood). 2011 Aug;30(8):1434-42. <https://doi.org/10.1377/hlthaff.2010.1024>
6. Mojtabai R, Olfson M. National trends in psychotropic medication polypharmacy in office-based psychiatry. *Arch Gen Psychiatry*. 2010 Jan;67(1):26-36. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2009.175>
 7. Davies J, Read J. A systematic review into the incidence, severity and duration of antidepressant withdrawal effects: Are guidelines evidence-based? *Addict Behav*. 2019 Oct;97:111-121. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2018.08.027>
 8. Quilichini JB, Revet A, Garcia P, Bouquié R, Hamard J, Yroni A, Montastruc F. Comparative effects of 15 antidepressants on the risk of withdrawal syndrome: A real-world study using the WHO pharmacovigilance database. *J Affect Disord*. 2022 Jan 15;297:189-193. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.10.041>
 9. Sørensen A, Jørgensen KJ, Munkholm K. Description of antidepressant withdrawal symptoms in clinical practice guidelines on depression: A systematic review. *J Affect Disord*. 2022 Nov 1;316:177-186. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2022.08.011>
 10. Fava GA, Gatti A, Belaise C, Guidi J, Offidani E. Withdrawal symptoms after selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation: a systematic review. *Psychother Psychosom* 2015; 84:72-81. <https://doi.org/10.1159/000370338>
 11. Fava GA, Benasi G, Lucente M, Offidani E, Cosci F, Guidi J: Withdrawal symptoms after serotonin-noradrenaline reuptake inhibitor discontinuation. *Psychother Psychosom* 2018; 87:195-203. <https://doi.org/10.1159/000491524>
 12. Horowitz MA, Taylor D. Tapering of SSRI treatment to mitigate withdrawal symptoms. *Lancet Psychiatry*. 2019 Jun;6(6):538-546. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(19\)30032-X](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(19)30032-X)
 13. Framer A. What I have learnt from helping thousands of people taper off antidepressants and other psychotropic medications. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2021 Mar 16;11:2045125321991274. <https://doi.org/10.1177/2045125321991274>
 14. Nielsen M, Hansen EH, Gøtzsche PC. What is the difference between dependence and withdrawal reactions? A comparison of benzodiazepines and selective serotonin re-uptake inhibitors. *Addiction*. 2012 May;107(5):900-8. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2011.03686.x>
 15. Horowitz M, Wilcock M. Newer generation antidepressants and withdrawal effects: reconsidering the role of antidepressants and helping patients to stop. *Drug Ther Bull*. 2022 Jan;60(1):7-12. <https://doi.org/10.1136/dtb.2020.000080>

Actualización sobre la buprenorfina para el tratamiento del trastorno por abuso de opiáceos

(Update on Buprenorphine for the Treatment of Opioid-Use Disorder)
Worst Pills, Best Pills. Julio de 2023

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2023; 26 (4)

Tags: sobredosis de drogas, sobredosis de opiáceos, Belbuca, Butrans, Suboxone, Zubsolv, naloxona

Desde enero hasta julio de 2022, más de 107.000 personas murieron en EE UU por sobredosis de drogas, y 81.000 de esas muertes estuvieron relacionadas con opiáceos [1]. Esas cifras han aumentado durante la pandemia de covid-19, a pesar de los enormes esfuerzos realizados por los funcionarios de salud pública y muchas otras personas para revertir esta tendencia evitable de "muertes por desesperación" [2].

El tratamiento del trastorno por abuso de opiáceos es una parte esencial de la respuesta de la salud pública al problema de los opiáceos, que sigue afectando a EE UU. En 1981 la FDA aprobó por primera vez las formulaciones de buprenorfina (en forma de comprimidos o láminas orodispersibles) (Belbuca, Butrans). Desde 2002, se ha añadido el producto de combinación fija

buprenorfina/naloxona (Suboxone, Zubsolv), y los fármacos con buprenorfina se han aprobado específicamente para tratar la dependencia a los opiáceos [3]. El etiquetado/ficha técnica de ambos tipos de medicación establece que "se deben utilizar como parte de un plan de tratamiento completo que incluya asesoramiento y apoyo psicosocial" [4, 5].

Las investigaciones recientes siguen respaldando la eficacia y seguridad de la buprenorfina como tratamiento para el trastorno por abuso de opiáceos.

Antecedentes sobre el trastorno por abuso de opiáceos y la buprenorfina

En 2021, se calculó que en EE UU el 2% de las personas de 12 años o más padecían un trastorno por abuso de opiáceos [6]. Los criterios de evaluación ampliamente extendidos exigen la presencia de al menos tres de los seis signos siguientes para el

diagnóstico formal del trastorno por abuso de opiáceos: 1) fuerte deseo de consumirlos, 2) dificultad para controlar su consumo, 3) síntomas de abstinencia al dejarlos, 4) tolerancia a los efectos (necesidad de dosis cada vez mayores), 5) descuidar los propios placeres o intereses a causa de los opiáceos y 6) consumo persistente a pesar de las consecuencias claramente nocivas [7].

La buprenorfina es un agonista opiáceo parcial, lo que significa que activa parcialmente los receptores cerebrales que desencadenan la euforia, la analgesia, la depresión respiratoria y otros efectos de los opiáceos. Como agonista parcial (y no total) de los opiáceos, la buprenorfina puede ser terapéutica para quienes padecen un trastorno por abuso de opiáceos, ya que reduce los síntomas negativos de la abstinencia y minimiza los drásticos cambios emocionales que generan dependencia. La naloxona, el antídoto contra la sobredosis de opiáceos —de uso habitual y gran eficacia, en forma de aerosol nasal (Kloxxado, Narcan) o inyectable (Zimhi)— se suele combinar con la buprenorfina oral (por ejemplo, en Suboxone) para reducir el riesgo de sobredosis en caso de que la buprenorfina, que se debe consumir por vía oral, se administre por error mediante inyección o inhalación [8].

En artículos previos de Worst Pills, Best Pills News se han descrito los riesgos graves de la buprenorfina —aunque, con seguimiento clínico y otros comportamientos saludables, estos pueden ser abordables—, como la adicción, la sobredosis, la intoxicación hepática, el síndrome de la serotonina (cuando se toma con determinados antidepresivos o medicamentos para la migraña), los problemas dentales y la reducción de la libido y la fertilidad [9, 10].

Prescripción más permisiva durante la pandemia de covid-19

Con la aparición del covid-19, la buprenorfina pasó a estar más ampliamente disponible porque se podía prescribir a distancia para tratar el trastorno por abuso de opiáceos. Por ello, a algunos profesionales de la salud les preocupaba que esta mayor flexibilidad pudiera dar lugar a un aumento del abuso y pusiera a algunos pacientes en riesgo de sobredosis y muerte. Un estudio observacional publicado en 2023 sugiere lo contrario [11].

En el estudio se revisaron los datos de 31 estados de EE UU, correspondientes al período comprendido entre julio de 2019 y junio de 2021. Los datos incluyeron 74.474 muertes por sobredosis no intencionales de opioides, de las cuales 1.955 muertes por sobredosis involucraron a la buprenorfina. Aunque todas las muertes por sobredosis provocadas por opioides aumentaron aproximadamente un tercio durante el primer año de la pandemia de covid-19, el estudio no encontró un aumento similar en las muertes en que estuvo involucrada la buprenorfina. Además, en el 93% de las muertes en las que intervino la buprenorfina también estaban implicadas otras drogas peligrosas (como las benzodiacepinas y la gabapentina), en comparación con el 67% de las demás muertes relacionadas con opiáceos, lo que indica que la buprenorfina por sí sola es menos peligrosa que otros opiáceos como la heroína o el fentanilo.

Estudio de revisión de la buprenorfina para tratar el trastorno por abuso de opiáceos de venta con receta

Una revisión de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) realizada por expertos en 2022 consideró el papel de los antagonistas opiáceos, incluyendo la metadona (Methadose) y la buprenorfina,

para tratar a los pacientes con trastorno por abuso de opiáceos que dependían principalmente de analgésicos de venta con receta. De los ocho ECA relevantes en los que participaron 709 pacientes, hubo evidencia de calidad "baja a moderada" (por ejemplo, muestras pequeñas y ninguno de los ensayos fue totalmente cegado) de que la metadona mantuviera a más personas en el tratamiento, mientras que la buprenorfina pareció tener una eficacia similar. La buprenorfina también fue superior a otras opciones de tratamiento como la desintoxicación (eliminación de opiáceos únicamente), los antagonistas opiáceos (inhibidores como la naltrexona [Vivitrol]) o los tratamientos psicosociales. Lamentablemente, esta síntesis probatoria solo ofreció pruebas de calidad "baja" o "muy baja" en cuanto a los efectos adversos, y ningún dato en cuanto a los importantes resultados sobre el empleo y calidad de vida.

Uso en el embarazo

Investigaciones realizadas con anterioridad demuestran los beneficios del tratamiento con metadona o buprenorfina para el trastorno por abuso de opioides durante el embarazo [13]. Sin embargo, un estudio de historias clínicas de 2023 reveló que el uso de estos medicamentos durante el embarazo se asociaba a riesgos para la madre y el bebé [14]. El estudio retrospectivo (que busca en hechos pasados), no aleatorizado, utilizó datos de Rhode Island de 2008 a 2016 y se limitó a mujeres —con inscripción continua en Medicaid, desde tres meses antes hasta un mes después de dar a luz a un bebé con vida— que padecieran un trastorno por abuso de opioides. Estos criterios de selección identificaron los tres grupos siguientes para hacer la comparación: a las que se les prescribió buprenorfina (n=85), a las que se les prescribió metadona (n=137) y a las que no se les prescribió ningún medicamento para su trastorno por abuso de opioides (n=152).

Al ajustar las comparaciones se documentó que, en comparación con los bebés que no estuvieron expuestos a ninguno de los dos medicamentos, tanto los lactantes expuestos a la metadona como los expuestos a la buprenorfina presentaron mayores tasas de síndrome de abstinencia neonatal (síndrome de abstinencia) y de ingresos en la unidad de cuidados intensivos, además fueron pequeños para su edad gestacional y tuvieron estancias hospitalarias más prolongadas. Por otra parte, los lactantes expuestos a la metadona tenían más probabilidades de nacer con bajo peso, mientras que los expuestos a la buprenorfina tenían menos probabilidades de sufrir partos prematuros. Las madres que habían recibido recetas de metadona o buprenorfina durante el embarazo también tenían más probabilidades de prolongar su estancia en el hospital. En general, los resultados para la madre y el recién nacido fueron peores con la metadona que con la buprenorfina. Por lo tanto, los autores del estudio concluyeron que, si se necesita tratamiento farmacológico para el trastorno por abuso de opiáceos durante el embarazo, es preferible la buprenorfina a la metadona.

Qué hacer

Si le preocupa estar abusando de los opiáceos, incluyendo los analgésicos, debe consultar con un médico sobre el tratamiento, que puede incluir la terapia con buprenorfina. Es probable que el plan de dicho tratamiento sea más intenso y complejo para las mujeres embarazadas. La medicación para el trastorno por abuso de opiáceos siempre se debe combinar con apoyo psicosocial y asesoramiento. Los trastornos por abuso de opiáceos suelen ser

persistentes y cíclicos, por lo que las recaídas son frecuentes.

Por último, tenga en cuenta que si usted o alguien cercano está recibiendo tratamiento con buprenorfina o metadona para el trastorno por abuso de opioides, o tiene una gran predilección por el uso indebido de opioides (que originalmente se obtuvieron con receta legal para tratar el dolor, o de otro modo), debe tener a su alcance dosis del antídoto contra opioides, la naloxona, en caso de emergencias por sobredosis. El aerosol nasal de naloxona se aprobó para su uso con receta en 2015 y para su uso sin receta en marzo de 2023.

Referencias

1. Tanz LJ, Jones CM, Davis NL, et al. Trends and characteristics of buprenorphine-involved overdose deaths prior to and during the COVID-19 pandemic. *JAMA Netw Open*. 2023;6(1):e2251856.
2. Mattson CL, Tanz LJ, Quinn K, et al. Trends and geographic patterns in drug and synthetic opioid overdose deaths - United States, 2013-2019. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021;70(6):202-207.
3. Heidbreder C, Fudala PJ, Greenwald MK. History of the discovery, development, and FDA-approval of buprenorphine medications for the treatment of opioid use disorder. *Drug Alcohol Depend Rep*. 2023;106:100133.
4. Indivior Inc. Label: buprenorphine (SUBUTEX). June 2022. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/02_0732s027s028lbl.pdf. Accessed May 2, 2023.
5. Indivior Inc. Label: buprenorphine and naloxone (SUBOXONE). June 2022. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/02_0733s031s032lbl.pdf. Accessed May 2, 2023.
6. Substance Abuse and Mental Health Services Administration. 2022. Key substance use and mental health indicators in the United States: Results from the 2021 National Survey on Drug Use and Health (HHS Publication No. PEP22-07-01-005, NSDUH Series H-57). Center for Behavioral Health Statistics and Quality, Substance Abuse and Mental Health Services Administration. <https://www.samhsa.gov/data/report/2021-nsduh-annual-national-report>. Accessed May 2, 2023.
7. Nielsen S, Tse WC, Larance B. Opioid agonist treatment for people who are dependent on pharmaceutical opioids. *Cochrane Database of Syst Rev*. 2022;9(9):CD011117.
8. Gregg J, Hartley J, Lawrence D, et al. The naloxone component of buprenorphine/naloxone: discouraging misuse, but at what cost? *J Addict Med*. 2023;17(1):7-9.
9. FDA warns that buprenorphine medications dissolved in mouth increase risk of dental problems. *Worst Pills, Best Pills News*. July 2022. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/1475>. Accessed May 2, 2023.
10. Buprenorphine for opioid addiction. *Worst Pills, Best Pills News*. February 2017. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/1086>. Accessed May 2, 2023.
11. Tanz LJ, Jones CM, Davis NL, et al. Trends and characteristics of buprenorphine-involved overdose deaths prior to and during the COVID-19 Pandemic. *JAMA Netw Open*. 2023;6(1):e2251856.
12. Nielsen S, Tse WC, Larance B. Opioid agonist treatment for people who are dependent on pharmaceutical opioids. *Cochrane Database of Syst Rev*. 2022; 9(9):CD011117.
13. Ordean A, Tubman-Broeren M. Safety and efficacy of buprenorphine-naloxone in pregnancy: a systematic review of the literature. *Pathophysiology*. 2023;30(1):27-36.
14. Wang S, Meador KJ, Pawasauskas J, et al. Comparative safety analysis of opioid agonist treatment in pregnant women with opioid use disorder: a population-based study. *Drug Saf*. 2023;46(3):257-271.

Lo que nos dice el ensayo RADAR sobre la reducción y la interrupción de los antipsicóticos

Joanna Moncrieff

Loco en América, 30 de septiembre de 2023

<https://www.madinamerica.com/2023/09/what-the-radar-trial-tells-us-about-antipsychotic-reduction-and-discontinuation/>

(de libre acceso en español)

El ensayo RADAR está concluido. Lamentablemente, demostró que las personas que reducen gradualmente su medicación antipsicótica tienen más probabilidades de recaer que las personas que la continúan. A los 2 años de seguimiento no hubo diferencias en el funcionamiento social, los síntomas, los efectos secundarios o la calidad de vida. Sin embargo, la recaída estaba lejos de ser inevitable y el análisis cualitativo mostró que algunas personas se sintieron fortalecidas por la oportunidad de reducir su medicación con apoyo oficial, independientemente del resultado.

Dirigir el estudio RADAR es, con diferencia, lo más difícil que he hecho en mi carrera profesional, y me gustaría aprovechar la oportunidad que me brinda la publicación de sus resultados (Moncrieff et al, 2023) para reflexionar sobre lo que he aprendido del proceso de realización, así como los resultados.

El estudio RADAR implicó un ensayo aleatorio que comparó una estrategia gradual de reducción de antipsicóticos (con interrupción cuando sea posible) con un tratamiento de mantenimiento en personas que habían experimentado episodios psicóticos recurrentes o habían sido diagnosticadas con esquizofrenia.

Desde el principio conté con el apoyo de un sólido equipo de psiquiatras y académicos experimentados que me ayudaron con los aspectos prácticos, pero también dieron credibilidad al estudio. Incluyeron personas que habían trabajado con compañías farmacéuticas en el pasado, pero todos reconocieron que los medicamentos antipsicóticos son desagradables y potencialmente dañinos, y que necesitamos investigar alternativas al tratamiento de por vida. El ensayo también contó con el apoyo de un equipo de personas con experiencia vivida en psicosis y el uso de antipsicóticos, que brindaron su tiempo generosamente y brindaron aliento constante.

Aprendí lo difícil que es hacer un ensayo aleatorio, especialmente cuando las opciones son radicalmente diferentes entre sí. La mayoría de los ensayos tienen dificultades para reclutar suficientes participantes, en parte porque a muchas personas no les gusta la idea de que su tratamiento decida por ellos mediante el papel de un dado (o un programa de aleatorización computarizado). Pero el ensayo RADAR no ofrecía a las personas un tratamiento adicional, como muchos ensayos, sino que les ofrecía la posibilidad de recibir dos estrategias de tratamiento bastante diferentes: continuar con su

antipsicótico o reducirlo con miras a suspenderlo si la reducción se desarrollaba sin problemas.

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

¿Ha habido algún avance en el tratamiento del Alzheimer?

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2023; 26 (4)

Tags: β -amiloide, lecanemab, Leqembi, Adulhem, aducanumab, Aricept, inhibidores de la colinesterasa, donepezilo

En julio de 2023, la FDA concedió el permiso de comercialización a un anticuerpo dirigido al β -amiloide, lecanemab (Leqembi), para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. Este tratamiento se administra mediante infusión intravenosa, debe iniciarse en pacientes con deterioro cognitivo leve o en la etapa de demencia leve de la enfermedad (que es la población que participó en los ensayos clínicos pivotaes). Molchan y Fugh-Berman [1] revisan los productos que se han aprobado para tratar el Alzheimer y hacen recomendaciones clínicas. A continuación, resumimos los puntos más importantes de su artículo.

Lecanemab es el segundo anticuerpo monoclonal dirigido a la proteína β -amiloide que aprueba la FDA, el primero fue aducanumab (Aduhelm) en 2021. La FDA decidió otorgar el permiso de comercialización regular a lecanemab, en base a los datos de eficacia clínica que se obtuvieron en un ensayo clínico con 1.795 participantes. En ese ensayo clínico, el criterio primario de valoración fue el cambio en la escala Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes (CDR-SB), que tiene un rango de 0-18, y la reducción en el puntaje tras 18 meses de tratamiento fue de 1,21 puntos en el grupo lecanemab y de 1,66 puntos en el grupo placebo, una diferencia absoluta de 0,45 puntos (IC del 95 %, -0,67 a -0,23),

Los estudios de los inhibidores de la colinesterasa, la primera clase de fármacos aprobados para tratar la enfermedad de Alzheimer, mostraron efectos de magnitud similar. En 1996, la FDA aprobó el inhibidor de la colinesterasa de uso frecuente, el donepezilo (Aricept). En la revisión Cochrane más reciente (de 2018), los dos ensayos aleatorios controlados con placebo más largos con donepezilo (10 mg al día durante 24 semanas) que utilizaron los cambios en el CDR-SB como criterio de valoración informaron diferencias medias de 0,67 y 0,5 puntos, a favor donepezilo. Ambos estudios incluyeron pacientes con demencia leve y moderada; uno de ellos también incluyó a pacientes con demencia más grave, que se considera más difícil de tratar.

En la escala CDR-SB, generalmente se considera que una diferencia mínima clínicamente significativa está entre 1,0 y 2,5 puntos al año. En un estudio financiado con fondos federales en el que los participantes fueron evaluados anualmente, el cambio medio en la puntuación CDR-SB considerado clínicamente significativo para aquellos con enfermedad de Alzheimer temprana fue de 1,63 puntos por año. Esta diferencia es mayor que el cambio encontrado hasta la fecha en cualquiera de los estudios de lecanemab o donepezilo. Es decir, ni el lecanemab ni el donepezilo han demostrado aportar beneficios clínicamente significativos.

En la investigación de la enfermedad de Alzheimer, la hipótesis colinérgica y la hipótesis amiloide han seguido trayectorias similares, y cada una de ellas ha dominado el campo durante años. Sin embargo, ninguna de estas teorías se ha comprobado. Como muchas enfermedades ligadas al envejecimiento, la enfermedad de Alzheimer parece ser una enfermedad multifactorial: una mezcla de patologías neurodegenerativas, genéticas, metabólicas y vasculares, además de otros factores ambientales.

Aducanumab y lecanemab se asocian con edema cerebral y, en ocasiones, hemorragias cerebrales mortales (3 pacientes que tomaron lecanemab en la extensión abierta del ensayo murieron a causa de hemorragias cerebrales). El cerebro se atrofia incluso con el envejecimiento normal, y con la demencia, aún más. Una revisión y un metaanálisis realizada en 2023 que incluyó 31 ensayos clínicos aleatorios de medicamentos dirigidos al β -amiloide informaron que los medicamentos parecían acelerar el agrandamiento ventricular y la atrofia cerebral, por lo que se estimó que los pacientes con demencia leve que recibieran tratamiento experimentarían un deterioro de la masa cerebral hasta ocho meses antes de lo que lo hubieran hecho si no hubieran recibido tratamiento. Aquellos que tomaron la dosis de lecanemab aprobada por la FDA durante 18 meses experimentaron un promedio de pérdida de volumen cerebral 28% mayor que aquellos que recibieron placebo.

Cuando se administra a la dosis recomendada de 10 mg/kg una vez cada 2 semanas, el costo anual de lecanemab es de aproximadamente US\$26.500 al año en EEUU, sin incluir los costos de administración y el seguimiento de posibles efectos adversos (como imágenes de resonancia magnética cerebral periódicas y tratamiento de los efectos adversos).

Centrarse en fármacos con eficacia marginal para tratar la enfermedad de Alzheimer, en el mejor de los casos, distrae la atención del uso de fármacos con claros beneficios para la diabetes, la hipertensión y la depresión. El tratamiento de estas enfermedades se asocia con un riesgo sustancialmente menor de desarrollar la enfermedad de Alzheimer y otras demencias (así como muchas otras enfermedades).

Según un informe de 2020 sobre factores de riesgo prevenibles para la demencia, las intervenciones dirigidas a 12 factores de riesgo modificables podrían prevenir o retrasar alrededor del 40% de los casos, especialmente en los grupos de ingresos bajos y medios, en los que la afección es más prevalente. La pérdida de audición es el factor de riesgo prevenible más prevalente.

Fuente Original

1. Molchan S, Fugh-Berman A. Are New Alzheimer Drugs Better Than Older Drugs? *JAMA Intern Med.* 2023;183(9):902–903. doi:10.1001/jamainternmed.2023.3061

<https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2807943> (de libre acceso en inglés)

Farmacia y Dispensación

Costo de los antineoplásicos orales que se desperdician cuando se modifica la dosis o se termina el tratamiento (*Cost of Drug Wastage From Dose Modification and Discontinuation of Oral Anticancer Drugs*).

Lam M, Olivier T, Haslam A, Tuia J, Prasad V.

JAMA Oncol. 2023;9(9):1238–1244. doi:10.1001/jamaoncol.2023.2306

<https://jamanetwork.com/journals/jamaoncology/fullarticle/2807473> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2023; 26 (4)

Tags: evitar el desperdicio de oncológicos, suministro de oncológicos, costo del desperdicio de oncológicos, dosis de tabletas de oncológicos

Resumen

Importancia. La quimioterapia oral se suele dispensar en forma de suministros mensuales, y las dosis de las tabletas y el tamaño del envase están predeterminados por el fabricante del fármaco; por lo tanto, la modificación de la dosis que debe recibir el paciente puede ocasionar el desperdicio de parte del suministro inicial del fármaco. El coste de los comprimidos desperdiciados debido a la modificación de la dosis y a la interrupción del tratamiento no suele comunicarse.

Objetivo. Estimar el coste del desperdicio de comprimidos debido a la modificación e interrupción de la dosis de los antineoplásicos orales que ha aprobado recientemente la FDA o que se prescriben habitualmente.

Diseño, entorno y participantes. Inicialmente, esta evaluación económica transversal retrospectiva de las pérdidas identificó 26 fármacos anticancerosos orales aprobados entre el 1 de enero de 2020 y el 31 de agosto de 2022. Para identificarlos se utilizó el sitio web de la FDA y los 50 productos farmacéuticos más vendidos en 2021, según el sitio web Drug Discovery Trends gestionado por Drug Discovery and Development. Los costes mensuales de cada agente se extrajeron de la base de datos Micromedex RED BOOK.

Se realizaron búsquedas en el prospecto de la FDA, y en algunos casos en PubMed, sobre cada fármaco e indicación identificados (identificándolos con el número de registro del ensayo) con el objetivo de obtener información sobre los ensayos que se utilizaron para tramitar su registro. La información extraída para cada fármaco incluyó: el nombre del fármaco aprobado, el objetivo del fármaco, el coste del fármaco, el número de comprimidos por frasco, las concentraciones disponibles, la indicación, el nombre del ensayo, el número de pacientes expuestos al fármaco experimental, el número de reducciones de

la dosis, la duración media del tratamiento, el porcentaje de pacientes a los que se redujo la dosis y el porcentaje a los que se interrumpió la dosis. Todas las variables incluidas en los cálculos se obtuvieron del prospecto o de la publicación original del ensayo.

Resultados y medidas principales. El coste de las pérdidas de fármacos anticancerosos orales seleccionados a causa de la reducción o interrupción de la dosis, y el porcentaje de pérdidas en comparación con el coste total del tratamiento.

Resultados. Tras eliminar los fármacos duplicados, se incluyeron 22 medicamentos antineoplásicos orales en el estudio. Dado que algunos fármacos tenían más de una indicación, se analizaron los datos de 35 ensayos clínicos. Ocho de los medicamentos (que cubrían nueve indicaciones) tenían concentraciones de comprimidos divisibles para cada nivel de reducción de dosis; por tanto, se asumió que el coste de la reducción de la dosis de estos comprimidos era cero. Dos medicamentos no permitían la reducción de dosis. El coste medio de las pérdidas por reducción e interrupción de la dosis fue de US\$1.750 (rango, US\$43-27.200), con un coste medio de US\$4.290 dólares (DE, US\$5.720) por paciente. La mediana del porcentaje de pérdidas del coste total del tratamiento fue del 1,04% (intervalo, 0,04%-10,80%), con una media del 1,78% (DE, 2,21%).

Conclusiones y relevancia. Esta evaluación económica halló que, debido tanto al elevado coste por comprimido como a la limitada disponibilidad de dosis, el coste medio del desperdicio asociado a la reducción o interrupción de la dosis fue de US\$4.290 por paciente. Estos resultados sugieren que, para reducir la carga económica de los pacientes con cáncer, los organismos reguladores deberían imponer la disponibilidad de dosis que limiten el desperdicio de comprimidos durante la modificación de la dosis, o recomendar que los fabricantes de fármacos concedan créditos por los comprimidos no utilizados.

Conciliación de la medicación en el alta desde la unidad de cuidados intensivos a la planta de hospitalización

Martínez Praded A, Albiñana Pérez MS, Fernández Oliveira C et al,

Farmacia Hospitalaria 2023; 47 (3): t121-t126

<https://www.revistafarmaciahospitalaria.es/es-pdf-S1130634323000491> (de libre acceso)

Objetivos: el objetivo de este estudio fue determinar si la transición del alta de la unidad de cuidados intensivos a la planta de hospitalización conlleva un alto riesgo de errores de

conciliación. Se definió como objetivo principal del estudio describir y cuantificar las discrepancias y los errores de conciliación. Los objetivos secundarios incluyeron clasificar los

errores de conciliación por tipo, grupo terapéutico de los medicamentos implicados y la gravedad potencial.

Métodos: se llevó a cabo un estudio observacional retrospectivo de los pacientes dados de alta de la unidad de cuidados intensivos a la planta de hospitalización. Antes de que un paciente fuese dado de alta desde la unidad de cuidados intensivos, sus últimas prescripciones fueron comparadas con el listado de medicación propuesto en la planta de hospitalización. Las discrepancias entre ambos listados fueron clasificadas como discrepancias justificadas o errores de conciliación. Los errores de conciliación fueron clasificados por tipo de error, por gravedad potencial y por grupo terapéutico.

Resultados: fueron conciliados 452 pacientes. Se encontró al menos una discrepancia en un 34,29% (155/452), y presentaba al

menos un error de conciliación 18,14% (82/452). Los errores de conciliación más frecuentes fueron diferente dosis o vía de administración (31,79% [48/151]) y errores de omisión (31,79% [48/151]). Un 19,20% (29/151) involucraba a medicamentos de alto riesgo.

Conclusiones: el alta desde la unidad de cuidados intensivos a la planta de hospitalización convencional es una transición asistencial que presenta alto riesgo de errores de conciliación. Los errores de conciliación ocurren con frecuencia, en ocasiones involucran a medicamentos de alto riesgo, su potencial gravedad puede requerir una monitorización adicional o producir daño temporal, y en algunos casos, más de un error de conciliación puede tener lugar. La conciliación de medicamentos por un farmacéutico puede reducir los errores de conciliación.

Argentina. Las farmacias deberán vender medicamentos con los descuentos del IPS

Página 12, 19 de agosto de 2023

<https://www.pagina12.com.ar/580339-las-farmacias-deberan-vender-medicamentos-con-los-descuentos>

La decisión se tomó tras la presentación de un recurso de amparo de la obra social provincial. Por otro lado, hubo acuerdo y se restableció la venta a afiliados PAMI.

La jueza de la Cámara de Apelaciones Civil y Comercial, Sala IV del Poder Judicial de la provincia, Guadalupe Valdez Ortiz, hizo lugar al recurso de amparo presentado por el Instituto Provincial de la Salud de Salta (IPS) y ordenó a las farmacias restablecer la venta de medicamentos con los descuentos que corresponden a las personas afiliadas a la obra social provincial.

Así lo informó el IPS pasado el mediodía de ayer. "La Justicia resolvió ordenar a la Cámara de Propietarios de Farmacias de Salta, al Colegio de Farmacéuticos de la Provincia de Salta y a sus farmacias asociadas el inmediato restablecimiento de la dispensa de medicamentos a los afiliados del Instituto Provincial de Salud de Salta, conforme los convenios vigentes, en las mismas condiciones en las que lo venían haciendo antes del corte de servicios, bajo apercibimiento de desobediencia judicial en caso de incumplimiento", informó la obra social.

Las entidades que concentran a farmacéuticos ayer se indicó que se había comunicado a sus adherentes la novedad de la orden judicial, "respetando en todo la medida".

Sin embargo, se advirtió que "independientemente de esta reanudación en los servicios mencionados, seguiremos insistiendo en los pedidos realizados oportunamente y (que son) vitales para todas nuestras farmacias". De hecho, algunos referentes mostraron su malestar e indicaron que evaluaban los pasos a seguir con sus abogados.

Las farmacias salteñas habían decidido dejar de vender medicamentos con los descuentos respectivos a esta obra social y al PAMI. La principal razón fue la devaluación anunciada a principios de esta semana que, según indicaron, les restó rentabilidad y puso en riesgo las fuentes laborales de los comercios. En los dos días que duró la medida, el IPS estableció un sistema de reintegro a quienes compraron los medicamentos sin los descuentos, además de gestionar las compras a través de su propia farmacia.

Acuerdo con el PAMI

Las entidades locales también habían decidido dejar sin atención a afiliados y afiliadas del PAMI desde el jueves último. Pero la situación volvió a la normalidad ayer, tras un acuerdo al que llegaron con representantes de la obra social nacional.

La presidenta de la Cámara de Farmacias, Susana Carrasco, indicó en Radio Nacional, que cerca de la medianoche del jueves último se arribó a un acuerdo con la obra social de jubilados y pensionados. Dijo que se estableció una recomposición de 15 puntos sobre el incremento del 22 por ciento de los medicamentos que acompañó la devaluación anunciada a principios de semana. Y es que hasta ahora, afirmó, los precios de los medicamentos estaban sin actualizar.

Respecto de la situación de con el IPS sostuvo se le pide que se acorten los tiempos de pago de las ventas, reconociendo el 70 por ciento a los 15 días y finalizando el pago total a los 30 días. Desde el sector afirman, además, que se debe revisar la bonificación del 10 por ciento que dan las farmacias a la obra social provincial, bajándola a un piso de 5 por ciento.

Chile. Corte de Santiago condena a farmacia por infracción a Ley del Consumidor.

Diario Constitucional.cl 11 de septiembre de 2023

<https://www.diarioconstitucional.cl/2023/09/11/corte-de-santiago-condena-a-farmacia-por-infraccion-a-ley-del-consumidor/>

La Séptima Sala del tribunal de alzada consideró que no operó la excepción de cosa juzgada respecto de sentencia del Tribunal de Defensa de la Libre Competencia.

La Corte de Apelaciones de Santiago condenó a Farmacias Ahumada a pagar indemnización por infracción a la Ley del Consumidor en el denominado caso colusión de las farmacias.

El señalado fallo condenatorio, no aplicó una multa a FASA por el hecho que ésta pagó la suma de 1.350 Unidades Tributarias Anuales tras alcanzar un acuerdo de conciliación con la Fiscalía Nacional Económica, convenio que luego fue ratificado por el Tribunal de Defensa de la Libre Competencia.

Sin embargo, dice el fallo, aquella sentencia respecto de FASA sí produce cosa juzgada en lo que respecta a su participación en la colusión, por así constatarlo expresamente el fallo, y porque la circunstancia de haber celebrado una conciliación, no la hizo perder la calidad de parte del juicio, y por consiguiente lo decidido allí le resulta plenamente vinculante, no advirtiéndose infracción alguna al efecto relativo de las resoluciones judiciales que consagra el artículo 3° del Código Civil, de modo que la alegación de falta de legitimación pasiva de esta parte no podrá prosperar.

Agrega que, FASA no desconoce que, conforme a la ley, el Director del Servicio Nacional del Consumidor, posee naturalmente las atribuciones para enderezar una demanda de la índole que tiene aquella que da origen a este proceso, sin embargo, advierte que por el hecho de haberlas delegado previamente en otro funcionario, las habría perdido de manera sobreviniente, y antes de ejercer la acción sub-lite, no las habría recuperado mediante una previa revocación expresa.

La sentencia considera que, cualquier defecto que pudiera producirse en la forma que una autoridad pública reasume el ejercicio de una facultad legal que hubiere delegado, en ningún caso podría derivar en la nulidad de dicho acto por infracción a lo dispuesto en los artículos 6° y 7° de la Constitución Política de la República, pues dicha delegación no produjo el efecto de reducir las atribuciones que la ley le otorgó, y por consiguiente, cuando

vuelve a obrar directamente, lo hace válidamente dentro de su esfera de competencias.

Asimismo, añade la resolución, es evidente que una nulidad como la pretendida, no puede ser conocida o resuelta por el mismo tribunal que conoce del juicio, pues de llegar a ser nula la demanda, también lo sería la sentencia que así lo declare, por lo que debió haberse impetrado en un juicio separado, por la vía de una acción, y no como una excepción o defensa.

El fallo concluye que, respecto de la excepción de pago, no resulta procedente acogerla, porque no ha existido un debate o discusión acerca de la individualización de cada una de las personas beneficiarias de la indemnización, y los pagos efectuados en el marco del Plan de Compensación implementado entre los meses de abril y septiembre de 2009, donde se habría compensado a algunos los consumidores afectados que solicitaron dicha reparación, no comprende a todo el universo de perjudicados, todo lo cual es sin perjuicio de lo que se decidirá sobre la eventual imputación.

Cabe señalar que en sentencia de primera instancia se condenó a Farmacias Salcobrand y Farmacias Cruz Verde por los mismos hechos. Sin embargo, llegaron a avenimientos por lo que la Corte de Santiago no emitió pronunciamiento respecto de ellas.

Vea sentencia [Corte de Santiago Rol N°5.740-2021](https://www.diarioconstitucional.cl/wp-content/uploads/2023/09/SERNACCONFARMACIASCORTE-5.740-2021.pdf) (<https://www.diarioconstitucional.cl/wp-content/uploads/2023/09/SERNACCONFARMACIASCORTE-5.740-2021.pdf>) y [primera instancia Rol C-1940-2013](https://www.diarioconstitucional.cl/wp-content/uploads/2023/09/SERNACCONFARMACIASPRIMERAC-1940-2013.pdf) (<https://www.diarioconstitucional.cl/wp-content/uploads/2023/09/SERNACCONFARMACIASPRIMERAC-1940-2013.pdf>)

España. El 60% de los españoles acude primero a la farmacia en busca de consejo antes de ir al médico

El Economista, 25 de septiembre de 2023

<https://www.eleconomista.es/salud/noticias/12460366/09/23/el-60-de-los-espanoles-acude-primero-a-la-farmacia-en-busca-de-consejo-antes-de-ir-al-medico.html>

A día de hoy, España cuenta con alrededor de 22.261 farmacias. De hecho, la capilaridad de la red de boticas es tan grande que en multitud de pueblos son la única referencia del Sistema Nacional de Salud. De hecho, el 60% de los españoles afirman acudir primero a la botica en búsqueda de consejo antes de ir al médico, según datos del VI barómetro de autocuidado de Pic Solution.

Nueve de cada diez españoles va a las farmacias de manera habitual. Es más, la mitad lo hace hasta dos veces al mes, según el estudio. Además, corre en la sociedad el dicho de que son las personas mayores quienes frecuentan estos lugares, sin embargo es todo lo contrario: los jóvenes acuden en mayor medida a las boticas.

Tal y como indica el estudio, el 12% de las personas de entre 18 y 24 años acude entre una y tres veces a la semana a las farmacias; y el 30% lo hace un par de veces. Mientras, el 42% de los adultos de entre 55 y 65 años afirman asistir una vez al mes, siendo tan solo un 4% los que exponen ir entre una tres veces a la semana.

Si se analiza por comunidades autónomas, los ciudadanos de Murcia obtienen la medalla de oro respecto al mayor número de veces que acuden a una botica. El 14% indica que realiza entre una y tres visitas por semana a la farmacia. En segunda posición se encuentra Canarias (el 13% de su población acude a estos establecimientos el mismo número de veces mencionado) y en tercera posición con un 11%, los extremeños.

En la otra cara de la moneda, los riojanos son quienes visitan en menor medida estos establecimientos. Y es que, solo el 25% confiesa visitar la farmacia menos de una vez al mes. Le sigue, con un 20% Castilla y León y Navarra con un 19%.

Por otro lado, el estudio afirma que la farmacia y parafarmacia física se mantiene como el lugar donde comprar productos de autocuidado. Además, recalca que la relación de los españoles con la farmacia está basada en la confianza ya que el 80% de los encuestados aseguran tener una farmacia "de cabecera", de confianza, prefiriendo asistir de forma presencial para realizar sus compras. Únicamente un 1% de los españoles afirma que prefiere comprar "online".

EE UU. **Una breve mirada a los debates actuales sobre los gestores de beneficios de farmacia**

(A brief look at current debates about pharmacy benefit managers)

Matthew Fiedler, Loren Adler, Richard G. Frank

Brookings, 7 de septiembre de 2023

<https://www.brookings.edu/articles/a-brief-look-at-current-debates-about-pharmacy-benefit-managers/>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2023; 26 (4)*

Tags: PMB, costo de los medicamentos, gasto de bolsillo en medicamentos, estrategias para reducir el precio de los medicamentos

Los gestores de prestaciones farmacéuticas (PBM, por sus siglas en inglés) son entidades que administran las prestaciones de los seguros de medicamentos recetados. Sus funciones principales son negociar los precios con los fabricantes de medicamentos y las farmacias, establecer formularios de medicamentos y redes de farmacias, y tramitar las solicitudes de reembolso de medicamentos. En este momento, los PBM son objeto de considerable atención y de críticas por parte de los legisladores.

Múltiples comités del Congreso han presentado legislación relacionada con los PBM, y es probable que en los próximos meses se haga un esfuerzo para conciliar estos proyectos de ley.

Este análisis ofrece una breve visión general del papel de los PBM en el mercado de los medicamentos de venta con receta y los principales debates que se están dando en torno a los PBM. Un mensaje general es que, aunque hay problemas en el mercado de los servicios de los PBM, es probable su impacto sobre la asequibilidad general de los medicamentos recetados sea modesto.

Consecuentemente, aunque algunas de las reformas a los PBM que se están considerando actualmente merecen la pena, lograr grandes reducciones en los costes de los medicamentos de venta con receta requerirá estrategias que vayan más allá de los PBM per se. En particular:

1. Gran parte del debate reciente relacionado con los PBM se ha centrado en la proporción de los reembolsos que los fabricantes de medicamentos pagan a los PBM que los PBM retienen, y en las cantidades más reducidas que ellos pagan a las farmacias, lo que se conoce como “spread pricing”. Sin embargo, es poco probable que restringir estas prácticas específicas, como harían algunos de los proyectos de ley que se están estudiando actualmente en el Congreso ahorre mucho dinero a los pagadores, ya que los PBM probablemente podrían extraer ingresos de los pagadores de otras maneras. Incluso podría ser contraproducente, pues debilita los incentivos que tienen los PBM para negociar agresivamente los precios.

2. El mercado de los servicios de gestión de medicamentos (PBM) está muy concentrado, hay tres empresas que controlan el 79% del mercado, lo que casi con toda seguridad ofrece a los PBM un gran poder de mercado que pueden utilizar para obtener beneficios excesivos. Una mayor competencia podría reducir estos beneficios, y las recientes propuestas de transparencia de los PBM pueden contribuir a ello, aunque sólo en un grado modesto. Sin embargo, incluso eliminando todos los beneficios de los PBM sólo se reduciría el gasto total relacionado con los medicamentos en varios puntos porcentuales. Lograr mayores reducciones del gasto probablemente requeriría otros cambios claves en el mercado, como modificar la protección de la propiedad intelectual de los medicamentos o cambiar la forma en que se regulan sus precios.

3. Compartir el costo de los medicamentos de venta con receta con los usuarios puede hacer que los pacientes dejen de consumir medicamentos que necesitan, y anula parcialmente la protección financiera que el seguro de enfermedad pretende proporcionar. Pero, contrariamente a lo que se suele argumentar, el hecho de que la participación en los gastos a menudo se calcule utilizando precios en el punto de venta que excluyen algunos descuentos negociados por los PBM (especialmente los reembolsos) puede no aumentar significativamente el gasto total para los pacientes, ya que los consumidores y los empleadores generalmente pueden elegir entre planes con diseños de participación en los gastos más y menos generosos. (Esta práctica sí erosiona las subvenciones federales a las primas disponibles en la Parte D de Medicare y en el mercado individual). Más bien, cuando los pacientes se enfrentan a una excesiva participación en los costes, la causa principal es probablemente un fallo más básico del mercado o de la regulación, como las dificultades de los consumidores para elegir planes de seguros y la selección adversa.

Abordar estos problemas más amplios es probable que requiera soluciones dirigidas a esos problemas más amplios -como regular directamente los copagos (monto del costo que corre a cargo del paciente) que pueden imponer los planes de seguro, subvencionar una cobertura más generosa o mejorar los sistemas de ajuste de riesgo- no soluciones específicas relacionadas con los reembolsos o los PBM.

Tratan de ocultar los errores que se cometen en las farmacias

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2023; 26 (4)

Tags: errores de dispensación, errores mortales de farmacéutico, informes sobre errores en las farmacias, personal de farmacia sobresaturado, secretismo en los errores de farmacia, cadenas de farmacia, explotación de personal en las farmacias

Melody Petersen publicó un ensayo en los Angeles Times sobre los errores que se comenten en las farmacias californianas, y como tratan de ocultarlos [1]. A continuación, un resumen de lo más importante

Se calcula que las farmacias de California cometen 5 millones de errores al año, según la Junta de Farmacia del estado. Los funcionarios de la Junta, que actúa como ente regulador, dicen que sólo pueden estimar el número de errores, porque las farmacias no están obligadas a informarlos.

La mayoría de los errores se produjeron en cadenas de farmacias como CVS y Walgreens, donde un farmacéutico puede surtir cientos de recetas durante un turno, mientras hace malabarismos con otras tareas como administrar vacunas, llamar a los consultorios médicos para confirmar las recetas y trabajar en el autoservicio.

Exempleados de estas cadenas de farmacia afirman que las políticas de gestión de las grandes cadenas han ocasionado que se cuente con poco personal, y que el personal tenga exceso de trabajo, afectando la calidad de la dispensación.

En una encuesta realizada en 2021 entre los farmacéuticos de California, el 91% de los que trabajaban en cadenas de farmacias afirmaron que la dotación de personal no era suficiente para proporcionar a los pacientes una atención adecuada.

Aunque la Junta de Farmacia de California requiere que las farmacias documenten los errores internamente, informen de ciertos errores a los pacientes y aprendan cómo evitar que vuelvan a ocurrir, según la encuesta, sólo el 62% de los farmacéuticos que trabajaban en cadenas de farmacia dijeron que los establecimientos estaban siguiendo esas reglas.

A veces esos errores tienen consecuencias mortales, por ejemplo, un paciente tomó prednisona durante 89 días por un error de dispensación, en realidad le habían recetado el antiácido Prilosec. Una paciente que estaba recibiendo tratamiento hormonal con anastrozol para el cáncer de mama siguió la recomendación del farmacéutico y estuvo tomando medio comprimido dos veces al día en lugar de las dos veces por semana que le había recetado el médico.

A veces los errores persisten cuando se surten nuevas recetas. Por ejemplo, un farmacéutico entregó una receta de 50 mgrs de Zoloft al paciente equivocado. Esa persona surtió esa receta tres veces, llegando a tomar el medicamento equivocado durante siete meses.

La Junta de Farmacia dice que investiga todas las denuncias por error que recibe. Si su investigación concluye que se han infringido las normas, la Junta puede emitir citaciones y multas,

y posiblemente retirar la licencia estatal al farmacéutico o a la farmacia.

Representantes de las compañías dijeron que se aseguran de que las farmacias cuenten con el personal adecuado. "También revisamos periódicamente el flujo de trabajo en nuestras farmacias para identificar formas de racionalizar y automatizar las tareas no orientadas al paciente, de modo que nuestros equipos de farmacia puedan dedicar más tiempo a atender a nuestros clientes".

Algunos errores han sido mortales. Más del 10% de las demandas por mala praxis contra farmacéuticos fueron por lesiones con resultado de muerte, según un informe de 2019 elaborado por dos aseguradoras. La principal causa de muerte fue por sobredosis (los pacientes recibieron dosis demasiado altas o instrucciones incorrectas, que multiplicaron la cantidad de medicamento que recibió el paciente).

Hasta 9.000 estadounidenses mueren cada año por errores de prescripción, según un estudio.

Las cadenas de farmacias dijeron a The Times que están utilizando la tecnología para dar a los farmacéuticos más tiempo para mantener seguros a los pacientes. Aunque algunos consideran que no todos esos procesos evitan que se puedan seguir cometiendo errores.

Rara vez el público se entera de los errores. El Estado no sólo no exige que se denuncien los errores, sino que las grandes empresas farmacéuticas suelen pedir a los consumidores que firmen acuerdos en los que se les exige que no lleven los litigios a los tribunales, sino a tribunales de arbitraje privados. Los pacientes suelen aceptar el arbitraje cuando se les pide que marquen una casilla para aceptar los términos y condiciones de la empresa al recoger una receta.

Para empezar a conocer la frecuencia de los errores, la Junta de Farmacia patrocinó un proyecto de ley que exigiría que las farmacias informaran de cada error, no públicamente, sino a un tercero ajeno al gobierno. El proyecto de ley también otorgaría al farmacéutico responsable del establecimiento la capacidad de aumentar el personal si cree que la carga de trabajo es demasiado pesada para mantener a los pacientes seguros.

Fuente Original

1. Melody Petersen. California pharmacies are making millions of mistakes. They're fighting to keep that secret. LA Times, 5 de septiembre de 2023 <https://www.latimes.com/business/story/2023-09-05/california-pharmacies-prescription-errors-cvs-walgreens>

México. AMLO anuncia inicio de operaciones de farmacia con "medicinas del mundo"

Arturo Rojas

El Economista, 23 de Agosto de 2023

<https://www.economista.com.mx/politica/AMLO-anuncia-inicio-de-operaciones-de-farmacia-con-medicinas-del-mundo-20230823-0053.html>

El presidente Andrés Manuel López Obrador señaló este miércoles que a partir de diciembre próximo comenzará a operar, en la Ciudad de México, la farmacia que contará con todos los medicamentos del mundo.

El presidente Andrés Manuel López Obrador señaló este miércoles que a partir de diciembre próximo comenzará a operar, en la Ciudad de México, la farmacia que contará con todos los medicamentos del mundo.

El mandatario explicó que en esta farmacia se almacenarán todos los medicamentos necesarios y se importarán de todos los países que sean necesarios, como la India, China, Francia o Corea, con el propósito de que no falte ningún insumo en los centros de salud y hospitales del territorio.

“En diciembre vamos a tener una farmacia, aquí en la Ciudad de México, estamos en eso, aparte del abasto que no falte, por si llegara a faltar una medicina, en ese almacén, en esa farmacia van a estar todos los medicamentos, todos los que hay en el mundo, van a estar ahí”, opinó AMLO.

Además, destacó que se contará con un sistema de abastecimiento para que si en un centro de salud, o un hospital, hace falta un medicamento, se realice una solicitud para que se le surta el insumo en un día.

El presidente también señaló que esta iniciativa es parte de los esfuerzos del Gobierno para eliminar la corrupción que previamente afectaba el suministro de medicinas en la nación. Hizo referencia a prácticas corruptas que involucraban a políticos y empresas intermediarias que lucraban con la compra de fármacos.

Por otro lado, informó que el abastecimiento de medicamentos en 16 o 18 estados ya se encuentra en el 95% de disponibilidad, aunque no mencionó de qué entidades se tratan.

También, enfatizó la relevancia de construir un sistema de salud universal que abarque a toda la población, haciendo hincapié en que alrededor de 70 millones de personas en México carecen de Seguridad Social. El jefe del Ejecutivo subrayó su compromiso de proporcionar atención médica de calidad, equipos adecuados en centros de salud y hospitales, médicos generales y especialistas, y medicamentos gratuitos para todos los ciudadanos, por lo que destacó la decisión de Zoé Robledo de permanecer al frente del Instituto Mexicano del Seguro Social.

“Lo que estamos construyendo es para que se garantice a todos, de manera universal, el derecho a la salud. Esto es que estén bien los centros de salud; los hospitales, que tengan equipos, que tengan médicos generales, que tengan especialistas, que se puedan hacer estudios, análisis, intervenciones quirúrgicas, que no faltan los medicamentos y que todo sea gratuito. Y ese es mi compromiso, pero sí te iba a Zoé. Se iba a quedar con el problema de quién lo iba a sustituir”, dijo López Obrador.

El primer mandatario dio a conocer que para el último mes de este 2023, entre 23 y 24 estados de la República contarán con el sistema completo.

República Dominicana. **Gobierno ha destinado más de RD\$106 millones para expansión red de Farmacias del Pueblo**

El Dinero, 21 de agosto de 2023

<https://eldinero.com.do/243174/gobierno-ha-destinado-mas-de-rd106-millones-para-expansion-red-de-farmacias-del-pueblo/>

La inversión destinada para la expansión de la red de Farmacias del Pueblo ha sido de más de RD\$106 millones

El Gobierno a través del Programa de Medicamentos Esenciales y Central de Apoyo Logístico (Promese/Cal), ha inaugurado 82 Farmacias del Pueblo en los últimos tres años, con las que ha impactado de manera positiva a más de un millón de personas de distintas comunidades del país.

La inversión destinada para la expansión de la red de Farmacias del Pueblo ha sido de RD\$106 millones 115 mil 850 con 91 centavos.

Así lo informó el director general de la institución, Adolfo Pérez, al dejar en funcionamiento, este viernes, dos nuevos establecimientos en la provincia Santiago.

Una de las nuevas farmacias está ubicada en la zona franca del municipio Tamboril- La Aurora, la que además de beneficiar a los empleados de dicho parque industrial, impactará positivamente a unos 7,000 habitantes de los sectores Guazumal, Pontezuela, El Jobo, La Vena, Callejón de los Sordos y Callejón sin Fondo.

La otra farmacia fue puesta en funcionamiento en el Centro de primer nivel de Atención del Barrio Obrero en Santiago Oeste, y cubrirá las demandas de medicamentos esenciales de los sectores Zamarrilla, Calle Libertad, Mamá Tingó, Máximo Gómez y Barrio Lindo cuya población estimada es de 3,600 habitantes.

Adolfo Pérez destacó que ha sido una iniciativa del presidente de La República, Luis Abinader, no solo la expansión sino la mejora continua de los servicios que se dispensan desde las Farmacias del Pueblo, cuya red computa unas 625 instalaciones en todo el territorio nacional, a través de las cuales más de 4.5 millones de personas mensualmente son beneficiadas con el acceso a medicamentos e insumos médicos sanitarios de calidad y bajo costo.

“Los precios de venta al público se han mantenido sin variación, a niveles razonables, protegiendo así el gasto del bolsillo de los ciudadanos, generando un ahorro en sus tratamientos de entre un 60% y un 96.34% comparado con el precio más bajo del sector privado”, indicó.

“Muchas de las farmacias que hemos inaugurado están localizadas en regiones distantes cuyos moradores tenían que trasladarse a grandes distancias para adquirir los medicamentos, lo que dificultaba el acceso equitativo a los beneficios en materia de salud que otorga el Estado a la ciudadanía”, dijo Pérez.

En el acto de inauguración estuvieron presentes los subdirectores de Promese/Cal: Andrea Difó, Luis Lizardo y Carlos Padilla; el director de Farmacia del Pueblo, Frank Herrera; representantes del sector salud y varios líderes comunitarios. La bendición de las obras estuvo a cargo del diácono Felix Estrella.

Utilización

Reduciendo el impacto ambiental adverso de la prescripción

Therapeutics Initiative 2023:143

<https://www.ti.ubc.ca/es/2023/08/14/143-reduciendo-el-impacto-ambiental-adverso-de-la-prescripcion/>

Caso clínico: *Un niño con necesidades de salud complejas toma múltiples medicamentos en blísters y usa varios inhaladores. Un día, en su consulta o en su farmacia, le pregunta: “¿Qué sucede con todos estos medicamentos después de que me los tome o los respire?” Su padre, inicialmente desconcertado, también se interesa en conocer su respuesta. ¿Qué les dirá?*

Puede que los médicos y farmacéuticos no valoren el impacto ambiental adverso que se produce cuando recetan o dispensan medicamentos. Sin embargo, la crisis climática actual hace que sea esencial considerar las consecuencias de todo lo que hacemos y la formación que ofrecemos en el cuidado de la salud [1]. La estimación de los beneficios y daños al tomar la decisión de recomendar un tratamiento farmacológico ahora debe incluir la consideración de los daños ambientales de esa decisión.

En Canadá, el 4,6% de las emisiones totales de gases de efecto invernadero (GEI) son atribuibles a nuestro sistema de atención médica. De ello, una cuarta parte (1,2% de los GEI) se deriva de los medicamentos [2]. En el Reino Unido, los medicamentos utilizados en atención primaria son responsables de aproximadamente la mitad de las emisiones de GEI y, alrededor del 13%, proviene de los inhaladores presurizados de dosis medida (pMDI) [3].

Los desechos de la fabricación farmacéutica, medicamentos excretados por personas y animales, así como la eliminación de medicamentos, han contaminado las aguas de comunidades remotas de los pobladores nativos de Canadá [5] e incluso también los mares antárticos [6,7]. Los efectos ecológicos de esta contaminación farmacéutica están documentados en ríos, especies acuáticas y cadenas alimentarias [8].

El envasado a menudo constituye gran parte de la huella ecológica de un medicamento [4]. Podemos evitar las muestras promocionales envasadas en exceso, los envases de «adherencia» no esenciales y la dispensación frecuente. Recetar los nuevos fármacos para un periodo breve puede reducir el desperdicio de medicamentos que no se toleran o resultan ineficaces. Para las personas que toman dosis estables de medicamentos, se pueden fraccionar las pastillas de modo que se reduzcan los costes para el paciente y para la cadena de suministro [9]. El uso de tratamientos de acción prolongada (como dispositivos anticonceptivos intrauterinos) y formulaciones orales en lugar de parenterales reduce el impacto ecológico. Un análisis de los tratamientos para la diabetes realizado en el Reino Unido sugiere que, durante 30 años, el uso exclusivo de fármacos orales ahorraría un 20% de las emisiones de CO₂ en comparación con la adición de insulina durante el mismo período [10].

¿Cómo pueden responder los médicos éticos y responsables a la evidencia actualizada y a las advertencias urgentes del Panel Intergubernamental sobre el Cambio Climático de 2023 en relación al tremendo impacto global de los GEI de origen humano y del resto de contaminación ambiental generada por nuestro trabajo diario?

Mitigue el impacto climático mediante una prescripción conservadora y la desprescripción

El informe publicado en *The Lancet* en 2019 elaborado por su “Comisión sobre dietas saludables de sistemas alimentarios sostenibles”, recomendó evolucionar hacia un mayor consumo de dietas ricas en verduras como una acción clave para abordar el cambio climático y mejorar la salud [11]. Para lograr un sistema sostenible, es importante considerar no solo el tratamiento sino la prevención, abordando los determinantes sociales y ambientales de la salud [12]. Como alternativas a la dependencia de los productos farmacéuticos, existe evidencia de múltiples beneficios para la salud y el medio ambiente a corto y largo plazo al prescribir las salidas a la naturaleza («recetas verdes») [13,14] el ejercicio y transporte activo [15, 16], y prescripciones sociales [17, 18].

Un informe publicado en *The Lancet* en 2015 concluyó que “hacer frente al cambio climático podría ser la mayor oportunidad de salud global del siglo XXI” [19]. La reducción del uso excesivo de medicamentos es coherente con este objetivo. El Director de Farmacia del Reino Unido estimó que al menos el 10% de todas las recetas en atención primaria “no tenían por qué haber sido prescritas” [20] y señaló que, alrededor del 5% de los 18.820 ingresos hospitalarios en Liverpool durante 2001-2002, fueron causados por reacciones adversas a medicamentos (RAM) [21]. Esa estimación se actualizó a fecha de noviembre de 2019 resultando un 16,5% de las más de 1.000 hospitalizaciones en Liverpool como consecuencia de una RAM [22].

Un objetivo relativamente fácil y poco polémico para la desprescripción es la reducción del uso excesivo de inhibidores de la bomba de protones (IBP) [23]. Las estimaciones del uso excesivo de IBP oscilan entre el 40% y el 65%, y los IBP pueden causar daños graves pero evitables en las personas mayores [24]. Otro objetivo es el uso excesivo de antibióticos. La resistencia a los antimicrobianos se considera una emergencia de salud mundial [25]. Sin embargo, en los Estados Unidos, al menos el 30% de los antibióticos utilizados en pacientes ambulatorios se recetan sin una indicación adecuada [26]. Se ha demostrado que un enfoque de «esperar y ver», usando prescripciones diferidas o una reevaluación cuando sea necesario, es una estrategia segura para algunas enfermedades como la otitis media aguda y las infecciones virales comunes [27,28].

Elegir inteligentemente en vez de sobrediagnosticar

Ciertos factores estructurales complejos y las dinámicas individuales de prescriptor/paciente pueden llevar a los médicos hacia el sobrediagnóstico y el sobretratamiento, sin un beneficio real para los pacientes y con un incremento del riesgo de daños potenciales [29]. El reconocimiento de las causas de la prescripción excesiva ayuda a evitar su influencia [30]. Por ejemplo, una cuarta parte de los habitantes de residencias de ancianos en British Columbia siguen recibiendo antipsicóticos a pesar de no contar con un diagnóstico de psicosis [31]. La toma

de conciencia sobre los factores estructurales que llevan a esta situación hace posible la reducción del uso de antipsicóticos a través de programas coordinados de mejora de la calidad [32]. [Choosing Wisely Canada](#) y otras organizaciones como [Canadian Deprescribing Network](#) ofrecen recursos para ayudar a pacientes y prescriptores a reducir el uso excesivo. La prescripción conservadora puede disminuir la carga de trabajo clínico al reducir la necesidad de monitorización, las visitas para valorar la continuación del tratamiento y las complicaciones, todo lo cual también tiene impacto ambiental.

La educación y la participación del paciente son parte integral de las soluciones

Por lo general, las personas toman solo la mitad de las dosis prescritas de medicamentos [33]. Podemos suponer que esto tiene relación con el coste económico, malentendidos o efectos adversos de los medicamentos. También hay algunos pacientes que simplemente prefieren no tomar el medicamento y es posible que no se lo digan a sus médicos [34, 35]. Estos fallos en la comunicación son una causa importante de desperdicio de medicamentos que se puede evitar preguntando a los pacientes “¿Qué es lo que le importa a usted?” [36] y respetando las preferencias del paciente, especialmente en enfermedades graves o cerca del final de la vida [37]. También se pueden mejorar los resultados y la adherencia mediante la capacitación de los pacientes a través de información y herramientas para participar activamente en la elección de medicamentos [38,39].

Se han realizado estudios en varios países que muestran que una gran mayoría de los pacientes está de acuerdo con la afirmación: “Si mi médico dijera que es posible, estaría dispuesto a suspender uno o más de mis medicamentos” [40]. Si los pacientes están **adecuadamente informados**, muchos de ellos optan por tomar menos, en lugar de más tratamientos [41].

La toma de decisiones clínicas compartida ayuda a informar a los pacientes sobre las opciones y permite que sus valores condicionen el tratamiento adecuado [42]. Los médicos y pacientes (y sus familias), generalmente sobreestiman los beneficios potenciales, pero subestiman los posibles daños de los medicamentos [43]. En lugar de aceptar los beneficios que se publicitan con frecuencia, sobre todo reducciones del riesgo relativo gracias a los medicamentos y otros tratamientos, podemos informar mejor a los pacientes explicando los beneficios del tratamiento en términos absolutos. Use la **reducción del riesgo absoluto** y el **número necesario a tratar** para ilustrar los beneficios potenciales, y el **aumento del riesgo absoluto** y el **número necesario para dañar** para alertar a los pacientes sobre los daños potenciales [44].

Almacenar o eliminar los medicamentos no utilizados

Las fechas de caducidad de los medicamentos se establecen con fines legales y de marketing, no de seguridad. Los medicamentos almacenados adecuadamente conservan la mayor parte de su eficacia durante muchos años más allá de su fecha de «caducidad» oficial. Solo se ha documentado que la tetraciclina tiene efectos adversos después de su fecha de caducidad [45]. Es fundamental que los pacientes comprendan la importancia de desechar correctamente los medicamentos en la farmacia, especialmente los inhaladores usados, pues ello puede reducir la contaminación ambiental. La organización [Health Products Stewardship Association](#) trabaja con las farmacias comunitarias

para garantizar que los productos farmacéuticos se eliminen de la manera más respetuosa con el medio ambiente [46].

Pásese a los inhaladores de polvo seco

La forma más fácil y de mayor impacto para reducir los GEI en atención primaria es evaluar la necesidad y la técnica del inhalador, además de cambiar los inhaladores presurizados de dosis medida (pMDI) a inhaladores de polvo seco (IPS) [47, 48]. Un ensayo aleatorio realizado en el Reino Unido sobre 2.236 asmáticos encontró que: “los pacientes que cambiaron de una terapia de mantenimiento basada en pMDI a una basada en IPS redujeron a más de la mitad la huella de carbono de su inhalador sin pérdida del control del asma” [49]. El Instituto Nacional para la Excelencia en Salud y Atención del Reino Unido (UK National Institute for Health and Care Excellence) [50] y la Sociedad Torácica Británica (British Thoracic Society) [51] recomiendan cambiar a DPI.

Los propelentes de hidrofluorocarbono en los pMDI son entre 370 y 3.300 veces más potentes como GEI que el CO₂ [51]. El impacto de 100 inhalaciones de un pMDI promedio equivale a aproximadamente 300 km de un viaje medio en automóvil [47]. En Suecia, los IPS representan el 87% del uso de inhaladores [52], porcentaje mucho más alto que en British Columbia [53]. Un informe publicado en 2023 en el *British Columbia Medical Journal* estima que la sustitución de pMDI por IPS podría reducir los GEI del inhalador en un 78%, evitando hasta 6.600 toneladas de emisiones de CO₂ solo en la región de Fraser Health [53]. El informe enumera las **razones clínicas por las que los IPS serían preferibles en la mayoría de los pacientes**, muestra que los precios BC de los DPI son similares a los pMDI y proporciona un gráfico que clasifica los inhaladores según su impacto climático. Para obtener una versión interactiva con precios y coberturas de PharmaCare, consulte: www.bcinalhalers.ca

Conclusiones

- Elija los tratamientos de menor impacto ambiental o medidas no farmacológicas cuando sea posible.
- Revise los medicamentos con regularidad y suspenda los tratamientos cuando proceda.
- Minimice el desperdicio de envases y medicamentos, y eduque a los pacientes sobre cómo desecharlos correctamente.
- Cambie de los inhaladores presurizados de dosis medida a los inhaladores de polvo seco.

Bibliografía

1. Intergovernmental Panel on Climate Change (IPCC). *Synthesis Report for the Sixth Assessment Report*. IPCC 58th Session. Interlaken; March 2023; <https://www.ipcc.ch/report/sixth-assessment-report-cycle/>
2. Eckelman MJ, Sherman JD, MacNeill AJ. *Life cycle environmental emissions and health damages from the Canadian healthcare system: an economic-environmental-epidemiological analysis*. PLoS Medicine / Public library of Science 2018; 15(7):e1002623. DOI: [10.1371/journal.pmed.1002623](https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002623)
3. Tennison I, Roschnik S, Ashby B, et al. *Health care's response to climate change: a carbon footprint assessment of the NHS in England*. The Lancet Planetary Health. 2021; 5(2):e84-e92. DOI: [10.1016/S2542-5196\(20\)30271-0](https://doi.org/10.1016/S2542-5196(20)30271-0)

4. McAlister S, Ou Y, Neff E, et al. *The Environmental footprint of morphine: a life cycle assessment from opium poppy farming to the packaged drug*. *BMJ Open* 2016; 6(10):e013302. DOI: [10.1136/bmjopen-2016-013302](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-013302)
5. Qadar Z, Thane G, Haworth-Brockman M. *A call to action: an evidence review on pharmaceutical disposal in the context of antimicrobial resistance in Canada*. National Collaborating Centre for Infectious Disease 2021; Project number 569. <https://policycommons.net/artifacts/2136390/a-call-to-action/2891688/>
6. González-Alonso S, Merino LM, Esteban S, et al. *Occurrence of pharmaceutical, recreational and psychotropic drug residues in surface water on the northern Antarctic Peninsula region*. *Environmental Pollution* 2017; 229:241-54. DOI: [10.1016/j.envpol.2017.05.060](https://doi.org/10.1016/j.envpol.2017.05.060)
7. Perfetti-Bolaño A, Muñoz K, Kolok AS, et al. *Analysis of the contribution of locally derived wastewater to the occurrence of Pharmaceuticals and Personal Care Products in Antarctic coastal waters*. *Science of the Total Environment* 2022; 851(Pt 1):158116. DOI: [10.1016/j.scitotenv.2022.158116](https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2022.158116)
8. Wilkinson JL, Boxall ABA, Kolpin DW, et al. *Pharmaceutical pollution of the world's rivers*. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2022; 119(8):e2113947119. DOI: [10.1073/pnas.2113947119](https://doi.org/10.1073/pnas.2113947119)
9. Therapeutics Initiative. *Pill splitting: Making the most of meds in a time of need*. *Therapeutics Letter (Special Edition)*, March 2020; <https://ti.ubc.ca/special-edition>
10. Marsh K, Ganz M, Nørtoft E, et al. *Incorporating environmental outcomes into a health economic model*. *International Journal of Technology Assessment in Health Care* 2016; 32(6):400-406. DOI: [10.1017/S0266462316000581](https://doi.org/10.1017/S0266462316000581)
11. Willett W, Rockström J, Loken B, et al. *Food in the Anthropocene: the EAT–Lancet Commission on healthy diets from sustainable food systems*. *Lancet* 2019; 393(10170):447-492. DOI: [10.1016/S0140-6736\(18\)31788-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31788-4)
12. Strang R, Kendall P, Corriveau A. *Reviving a national prevention agenda is key to sustainability of health care in Canada*. *Canadian Medical Association Journal* 2017; 189(40):E1250-E1251. DOI: [10.1503/cmaj.170694](https://doi.org/10.1503/cmaj.170694)
13. Twohig-Bennett C, Jones A. *The health benefits of the great outdoors: A systematic review and meta-analysis of greenspace exposure and health outcomes*. *Environmental Research* 2018; 166:628-637. DOI: [10.1016/j.envres.2018.06.030](https://doi.org/10.1016/j.envres.2018.06.030)
14. Mackay CML, Schmitt MT. *Do people who feel connected to nature do more to protect it? A meta-analysis*. *Journal of Environmental Psychology*. 2019; 65:101323. DOI: [10.1016/j.jenvp.2019.101323](https://doi.org/10.1016/j.jenvp.2019.101323)
15. Green S, Sakuls P, Levitt S. *Cycling for health. Improving health and mitigating the climate crisis*. *Can Fam Physician* 2021; 67(10):739-42. DOI: [10.46747/cfp.6710739](https://doi.org/10.46747/cfp.6710739)
16. Therapeutics Initiative. *Physical activity is medicine: Prescribe it*. *Therapeutics Letter* 137. May-June 2022; <https://www.ti.ubc.ca/letter137>
17. Buchman S, Woollard R, Meili R, Goel R. *Practising social accountability. From theory to action*. *Can Fam Physician* 2016; 62(1):15-18. PMID: [PMC4721832](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/264721832/)
18. Lin J, Lam E, Simms N, et al. *Environmentally sustainable opportunities for health systems. Primer Series. Social and Green Prescribing*. Canadian Institute for Social Prescribing CASCADES. 2023; https://view.publitas.com/5231e51e-4654-42c2-accd-b722e21f3093/social-prescribing_en/
19. Watts N, Adger WN, Agnolucci P, et al. *Health and climate change: policy responses to protect public health*. *The Lancet*. 2015; 386(10006):1861-1914. DOI: [10.1016/S0140-6736\(15\)60854-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60854-6)
20. Department of Health & Social Care. *Good for you, good for us, good for everybody*. 2021; https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1019475/good-for-you-good-for-us-good-for-everybody.pdf
21. Pirmohamed M, James S, Meaken S, et al. *Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18,820 patients*. *BMJ* 2004; 329:15-9. DOI: [10.1136/bmj.329.7456.15](https://doi.org/10.1136/bmj.329.7456.15)
22. Osanlou R, Walker L, Hughes DA, et al. *Adverse drug reactions, multimorbidity and polypharmacy: a prospective analysis of 1 month of medical admissions*. *BMJ Open* 2022; 12(7):e055551. DOI: [10.1136/bmjopen-2021-055551](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-055551)
23. Farrell B, Pottie K, Thompson W, et al. *Deprescribing proton pump inhibitors. Evidence-based clinical practice guideline*. *Can Fam Physician* 2017; 63(5):354-64. PMID: [PMC5429051](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28429051/)
24. Therapeutics Initiative. *Deprescribing Proton Pump Inhibitors*. *Therapeutics Letter* 111. 2018; <https://www.ti.ubc.ca/letter111>
25. World Health Organization. *Antimicrobial resistance Key facts 2021*. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>
26. Zetts RM, Stoesz A, Garcia AM, et al. *Primary care physicians' attitudes and perceptions towards antibiotic resistance and outpatient antibiotic stewardship in the USA: a qualitative study*. *BMJ Open* 2020; 10(7):e034983. DOI: [10.1136/bmjopen-2019-034983](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-034983)
27. Keijzers G, Cullen L, Egerton-Warburton D, Fatovich DM. *Don't just do something, stand there! The value and art of deliberate clinical inertia*. *Emergency Medicine Australasia* 2018; 30(2):273-8. DOI: [10.1111/1742-6723.12922](https://doi.org/10.1111/1742-6723.12922)
28. Sisson RB. *Wait-and-see vs. standard prescriptions for AOM*. *American Family Physician* 2007; 75(2):250-1. <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2007/0115/p250a.html>
29. Singh H, Dickinson JA, Theriault G, et al. *Overdiagnosis: causes and consequences in primary health care*. *Can Fam Physician* 2018; 64(9): 654-659. PMID: [PMC6135119](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30135119/)
30. Therapeutics Initiative. *Reducing Polypharmacy: A Logical Approach*. *Therapeutics Letter* 90 June-July 2014; <https://www.ti.ubc.ca/letter90>
31. Canadian Institute for Health Information. *Potentially Inappropriate Use of Antipsychotics in Long-Term Care*. Your Health System. 2023; [https://yourhealthsystem.cihi.ca/hsp/inbrief?lang=en#/indicators/008/potentially-inappropriate-use-of-antipsychotics-in-long-term-care/:mapC1:mapLevel2:trend\(C1.C9001\)/](https://yourhealthsystem.cihi.ca/hsp/inbrief?lang=en#/indicators/008/potentially-inappropriate-use-of-antipsychotics-in-long-term-care/:mapC1:mapLevel2:trend(C1.C9001)/)
32. Reichert & Associates. *Call for Less Antipsychotics in Residential Care (CLeAR) Wave 2 Final Evaluation Report*. BC Patient Safety & Quality Council 2017; https://healthqualitybc.ca/wp-content/uploads/2017-CLeAR-Wave-2-Evaluation-Report-Aug-3-2017_FINAL.pdf
33. Nieuwlaet R, Wilczynski N, Navarro T, et al. *Interventions for enhancing medication adherence*. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014; Issue 11. Art. No.: CD000011. DOI: [10.1002/14651858.CD000011.pub4](https://doi.org/10.1002/14651858.CD000011.pub4)
34. Hamilton JE, Blanco E, Selek S, et al. *Patient and provider perspectives on medication non-adherence among patients with depression and/or diabetes in diverse community settings – a qualitative analysis*. *Patient Preference and Adherence* 2022; 16:1581-1594. DOI: [10.2147/PPA.S328785](https://doi.org/10.2147/PPA.S328785)
35. Rosenbaum L. *Beyond belief – how people feel about taking medications for heart disease*. *NEJM* 2015; 372(2):183-187. DOI: [10.1056/NEJMs1409015](https://doi.org/10.1056/NEJMs1409015)
36. Health Quality BC. *What Matters to You?* 2023; <https://healthqualitybc.ca/patient-community-voices/what-matters-to-you/>
37. You JJ, Dodek P, Lamontagne F, et al. *What really matters in end-of-life discussions? Perspectives of patients in hospital with serious illness and their families*. *Canadian Medical Association Journal* 2014; 186(18):E679-E687. DOI: [10.1503/cmaj.140673](https://doi.org/10.1503/cmaj.140673)
38. Street RL, Jr, Makoul G, Arora NK, Epstein RM. *How does communication heal? Pathways linking clinician-patient communication to health outcomes*. *Patient Education & Counseling* 2009; 74(3):295-301. DOI: [10.1016/j.pec.2008.11.015](https://doi.org/10.1016/j.pec.2008.11.015)
39. WHO. *WHO guideline on self-care interventions for health and well-being*. Geneva: World Health Organization;

- 2021; <https://www.aidsdatahub.org/sites/default/files/resource/who-guideline-self-care-interventions-health-and-well-being-2021.pdf>
40. Weir KR, Ailabouni NJ, Schneider CR, et al. *Consumer attitudes towards deprescribing: a systematic review and meta-analysis*. *Journals of Gerontology Series A-Biological Sciences & Medical Sciences* 2022; 77(5):1020-1034. DOI: [10.1093/geron/glab222](https://doi.org/10.1093/geron/glab222)
41. Mulley AG, Trimble C, Elwyn G. *Stop the silent misdiagnosis: patients' preferences matter*. *BMJ* 2012; 345:e6572. DOI: [10.1136/bmj.e6572](https://doi.org/10.1136/bmj.e6572)
42. Stacey D, Légaré F, Lewis K, et al. *Decision aids for people facing health treatment or screening decisions*. The Cochrane Database of Systematic Reviews. 2017; Issue 4. Art. No.: CD001431. DOI: [10.1002/14651858.CD001431.pub5](https://doi.org/10.1002/14651858.CD001431.pub5)
43. Krouss M, Croft L, Morgan DJ. *Physician understanding and ability to communicate harms and benefits of common medical treatments*. *JAMA Internal Medicine* 2016; 176(10):1565-1567. DOI: [10.1001/jamainternmed.2016.5027](https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2016.5027)
44. Therapeutics Initiative. *Evidence Based Drug Therapy: What Do the Numbers Mean?* Therapeutics Letter 15. Aug/Sep/Oct 1996; <https://www.ti.ubc.ca/letter15>
45. Iserson KV. *Should we use expired drugs when necessary?* *Journal of Emergency Medicine* 2021; 60(5):669-673. DOI: [10.1016/j.jemermed.2021.02.002](https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2021.02.002)
46. Health Products Stewardship Association. *Take back programs for unwanted medications*. [online resource] <https://healthsteward.ca/>
47. CASCADES. *Climate conscious inhaler prescribing*. CASCADES Resources 2023; <https://cascadescanada.ca/resources/inhalers/>
48. Stoyanova V, Culley C. *Climate-conscious inhaler prescribing: tackling climate change, one pen stroke at a time*. TI Best Evidence Webinar. November 16, 2022; <https://www.ti.ubc.ca/2022/11/16/best-evidence-webinar-climate-conscious-inhaler-prescribing/>
49. Woodcock A, Janson C, Rees J, et al. *Effects of switching from a metered dose inhaler to a dry powder inhaler on climate emissions and asthma control: post-hoc analysis*. *Thorax*. 2022; 77(12):1187-1192. DOI: [10.1136/thoraxjnl-2021-218088](https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2021-218088)
50. National Institute for Health and Care Excellence. *Asthma inhalers and climate change*. NICE Decision Aid 2022; <https://www.nice.org.uk/guidance/ng80/resources/inhalers-for-asthma-patient-decision-aid-pdf-6727144573>
51. British Thoracic Society. *Position Statement: The environment and lung health 2020*. <https://www.brit-thoracic.org.uk/document-library/governance-and-policy-documents/position-statements/environment-and-lung-health-position-statement-2020/>
52. Janson C, Henderson R, Löfdahl M, et al. *Carbon footprint impact of the choice of inhalers for asthma and COPD*. *Thorax* 2020; 75:82-84. DOI: [10.1136/thoraxjnl-2019-213744](https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2019-213744)
53. Liang KE, Yao JA, Hui P, Quantz D. *Climate impact of inhaler therapy in the Fraser Health region, 2016-2021*. *BCMj* 2023; 65(4): 122-127. https://bcmj.org/sites/default/files/BCMj_Vol65_No4_Climate-impact-of-inhaler-therapy.pdf

Hay que mejorar la evaluación regulatoria del riesgo que representan los productos farmacéuticos de uso humano para el medio ambiente: Cambios necesarios en la nueva legislación

(Improving the regulatory environmental risk assessment of human pharmaceuticals: Required changes in the new legislation)

Gildemeister D, Moermond CTA, Berg C, Bergstrom U et al.

Regul Toxicol Pharmacol. 2023;142:105437. doi: [10.1016/j.yrtph.2023.105437](https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2023.105437)

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37354938/>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Políticas* 2023; 26 (3)

Tags: contaminación farmacéutica, evitar la contaminación con fármacos, polución de la industria farmacéutica, cuidar el medio ambiente

Aspectos destacados

- La nueva ley farmacéutica de la Unión Europea debe obligar a proteger el medio ambiente.
- Hay que conectar la legislación farmacéutica y medioambiental.
- Debe mejorar la disponibilidad y transparencia de los datos.
- Hay que llenar los vacíos de datos recuperando el tiempo perdido.

Resumen

Una de las acciones emblemáticas de la Estrategia Farmacéutica para Europa es abordar los retos medioambientales asociados al uso de productos farmacéuticos. Esto incluye fortalecer la Evaluación de Riesgos Ambientales (ERA) cuando se otorguen los permisos de comercialización a los productos farmacéuticos, y revisar la legislación farmacéutica cuando sea necesario.

El objetivo general de una ERA debe facilitar la identificación y gestión exhaustiva y eficaz de los riesgos medioambientales que acarrear los productos farmacéuticos, sin afectar la disponibilidad de productos farmacéuticos para los pacientes.

Como expertos en hacer las ERA de los productos farmacéuticos de uso humano que figuran en las solicitudes de las industrias farmacéuticas (solicitantes), hemos resumido la situación actual de las ERA y sugerido cambios legislativos para mejorar la protección del medio ambiente sin afectar a la disponibilidad.

Se definieron y debatieron seis objetivos normativos, incluyendo posibles formas de avanzar:

- 1) obligar a que se hagan las ERA, tal como indica la guía de la EMA, como parte del proceso de análisis para otorgar los permisos de comercialización,
- 2) aplicar las medidas de mitigación del riesgo, incluyendo la reevaluación de la ERA,
- 3) facilitar el intercambio de datos medioambientales entre la legislación farmacéutica y la medioambiental,
- 4) hacer evaluaciones basadas en sustancias,
- 5) transparencia de los datos y
- 6) establecer un proceso para evaluar todos los principios farmacéuticos activos que están comercializados y carecen de ERA.

Estas propuestas legislativas se pueden considerar requisitos previos a una evaluación armonizada y una gestión eficaz de los

riesgos y peligros medioambientales de los productos farmacéuticos de uso humano.

Niños en acogimiento por el Estado y uso de psicofármacos.

Emilio Pol Yanguas

Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2023; 26 (4)

Tags: psicofármacos, orfanatos, casas de acogida de niños, prescripción adecuada a niños en casas de acogida, sobreprescripción de psicofármacos a niños de acogida, cambios frecuentes de casa de acogida

Nota de los editores: El artículo que sigue incluye información sobre el uso de psicofármaco en niños y adolescentes en acogida en: EE UU, Chile (muy breve), España y Portugal. El artículo termina con una sección que consideramos particularmente importante que incluye: una discusión sobre las razones por las que se prescriben estos fármacos, y otra en cómo mejorar su uso.

1. ¿Cómo ha variado el consumo de psicofármacos en la población de niños y adolescentes en cuidados de acogida, en los EEUU?

El uso de antipsicóticos entre jóvenes de 4 a 18 años fue bastante raro hasta principios de la década de 1990, para aumentar aproximadamente 6 veces entre 1996 y 2004, con un crecimiento continuo. Es preocupante que más 65% de tales prescripciones fueran para indicaciones no contempladas en las correspondientes fichas técnicas autorizadas por la FDA [1].

Ya en 1999 se encontró que el 16% de 255 niños entre 6 y 12 años, en hogares de acogida durante 6 o más meses, habían recibido prescripciones de psicofármacos. Los psicoestimulantes fueron los agentes más prescritos en este grupo. Los niños mayores y los acogidos en grupos de hogares tuvieron más probabilidad de recibir psicofármacos [2]. Sorprendentemente, se encontró que el 52% de los niños en sistemas de acogida cuyo estado clínico era merecedor del uso de fármacos, no los recibía [3].

Se estudió un grupo de 403 adolescentes que finalizaron el acogimiento residencial entre diciembre de 2001 y mayo de 2003, cuyos registros eran completos. Encontraron que el 36% tomaban algún psicofármaco, y el 10% informaron tomar 3 o más simultáneamente. Esta última situación se asoció con haber sufrido abuso sexual y con diagnóstico de depresión mayor o haber padecido un episodio maníaco. Por otra parte, una proporción sustancial de adolescentes con diagnósticos para los cuales los psicotrópicos están indicados no tomaban ningún medicamento, entre el 19% y el 41% según el trastorno considerado. Esta cohorte de adolescentes mostró tanto sobreutilización como infrautilización de psicofármacos [4].

Durante el año 2001, los niños en cuidados de acogida tuvieron significativamente más probabilidad que los niños con discapacidad de recibir neurolepticos (46% vs 31%), antidepresivos (36% vs 24%), estimulantes (37% vs 22%), y anticonvulsantes/litio (31% vs 21%). Además, el 29% de los niños en cuidados de acogida utilizaron ≥ 3 medicamentos, comparado con el 16% de los niños con discapacidad. Los niños en cuidados de acogida recibieron desproporcionadamente diagnósticos de trastorno por déficit de atención (36% vs 20%),

trastorno de conducta (29% vs 12%), depresión (11% vs 3%), y trastorno bipolar (8% vs 3%). El 20,8% de los niños con diagnósticos del espectro autista (de la Drug Enforcement Administration DEA) en cuidados de acogida recibían tres o más medicamentos concurrentemente, en comparación con el 10,1% de los niños con diagnósticos del espectro autista de la DEA que no precisaron acogida. Además, la variabilidad entre estados para esta diferencia fue notable. Estos datos son preocupantes [5].

Se dio seguimiento a una muestra de 252 niños en régimen de acogida en la ciudad de New York (anidados en 95 grupos de hermanos) durante tres años, hasta cuatro veces al año. El 89% de los niños cumplieron los criterios para al menos un diagnóstico psiquiátrico: 138 niños tenían diagnóstico de trastorno de hiperactividad por déficit de atención (THDA), 117 ansiedad por separación, 100 trastorno oposicional desafiante, 63 trastorno de conducta, 54 trastorno de eliminación, 29 depresión mayor, 20 ansiedad generalizada, y 15 trastorno por estrés postraumático. En cuanto a los medicamentos recibidos, 52 tomaban estimulantes, 19 medicamentos no estimulantes para el THDA, 49 antipsicóticos atípicos, 10 estabilizantes del humor, 5 antidepresivos/ansiolíticos, 1 antipsicóticos típicos y 3 tomaron otros fármacos psiquiátricos [6].

En ausencia de cualquier diagnóstico psiquiátrico comórbido, los jóvenes de 2 a 17 años enrolados en Medicaid en 2006 que vivían en hogares de acogida con diagnóstico de TDAH tenían probabilidades ajustadas más de tres veces mayores de uso de antipsicóticos atípicos que los jóvenes inscritos en Medicaid en otras categorías. Casi un tercio de estos jóvenes en hogares de acogida con diagnóstico de TDAH recibieron antipsicóticos atípicos independientemente del grupo de edad; con una duración anual >250 días en promedio en niños de 2 a 12 años y menor en los de mayor edad [7].

Al analizar los cambios temporales en los patrones de prescripción de antipsicóticos, se encontró que la tendencia de incremento rápido en el uso de antipsicóticos en niños asegurados por Medicaid alcanzó su máximo en el 2008 al 1,86%, declinando ligeramente al 1,73% en 2010 (la tasa por estado varió entre 1,02 y 2,19%). En el caso de niños asegurados privadamente, este aumento fue desde el 0,62% en 2005 hasta 0,77% en 2009, permaneciendo relativamente estable con posterioridad, encontrando una tasa del 0,75% en 2013. Entre los niños asegurados por Medicaid que también recibían cuidados de acogida, el uso de antipsicóticos, y su incremento, fueron notablemente superiores, creciendo desde el 8,73% en 2005 hasta el 9,26% en 2008, para reducirse hasta 8,92% en 2010 (la tasa por estado varió entre 4,90 y 16,49%). Paralelamente se produjo una mejora en la calidad del uso de antipsicóticos entre los niños de Medicaid en acogimiento. Entre los usuarios de antipsicóticos, la proporción de niños que recibieron polifarmacia antipsicótica declinó desde el 3,76% en 2009 al 3,02% en 2011, siendo más

importante entre los que también estaban en acogida, cayendo desde el 3,98% al 2,76% [8].

En niños de 1 a 18 años, entre 2014 y 2016, el 35% de los jóvenes en acogimiento y el 8% de los jóvenes no acogidos, recibieron al menos una receta para un medicamento psicotrópico. Entre los niños a los que se les prescribió un medicamento psicotrópico, el número medio de clases de medicamentos prescritos fue 2,9 (DE 1,4) y 1,4 (DE 0,8) para jóvenes acogidos y no acogidos, respectivamente ($p < 0,000$). Los niños en hogares de acogida experimentaron 6,8 (IC 95%: 6,5-7,2) veces más probabilidades de que se les prescribiera un medicamento psicotrópico que sus compañeros no acogidos, después de controlar por grupo de edad, sexo y número de diagnósticos mentales y de desarrollo [9].

El sistema de cuidado de crianza de California implementó estrategias de supervisión para mejorar la práctica de prescripción y control de psicofármacos, particularmente de los antipsicóticos, para los jóvenes en acogida. Para valorar la eficacia de las mismas, estudió los datos existentes entre 2011 y 2020. Se encontró que mientras que en 2011 recibieron psicofármacos el 13,3% de los jóvenes acogidos y en 2020 el 12,2%, el consumo de antipsicóticos por este grupo se había reducido desde el 7,1% en 2011 al 3% en 2020. La mayor reducción del uso de antipsicóticos se produjo en los niños <10 años (del 2,3% al 0,8%). No obstante esta reducción, el uso de antipsicóticos aún pareció descuidado, ya que tan solo el 43,7% de los que los recibieron se sometieron a cribado metabólico [10].

Un estudio que utilizó la base de datos nacional de Medicaid, en 2023, encontró que al 26,25% y al 13,27% de los jóvenes en el “programa de bienestar infantil” se les había prescrito una medicación psicotrópica y recibían polifarmacia psicotrópica respectivamente. En el grupo de comparación (“otros jóvenes enrolados en Medicaid”) estas proporciones fueron respectivamente 9,06% y 3,11%. Estas tasas fueron más altas para el grupo en el “programa de bienestar infantil” que en el grupo “otros jóvenes” para todos los intervalos de edad analizados (3-17; 3-5; 6-11 y 12-17 años), pero especialmente el de 12-17, en los que estas tasas fueron 30,34% vs 12,81% para medicación psicotrópica y 19,10% vs 5,05% para polifarmacia psicotrópica. Los grupos de medicamentos más consumidos entre los jóvenes del “programa de bienestar infantil” fueron los estimulantes, recibidos por el 15,95% de los chicos, antidepresivos por el 9,88% y antipsicóticos por el 7,87%. En cuanto a las tasas de diagnósticos, un 42,85% de los niños del “programa de bienestar infantil” habían sido diagnosticados con un problema de salud mental. Los diagnósticos más prevalentes fueron trauma o trastorno relacionado con el estrés en 22,93%, 21,49% de hiperactividad/déficit de atención y 11,67% de trastornos de conducta [11].

2. Chile. En Chile, en 2016, la muerte de una niña en un hogar de acogida a cargo del Servicio Nacional a Menores (SENAME), puso en evidencia el abuso de psicofármacos en estos centros [12]. Se utilizaban como medida alternativa a una suficiente plantilla de personal adecuadamente formado para controlar las conductas disruptivas asociadas al malestar emocional de estos niños [13].

3. España. En el año 2021 el número de niños y adolescentes atendidos por el sistema público de protección a la Infancia de España fue de 48.357. El número de tutelas ascendió a 29.910 y el de guardas a 3.280. El total de acogimientos familiares a 31 de diciembre fueron 18.455, mientras que el total de acogimientos residenciales fue de 16.177. El 51% de los acogimientos familiares era por la propia familia extensa, mientras que el 49% lo era por familias ajenas [14].

El Defensor del Pueblo, en 2009, informó que había tenido quejas, de educadores de centros para la acogida de menores con problemas de conducta, de vulneraciones de derechos, entre las cuales se incluyó la administración de medicación contra su voluntad, y sin la debida prescripción médica. Resulta terrible constatar que algunas de estas administraciones de medicación son solicitadas por el propio menor, para hacerle tolerable su encierro en celdas de aislamiento. Aunque todos los centros aseguraron que la medicación sólo se dispensa con el consentimiento del menor, en Can Rubió (Barcelona) se matizó “con excepciones”. En este mismo centro, varios pequeños se quejaron de estar sobremedicados. Cabe señalar que, en Baix Maestrat (Castellón), el enfermero y los menores informaron que, cuando se niegan a tomar fármacos o tienen alguna “crisis”, se les inyecta la medicación, a veces permanecen en la sala de aislamiento alrededor de una hora, lo que les genera una tremenda ansiedad, en otras ocasiones les inyectan medicación antes de encerrarles en dicha sala. En Picón de Jarama (Madrid), los menores afirmaron que se les obliga a tomar la medicación aun cuando se nieguen a ello. En el 75% de los centros se suministra tratamiento farmacológico a los menores en casos de grave alteración, a pesar de que es más segura la contención mecánica que el abuso de contención farmacológica, que en menores puede provocar efectos secundarios graves. Aunque el suministro de fármacos a los menores debería ajustarse en todo caso a un protocolo de intervención clínica previamente establecido, no siempre se cumple este procedimiento en todos los centros. También constató, la tendencia a medicar los trastornos psicosociales de los menores, con el grave riesgo que puede conllevar para su salud la ingesta continuada y en altas dosis de medicaciones psiquiátricas. La medicalización de estos trastornos parece enmascarar la falta de personal formado y recursos adecuados, y la incapacidad para ofrecer soluciones vitales.

En la mayoría de los centros no se informa a los menores del tratamiento farmacológico que se le dispensa, sin que haya constancia en algún caso de quién es la autoridad que toma la decisión de medicarles. Normalmente, los menores llegan con un diagnóstico y un tratamiento farmacológico previo, prescrito por los servicios especializados del sistema público de salud [15]. En el Informe del Defensor del Pueblo de 2022 se vuelven a citar nuevas incidencias relacionada con el uso de psicofármacos en menores tutelados por el estado y acogidos en instituciones. En el centro La Zarra (Avanilla-Murcia) se observó que el 40% de los menores que acogía estaban tomando psicofármacos, principalmente antipsicóticos, antidepresivos y medicamentos para el déficit de atención-hiperactividad, proporción que se consideró muy elevada. En el Centro de Protección de Menores Residencia especializada de adaptación psicosocial en Picón del Jarama (Madrid), que atiende a 50 jóvenes entre 12 y 15 años, se observó que 29 menores tomaban algún antipsicótico, y a 21 de estos 29 también se les habían prescrito antidepresivos, además

de lo ya pautado, para la mayor parte de menores se había autorizado algún psicofármaco tranquilizante adicional como pauta de rescate para el caso de que sobrevenga algún episodio de ansiedad o agitación, situación que se consideró de elevado riesgo [16].

En Extremadura, en un colectivo de 291 niños, autóctonos o inmigrantes regularizados, con medidas de acogimiento residencial, se encontraron 64 casos (22%) en tratamiento por problemas de salud mental. De ellos, 42 niños (16% del total, pero el 72% de los que están en tratamiento) recibían psicofármacos. Por el contrario, solo el 5,5% del colectivo de inmigrantes irregulares menores no acompañados en esta área geográfica recibían tratamiento o tenían diagnóstico [17]. Los niños en acogimiento residencial presentaron con más frecuencia de problemas psiquiátricos que los niños adoptados, y estos últimos más que los compañeros de clase que viven con sus familias de origen [18].

En la Unidad de Hospitalización Infanto-Juvenil del Servicio de Psiquiatría del Hospital de Basurto, el 73,5% de los ingresos de menores adoptados se ha realizado de manera urgente en comparación con el 60% de los no adoptados ($p: 0,001$). En ambos grupos el motivo de ingreso más común fue alteración de la conducta, pero existió una clara diferencia entre ellos, ya que entre los adoptados esta fue la causa en un 77.71%, mientras que en el grupo de no adoptados fue del 41.97 ($p: 0,000$). Además, en el grupo de no adoptados los trastornos de la conducta alimentaria supusieron un 13.79% de los ingresos, siendo el tercer motivo más común en este grupo, mientras que entre los adoptados correspondió al 1.81% de los ingresos ($p: 0,003$). No se encontraron diferencias significativas en cuanto a si recibieron psicofármacos o no, ya que, en ambos casos, casi el total de los pacientes que eran dados de alta los recibían, un 94.92% y un 98.19% de los no adoptados y de los adoptados respectivamente ($p: 0,06$). Entre los no adoptados los fármacos que más se prescribieron fueron neurolepticos (72.58%) y antidepresivos (40.1%); sin embargo, entre los adoptados los más prescritos fueron neurolepticos (88.55%) y eutimizantes (24.7%) [19].

4. Portugal. Se estudiaron las intervenciones en 11 instituciones portuguesas para acogimiento residencial de menores, todas ubicadas en Lisboa, que en total atendían a 149 niños y adolescentes. El grado de utilización de las diversas intervenciones fue evaluado empleando una escala Likert de 1 a 5 (1 significa que la intervención no se empleaba con ningún niño, 5 significa que la intervención se aplicaba a todos los niños). La intervención psicofarmacológica tuvo una de las puntuaciones más bajas, con 2,55; mientras que el seguimiento individualizado en la institución puntuó con 4,82, la consulta con medicina de familia puntuó con 4,27, y la intervención familiar puntuó con 3,45. En el conjunto de las 11 instituciones se encontraban medicados 41 niños/adolescentes, 27,5% del total en acogimiento, 38 de ellos (93%) poseían diagnóstico de trastorno mental y 12 (29%) recibían más de dos psicofármacos simultáneamente. Los fármacos más empleados fueron los antipsicóticos y los estabilizadores del humor, seguidos de los psicoestimulantes. La mayoría de los chicos medicados recibían simultáneamente otras modalidades de intervención [20].

Los informes CASA reflejan la situación de los niños en acogida en el país. En el correspondiente al año 2022, se informa que en

el 1 de noviembre del 2022 había 6347 niños/adolescentes en acogimiento, de ellos el 84,4% en Casas de Acogimiento; 3,6% en Familias de Acogimiento; 2,6% en Acogimiento Autonomizado; 8,9 en otras residencias. Del total de niños/jóvenes, 1.590 (25%) mostraban problemas de comportamiento, 308 (4,9%) tenían al menos un trastorno mental diagnosticado y 607 (9,6%) deficiencia mental; 2.412 (38% del total) tuvieron un seguimiento psicológico regular, mientras que 1698 (26,8%) recibieron seguimiento psiquiátrico regularmente. Tomaban medicación 11% de los chicos en apartamentos para la vida autónoma, 16% de los niños en acogimiento familiar, el 27% los niños en acogimiento residencial generalista, el 73% de los chicos en colegios para educación especial, el 68% de los acogidos por problemas de salud y el 44% de los acogidos por problemas sociales. A lo largo de los años se ha producido un aumento progresivo de la proporción de niños/jóvenes con medicación psiquiátrica, desde el 21,8% en 2017 hasta el 28,3% (1795 niños/jóvenes) en 2022 [21].

5. Sobre la prescripción y mejor uso de los psicofármacos

5.1 ¿Para qué se prescriben psicofármacos a niños en programas de acogida?

La prevalencia de trastornos mentales entre jóvenes de 6 a 14 años en cuidados de acogida fue del 57%, más de doble de la 26% encontrada entre jóvenes de la misma edad que recibían ayuda por discapacidad y casi 15 veces el 4% encontrado entre jóvenes que recibían otros tipos de ayudas [22]. Esta diferencia en la prevalencia de los trastornos mentales podría explicar la diferencia en la prescripción de psicofármacos.

En una cohorte de niños de 10 a 13 años que ingresaron a cuidados de acogida entre junio de 2009 y diciembre de 2016, el 34% ingresó con un medicamento psicotrópico preexistente, lo que representó el 69% de los adolescentes con cualquier reclamo de medicación psicotrópica durante el acogimiento [23]. Otros habían encontrado que el 63% de los jóvenes en acogida que recibieron la prescripción de un nuevo antipsicótico, fue para aumentar un régimen antipsicótico preexistente, mientras que el resto, 37% iniciaron el tratamiento antipsicótico después de una primera crisis [24].

Más de la mitad de las prescripciones de antipsicóticos en niños en acogida fueron para indicaciones no autorizadas. Solo el 38% de los jóvenes entre 2 y 17 años que recibieron antipsicóticos en el 2008, que llegó hasta el 45% en el 2016; lo fueron para una indicación pediátrica autorizada [25].

5.2 ¿Hay otros factores, además de los diagnósticos, que favorece la prescripción de psicofármacos?

Los jóvenes en hogares de acogida tuvieron tasas más altas de trastornos externalizantes que el grupo de comparación, es decir los niños que no están en estos sistemas de cuidado. Pero el acogimiento temporal siguió siendo un predictor significativo del uso de antipsicóticos después del control de las covariables demográficas y diagnósticas, incluyendo los trastornos externalizantes. Las altas tasas de diagnósticos de trastornos externalizantes solo explicaron parcialmente los niveles elevados de uso de antipsicóticos en esta población vulnerable [26]. Datos de 2004 a 2014, sobre los más de 60.000 niños en hogares de acogida en California, mostraron que a casi una cuarta parte de estos niños con edades entre 10 y 18 años se les recetaron

medicamentos psiquiátricos, en el 60% antipsicóticos. Los médicos que trataban a estos niños recibieron de la industria farmacéutica pagos que más que doblaron lo que recibieron otros médicos [27].

Los niños pequeños que iniciaron los medicamentos antipsicóticos y para el trastorno de atención por hiperactividad (TDAH) antes de los seis años, continuaron recibiendo durante períodos de tiempo más largos que aquellos en los que se iniciaron con más edad. La prevalencia de medicamentos para el TDAH, la medicación antipsicótica y la duración de los tratamientos, aumentó con cada año de edad [28], indicando un uso crónico. El aumento del tiempo transcurrido desde la incorporación a cuidados de acogida también se asoció significativamente con mayores tasas de dispensación de antidepresivos, medicamentos para el TDAH y múltiples clases de medicamentos [29].

En otro estudio retrospectivo de cohortes se analizó la relación entre la prescripción de antipsicóticos y los diagnósticos psiquiátricos, la utilización de servicios médicos y la inestabilidad en la colocación en hogares de acogida. Se encontró que el aumento de la prescripción de antipsicóticos entre los niños en hogares de acogida persistió a pesar de tener en cuenta la mayor prevalencia de problemas de salud mental y la mayor utilización de servicios médicos en este grupo. El mayor uso de cuidados médicos de atención primaria y cuidados especializados ambulatorios se asoció con menor prescripción de antipsicóticos, mientras que el uso de urgencias y hospitalizaciones se asoció con mayor prescripción de antipsicóticos. Pero el efecto de al menos dos cambios de hogar superó al efecto de participación en el sistema de acogida sobre la prescripción de antipsicóticos. Se concluyó que los cambios frecuentes de hogares de acogida se asociaba a una prescripción desproporcionada de antipsicóticos. Después de controlar los factores demográficos y clínicos, los jóvenes en hogares grupales tenían casi el doble de probabilidades que los jóvenes en cuidado de crianza terapéutica (hogares familiares) de recibir medicamentos [30].

Por otra parte, hay también factores que parecen impedir la prescripción. No todos los niños reciben los medicamentos que necesitan. Se ha observado que los niños en hogares de acogida que viven en comunidades de alta adversidad fueron significativamente menos propensos a usar medicamentos psicotrópicos [31].

5.3 ¿Son prescritos de manera eficaz y segura?

Se trató de determinar si los antipsicóticos redujeron el riesgo de admisión en residencias para tratamiento psiquiátrico en dos grupos de niños en acogida con trastorno de conducta disruptiva (TCD): aquellos con TCD solo y aquellos que fueron diagnosticados con TCD además de al menos una de las dos afecciones indicadas para la prescripción de antipsicóticos (psicosis y trastorno bipolar). Se halló que los jóvenes diagnosticados con TCD y las condiciones para las que los antipsicóticos están indicados que recibieron prescripciones de estos medicamentos tuvieron una décima parte de la tasa de admisión que jóvenes similares a quienes no se les recetó. Para los jóvenes con TCD solamente, los hallazgos no fueron concluyente [32].

En el año 2011, solo el 29% de los niños del programa Medicaid tratados con antipsicóticos recibían simultáneamente psicoterapia, pero el 65% de estos niños que también recibían cuidados de acogida sí la recibían. La provisión de servicios psicosociales a estos últimos había aumentado desde el 2009 (58%); mientras que se observó poco cambio entre los niños que no recibían cuidados de acogida. Se realizaron controles metabólicos (glucosa y colesterol séricos) al 28% de los niños en cuidados de acogida que recibían antipsicóticos en 2011, frente a solo el 18% de los otros niños [8]. Hallazgos de uso descuidado de antipsicóticos en cuanto a la seguridad se volvieron a encontrar en California [10]. Aunque se han producido notables mejorías en la calidad de uso de antipsicóticos entre los niños en cuidados de acogida, aún hay un enorme margen de mejoría.

Los niños en hogares de crianza tuvieron el doble de probabilidades de recibir dosis de antipsicóticos mayores a las recomendadas y de recibir múltiples fármacos antipsicóticos concurrentes, además existían deficiencias sustanciales de calidad, en particular en lo referente al cribado metabólico y la monitorización [33]. El cuidado de crianza se asoció con mayores probabilidades de polifarmacia psicotrópica multiclase concurrente, independientemente de la presencia de psicoterapia [34].

No hay suficientes estudios que avalen el uso de psicótopos en la población infantil, casi todos los estudios son con poblaciones adultas. Ello ha llevado a lo que se conoce como los cuatro "demasiado" en relación con el uso de psicofármacos en niños y adolescentes: I) se les dan demasiados psicofármacos, II) a una edad demasiado temprana, III) a unas dosis demasiado altas y IV) con demasiada frecuencia en indicaciones no autorizadas [35].

5.4 ¿Cómo se puede mejorar el uso de psicofármacos en esta población?

Los médicos deben sopesar no solo los riesgos iatrogénicos de los medicamentos antipsicóticos fuera de etiqueta, sino también las posibles consecuencias de no tratar los factores sociales implicados en el problema [36].

Los mecanismos que se han utilizado con mayor frecuencia para optimizar el uso de psicofármacos por los niños registrados en los sistemas de servicios sociales son: revisión secundaria colegiada, autorización previa y revisión de bases de datos [37]. Los programas de cuidados especializados para niños en cuidados de acogida lograron reducir el uso de antipsicóticos para condiciones en los que no estaban autorizados, mientras que no afectaron al uso de estos fármacos para indicaciones autorizadas por la agencia del medicamento [38]. Una evaluación de un programa para jóvenes en cuidados de crianza, que utilizó la revisión de casos atípicos seguida de una consulta entre pares (los médicos que prescriben) condujo a reducciones clínicas y estadísticamente significativas en la polifarmacia, la prescripción fuera de indicación, las hospitalizaciones, los costos de atención médica y los resultados relacionados, entre los jóvenes asignados al azar a un grupo de intervención inmediata en comparación con ninguna mejoría en un grupo de control en lista de espera [39]. Anteriormente hemos comentado los resultados de otras intervenciones para mejorar el uso de psicofármacos en niños en acogida [8,10].

Las intervenciones del personal de enfermería mejoran la calidad de los cuidados de salud mental de los niños acogidos en residencias [40]. Los farmacéuticos son reconocidos como expertos en medicamentos por el equipo de cuidado de crianza, y consideran que su incorporación en los equipos asistenciales facilitaría la optimización del uso de medicamentos psicotrópicos en esta población de jóvenes [41]. Las pruebas farmacogenéticas ayudaron a mejorar el resultado clínico medido por la Escala de Impresiones Clínicas Globales (CGI) en prácticamente todos los niños (de acogida y no acogidos), ayudaron a reducir el número de niños que utilizan polifarmacia y los efectos secundarios relevantes autoinformados [42].

Los expupilos de cuidado de crianza priorizaron la "reducción del tratamiento antipsicótico" y el "aumento del tratamiento psicosocial". Los trabajadores sociales, los prescriptores y los cuidadores priorizaron "un mayor seguimiento después del inicio del tratamiento" [43]. Se exploraron las perspectivas de personas clave del sistema de cuidados de crianza (cuidadores, trabajadores sociales, médicos prescriptores y expupilos) sobre la relación entre los medicamentos psicótropos y la relación entre los medicamentos y la atención al trauma en los jóvenes en el sistema de crianza. Se identificaron cinco temas: 1) reconocimiento del trauma, 2) papel de la medicación psicotrópica, 3) recursos psicosociales, 4) apoyos adicionales y 5) capacitación y educación. No se pudo lograr un consenso acerca de la función de la medicación psicotrópica en el tratamiento de trauma, pero la mayoría de los participantes consideraron que se utilizaban en exceso. Se evidenció la necesidad mejorar la identificación y los efectos del trauma y de una farmacoterapia segura, proponiendo enfatizar las interacciones con sensibilidad hacia el trauma y los apoyos psicosociales, mejorar la formación de las partes interesadas y proporcionar apoyos adicionales para los jóvenes acogidos al sistema de bienestar [44].

Resumen

Es evidente que hay una sobre prescripción de psicofármacos en niños que reciben cuidados de acogida. Aunque estos niños están expuestos a una situación que aumenta el riesgo de trastornos mentales, el tratamiento de estos con psicofármacos presenta problemas de seguridad. Además existe un uso muy importante en situaciones clínicas no incluidas entre las indicaciones autorizadas para el uso de estos fármacos, también se ha detectado el uso de dosis mayores a las recomendadas y de polifarmacia. Las medidas de vigilancia de los potenciales efectos adversos de los psicofármacos también parecen deficientes. Al parecer factores como los problemas de conducta externalizantes son responsables de la iniciación de estos tratamientos, incluso antes del primer contacto con los servicios de bienestar infantil. El tipo, el tiempo y los cambios de acogida parecen ser los principales determinantes de la prevalencia del uso de psicofármacos. Todo parece indicar que los psicofármacos son empleados como medio de tratamiento alternativo, dadas las deficiencias de personal y medios más racionales para el abordaje de los problemas de conducta de los niños en acogimiento.

Referencias

1. Sohn M, Moga DC, Blumenschein K, Talbert J. National trends in off-label use of atypical antipsychotics in children and adolescents in the United States [published correction appears in *Medicine*

- (Baltimore). 2016 Jul 18;95(28):e0916]. *Medicine* (Baltimore). 2016;95(23):e3784. doi:10.1097/MD.0000000000003784.
2. Zima BT, Bussing R, Crecelius GM, Kaufman A, Belin TR. Psychotropic medication treatment patterns among school-aged children in foster care. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 1999;9(3):135-147. doi:10.1089/cap.1999.9.135.
 3. Zima BT, Bussing R, Crecelius GM, Kaufman A, Belin TR. Psychotropic medication use among children in foster care: relationship to severe psychiatric disorders. *Am J Public Health*. 1999;89(11):1732-1735. doi:10.2105/ajph.89.11.1732.
 4. Raghavan R, McMillen JC. Use of multiple psychotropic medications among adolescents aging out of foster care. *Psychiatr Serv*. 2008;59(9):1052-1055. doi:10.1176/ps.2008.59.9.1052.
 5. Rubin DM, Feudtner C, Localio R, Mandell DS. State variation in psychotropic medication use by foster care children with autism spectrum disorder. *Pediatrics*. 2009;124(2):e305-e312. doi:10.1542/peds.2008-3713.
 6. Linares LO, Martinez-Martin N, Castellanos FX. Stimulant and Atypical Antipsychotic Medications For Children Placed in Foster Homes. *PLoS ONE* 2012, 8(1): e54152. doi:10.1371/journal.pone.0054152.
 7. Burcu M, Zito JM, Ibe A, Safer DJ. Atypical antipsychotic use among Medicaid-insured children and adolescents: duration, safety, and monitoring implications. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2014;24(3):112-119. doi:10.1089/cap.2013.0094.
 8. Crystal S, Mackie T, Fenton MC, et al. Rapid Growth Of Antipsychotic Prescriptions For Children Who Are Publicly Insured Has Ceased, But Concerns Remain. *Health Aff (Millwood)*. 2016;35(6):974-982. doi:10.1377/hlthaff.2016.0064.
 9. Keefe RJ, Cummings ADL, Smith AE, Greeley CS, Van Horne BS. Psychotropic Medication Prescribing: Youth in Foster Care Compared with Other Medicaid Enrollees. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2023;33(4):149-155. doi:10.1089/cap.2022.0092
 10. Nunes JC, Naccarato T, Stafford RS. Antipsychotics in the California Foster Care System: A 10-Year Analysis. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2022;32(7):400-407. DOI: 10.1089/cap.2022.0040.
 11. Radel LF, Ali MM, West K, Lief SA. Psychotropic Medication and Psychotropic Polypharmacy Among Children and Adolescents in the US Child Welfare System [published online ahead of print, 2023 Aug 21]. *JAMA Pediatr*. 2023;e233068. doi:10.1001/jamapediatrics.2023.3068. [Psychotropic Medication and Psychotropic Polypharmacy Among Children and Adolescents in the US Child Welfare System - PubMed \(nih.gov\)](#).
 12. Albert C, Sepúlveda N. [El uso y abuso de psicofármacos en los hogares del Sename - CIPER Chile. \(28/04/2016\)](#).
 13. Díaz Wachtendorff MA, Pereira Quezada MA. Uso y administración de psicofármacos en niños y adolescentes que residen en programas colaboradores de SANAME. Universidad Católica de la Santísima Concepción. Facultad de Comunicación, Historia y Ciencias Sociales Trabajo Social. Trabajo fin de Grado. Concepción Chile, 2019. <http://repositoriodigital.ucsc.cl/bitstream/handle/25022009/2795/ME MORIA%20EMPIRICA.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
 14. Boletín de datos estadísticos de medidas de protección a la infancia y la adolescencia Boletín número 24 Datos 2021. INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN 2022 Gobierno de España, MINISTERIO DE DERECHOS SOCIALES Y AGENDA 2030. [BOLETIN Proteccion ANO 2021 ACCESIBLE.pdf \(mdsocialesa2030.gob.es\)](#)
 15. Defensor del Pueblo. Informes, estudios y documentos. Centros de protección de menores con trastornos de conducta y en situación de dificultad social. [Centros de protección de menores con trastornos de conducta y en situación de dificultad social \[2009\] | Defensor del Pueblo ; Centros de Protección de Menores con Trastornos de Conducta y en Situación de Dificultad Social \(defensordelpueblo.es\)](#)
 16. [Infancia y adolescencia en el informe anual 2022 \(defensordelpueblo.es\)](#)

17. Fernández Del Valle J, Sainero Rodríguez AM, Bravo Arteaga A, Elvira Peña L. Salud mental en menores en acogimiento residencial. Junta de Extremadura, Consejería de Salud y Dependencia, Servicio Extremeño de Salud. 2011. ISBN: 978-84-96958-85-7.
18. Sánchez-Sandoval Y, Palacios J. Problemas emocionales y comportamentales en niños adoptados y no adoptados. *Clínica y Salud*. 2012; 23(3): 221-34.
19. Cuadrado Alonso L. Asociación entre la adopción y los trastornos psiquiátricos en la adolescencia. Estudio en el Hospital Universitario de Basurto. Trabajo Fin de Grado Grado en Medicina. Facultad de Medicina y Enfermería. Universidad del País Vasco. Bilbao, 2021. [TFG Cuadrado Alonso Leire.pdf \(ehu.es\)](#).
20. Pires J e Martins PC. « Saúde mental e utilização de psicofármacos em crianças e jovens em regime de acolhimento residencial em Portugal – um estudo exploratório », *Configurações*, 2019; 23:123-137. [Online], 23 2019, posto online no dia 28 junho 2019, consultado o 30 junho 2019. URL : <http://journals.openedition.org/configuracoes/7165> ; DOI : 10.4000/configuracoes.716.
21. Departamento de Desenvolvimento Social / Unidade de Infância e Juventude Departamento de Desenvolvimento Social / Unidade de Infância e Juventude CASA 2022 - Relatório de Caracterização Anual da Situação de Acolhimento das Crianças e Jovens Instituto da Segurança Social, I.P. [c1d7359c-0c75-4aae-b916-3980070d4471 \(seg-social.pt\)](https://www.iss.gov.pt/c1d7359c-0c75-4aae-b916-3980070d4471)
22. dosReis S, Zito JM, Safer DJ, Soeken KL. Mental health services for youths in foster care and disabled youths. *Am J Public Health*. 2001;91(7):1094-1099. doi:10.2105/ajph.91.7.1094.
23. (23). Palmer L, Herd T, Swanson AS, Felt J, Font S. A Longitudinal Analysis of Concerning Psychotropic Medication Regimens Among Adolescents in Foster Care. *J Adolesc Health*. 2023;73(3):452-460.
24. Spence O, Camelo Castillo W, Reeves G, dosReis S. Psychiatric Services Preceding Initiation of Antipsychotic Medication Among Youth in Foster Care. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2019;29(4):276-284. doi:10.1089/cap.2018.0109.
25. Bushnell G, Lloyd J, Olfson M, Cook S, Das H, Crystal S. Antipsychotic Medication Use In Medicaid-Insured Children Decreased Substantially Between 2008 And 2016. *Health Aff (Millwood)*. 2023;42(7):973-980. doi:10.1377/hlthaff.2022.01625.
26. Vanderwerker L, Akincigil A, Olfson M, Gerhard T, Neese-Todd S, Crystal S. Foster care, externalizing disorders, and antipsychotic use among Medicaid-enrolled youths. *Psychiatr Serv*. 2014;65(10):1281-1284. doi:10.1176/appi.ps.201300455.
27. Lenzer J. California doctors under investigation for% prescribing practices. *BMJ*. 2015;350:h74. Published 2015 Jan 29. doi:10.1136/bmj.h74
28. dosReis S, Tai MH, Goffman D, Lynch SE, Reeves G, Shaw T. Age-related trends in psychotropic medication use among very young children in foster care. *Psychiatr Serv*. 2014;65(12):1452-1457. doi:10.1176/appi.ps.201300353.
29. Glesener D, Anderson G, Li X, et al. Psychotropic Medication Patterns for American Indian Children in Foster Care. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2018;28(3):225-231. doi:10.1089/cap.2017.0083.
30. Tan C, Greiner MV, Nause K, Shahabuddin Z, Beal SJ. Mental Health Diagnoses, Health Care Utilization, and Placement Stability on Antipsychotic Prescribing Among Foster Care Youth. *Acad Pediatr*. 2023;23(3):675-680. doi:10.1016/j.acap.2022.08.005.
31. Bozzi LM, Shah P, dosReis S. Community Adversity and Utilization of Psychotropic Medications Among Children in Foster Care. *J Behav Health Serv Res*. 2022;49(2):231-239. doi:10.1007/s11414-021-09773-1.
32. Rose RA, Lanier P, dosReis S. Antipsychotic medications and admission to psychiatric residential treatment facilities among youth in foster care diagnosed with disruptive behavior disorders. *Am J Orthopsychiatry*. 2022;92(4):474-482. doi:10.1037/ort0000624.
33. Leckman-Westin E, Finnerty M, Scholle SH, et al. Differences in Medicaid Antipsychotic Medication Measures Among Children with SSI, Foster Care, and Income-Based Aid. *J Manag Care Spec Pharm*. 2018;24(3):238-246. doi:10.18553/jmcp.2018.24.3.238.
34. Keast SL, Tidmore LM, Shropshire D, Nesser N, Lambert TL. Characterization of Chronic Multiclass Psychotropic Polypharmacy and Psychotherapy in Foster Care Youth in a State Medicaid Population. *J Manag Care Spec Pharm*. 2019;25(12):1340-1348. doi:10.18553/jmcp.2019.25.12.1340
35. Nguyen LH. New Innovations Needed to Address Psychotropic Medication Use in Foster Care. *Soc Work*. 2021;66(1):74-76. doi:10.1093/sw/swaa048.
36. Hock LE, Karnik NS. Should Clinicians Medicate against Structural Violence? Potential Iatrogenic Risks and the Need for Social Interventions. *AMA J Ethics*. 2017;19(8):753-761. doi:10.1001/journalofethics.2017.19.8.ecas2-1708
37. Mackie TI, Hyde J, Palinkas LA, Niemi E, Leslie LK. Fostering Psychotropic Medication Oversight for Children in Foster Care: A National Examination of States' Monitoring Mechanisms. *Adm Policy Ment Health*. 2017;44(2):243-257. doi:10.1007/s10488-016-0721-x.
38. Mackie TI, Cook S, Crystal S, Olfson M, Akincigil A. Antipsychotic Use Among Youth in Foster Care Enrolled in a Specialized Managed Care Organization Intervention. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2020;59(1):166-176.e3. doi:10.1016/j.jaac.2019.04.022.
39. Perry B, Walsh KH, Plawecki MH, et al. Change in Psychotropic Prescribing Patterns Among Youths in Foster Care Associated With a Peer-to-Peer Physician Consultation Program. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2019;58(12):1218-1222.e1.
40. Bertram JE, Narendorf SC, McMillen JC. Pioneering the psychiatric nurse role in foster care. *Arch Psychiatr Nurs*. 2013;27(6):285-292. doi:10.1016/j.apnu.2013.09.003.
41. Lambert TL, Tidmore LM, Holbrook M, Shropshire D, Nesser N, Keast S. Practical opportunities for pharmacists to optimize psychotropic medication use among foster youth. *J Am Pharm Assoc (2003)*. 2020;60(5S):S7-S10. doi:10.1016/j.japh.2020.05.019.
42. Blasco-Fontecilla H. Clinical utility of pharmacogenetic testing in children and adolescents with severe mental disorders. *J Neural Transm (Vienna)*. 2019;126(1):101-107. doi:10.1007/s00702-018-1882-4.
43. Mackie TI, Kovacs KM, Simmel C, Crystal S, Neese-Todd S, Akincigil A. A best-worst scaling experiment to identify patient-centered claims-based outcomes for evaluation of pediatric antipsychotic monitoring programs. *Health Serv Res*. 2021;56(3):418-431. doi:10.1111/1475-6773.13610.
44. Bowden CF, Simmel C, Mendez A. et al. The Complexity of Psychotropic Medication Prescription and Treating Trauma Among Youth in Foster Care: Perspectives from the Lived Experience. *Adm Policy Ment Health*, 2022; 49, 821–33. doi:10.1007/s10488-022-01203-4.

Los riesgos de tomar un ibuprofeno o una aspirina para cualquier dolor

El Espectador, 15 de septiembre de 2023

<https://www.elespectador.com/salud/los-riesgos-de-tomar-un-ibuprofeno-o-una-aspirina-para-cualquier-dolor/>

La lucha contra el dolor en Colombia revela una realidad preocupante: la automedicación y los remedios caseros son opciones comunes. Según la última encuesta de la Asociación Colombiana del Estudio del Dolor, las personas buscan alivio

acudiendo a los medicamentos de venta libre, los remedios caseros y también el cannabis. Existe la necesidad de equilibrar la accesibilidad, la seguridad y la eficacia en el manejo del dolor.

Más del 50% de la población colombiana ha sufrido un dolor físico por más de tres meses durante el último año. La cifra, se decía con insistencia en la Asociación Colombiana del Estudio del Dolor (ACED), es inquietante: “Padecer un dolor por más de tres meses se volvió normal para los colombianos, y ahí es donde necesitamos que se cambie la perspectiva” le decía a El Espectador Felipe Andrés Mejía, anestesiólogo, especialista en cuidado paliativo y presidente de la ACED.

Nos duele la rodilla (el 25% de los colombianos que reconocieron sentir dolor general durante el último año), nos duele la cabeza (el 19%), nos duele la espalda baja (el 18%), nos duele el hombro (el 11%), nos duele la espalda alta (el 9%) y también nos duele el pie (8%), la mano (8%) e incluso zonas como el tobillo (7%), el codo (4%) o la cara, que se entiende como dolor de ojos (1%). “Somos un país adolorido”, quizá fue el mejor resumen que Mejía pudo dar. Todas son cifras de la última encuesta de la ACED sobre el dolor, publicada en las últimas horas y que constituye, hasta hoy, el escaneo más grande sobre el tema hecho en Colombia.

Para calmar esos dolores, los colombianos están acudiendo en masa a los medicamentos. Más del 70% reconoció hacerlo, pero solo el 49% lo hizo siguiendo las recomendaciones de un médico. El resto, lo hizo automedicándose o siguiendo los consejos de un familiar, de un amigo o un farmacéuta, del dependiente de tiendas naturistas, de internet o de la publicidad. “La automedicación normalmente sucede con los AINE”, explica Diana Pérez Moreno, médica y miembro de la junta de la ACED. AINE significa “medicamentos antiinflamatorios no esteroideos”, entre los que están la aspirina, el ibuprofeno y el naproxeno, por solo poner un ejemplo.

Se tratan, todos, de medicamentos de venta libre “y que no están diseñados para que nadie los tome de forma crónica porque tienen muchos efectos secundarios en los pacientes, que van desde infartos, hemorragias gastrointestinales, dolores estomacales o fallas renales”, agrega Pérez. El consumo indiscriminado y abusivo del diclofenaco, por ejemplo, puede provocar afectaciones como el síndrome de Nicolau o la fascitis necrotizante, alertaba el INVIMA el pasado 24 de abril de 2023.

El síndrome de Nicolau es una complicación que, aunque de prevalencia muy rara, puede aparecer después de la aplicación de medicamentos usados para tratar la inflamación o la infección a través de una inyección en un músculo (como el glúteo), una articulación (en el caso de las infiltraciones), o debajo de la piel (en el abdomen). Este síndrome puede manifestarse a través de un dolor intenso e inmediato, cambios en la piel como palidez inicial, seguida de cianosis (coloración azulada) y livedo reticularis (un patrón marmóreo en la piel) e incluso necrosis (muerte celular) en la zona de la inyección, lo que lleva a úlceras, ampollas y tejido muerto.

“Es fundamental conocer los posibles riesgos asociados al uso inadecuado de medicamentos como el diclofenaco y la dexametasona (un antiinflamatorio esteroideo) para evitar reacciones adversas graves que puedan causar incluso la muerte”, pedía el INVIMA. No es la única entidad que alerta sobre la automedicación. La Organización Mundial de la Salud también la desaconseja y promueve un enfoque responsable y seguro para el uso de medicamentos.

La OMS enfatiza que la selección, prescripción y administración adecuada de medicamentos deben realizarse por profesionales de la salud capacitados, como médicos, enfermeras y farmacéuticos, que deben tener en cuenta la historia clínica y la evaluación del paciente. “Si el médico le formula a una persona un acetaminofén, es porque esa persona estaba necesitándolo, porque es la indicación, porque para hacer una fórmula de acetaminofén el médico tiene que pensar si el paciente tendrá una falla renal o si tendrá una afectación hepática. Entonces, la recomendación siempre es seguir esa ruta”, agregaba Mejía.

Una reflexión similar cobija a los remedios caseros, que son el segundo tratamiento más usado por los colombianos para tratar el dolor (el 25% lo respondió así). Estos remedios hacen parte de lo que la OMS reconoce como medicina tradicional. A menudo se basan en prácticas y conocimientos transmitidos de generación en generación y pueden involucrar el uso de hierbas, plantas, alimentos, técnicas manuales y otros métodos naturales para tratar enfermedades y mantener la salud.

Hace unas semanas, de hecho, la organización adelantó su primera cumbre de medicina tradicional, advirtiendo que estos tratamientos alternativos solo son efectivos si se basan en evidencias científicas. Tedros Adhanom Ghebreyesus, director general de la OMS, declaró en la apertura de la cumbre que esa agencia “está trabajando para crear datos y pruebas que sirvan de base a las políticas, normas y reglamentos para un uso seguro, rentable y equitativo de la medicina tradicional”. Reconoció, sin embargo, que estas prácticas pueden aliviar las “deficiencias de acceso” a la atención sanitaria si se basan en evidencia científica.

La encuesta de la ACED también preguntó sobre el uso del cannabis para aliviar el dolor. El 5% de los consultados respondió que lo usa. Los colombianos lo utilizaron sobre todo para los dolores de cadera o pelvis, tobillo y cuello, donde el 7% de los consultados manifestaron que acudieron a él. “Esto merece una apreciación y es que el cannabis medicinal no tiene evidencia para el manejo del dolor agudo. Y hay personas con dolor agudo que lo están usando”, explican desde la ACED.

La historia del cannabis y sus propiedades médicas está aún escribiéndose y su uso parece ir más rápido de lo que va la evidencia de que funciona. Solo hasta hace poco, 2020, la ONU reconoció oficialmente que el cannabis puede tener propiedades medicinales, retirando esa planta de la lista IV de la Convención sobre drogas de 1961, un espacio reservado para las sustancias más perjudiciales y sin potencial médico reconocido. Fue un paso para agilizar las investigaciones médicas.

La FDA, la agencia de regulación y estudio de medicamentos de EE. UU., explica que el cannabis es una planta de la familia Cannabaceae que contiene más de ochenta compuestos químicos biológicamente activos. Los compuestos más comúnmente conocidos son delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) y cannabidiol (CBD). El THC es el componente asociado con el consumo de marihuana. El otro compuesto, el CBD, es el que ha despertado mayor interés, por lo menos, en Estados Unidos, porque ha demostrado un potencial para generar beneficios a la salud. De hecho, la FDA ya aprobó para su uso y venta comercial un producto de CBD recetado para tratar dos formas poco comunes y graves de epilepsia.

Pero justamente esa diversidad de compuestos biológicos y lo que aún desconocemos de ellos hace difícil y aún incierto su uso generalizado. “El cannabis no es el medicamento que va a servir para todo y lo que deseamos que se pueda llegar a concluir o a

finalizar es que se haga un adecuado manejo de las patologías que son susceptibles de responder a este tipo de tratamiento”, finaliza Mejía.

La falsa narrativa de los medios sobre las pastillas para la depresión, los suicidios y cómo salvar vidas

Peter C. Gøtzsche

Loco en América, 23 de agosto de 2023

<https://www.madinamerica.com/2023/08/media-false-narrative-depression-pills/>

Cuando los medios hablan de un daño grave causado por una droga psiquiátrica, siguen un guión estándar, que implica que también deben elogiar la droga.

Hay al menos cinco razones principales por las que los medios de comunicación presentan las drogas psiquiátricas de forma demasiado positiva.

Primero, los periodistas aprenden en la escuela de periodismo que deben ser equilibrados. Pero hay excepciones razonables. En un artículo sobre Hitler y las decenas de millones de muertes que provocó su megalomanía no hace falta decir que era amable con los perros, se oponía a fumar tabaco y en ocasiones sonreía entre todos sus gritos.

Los periodistas también deberían considerar que los informes “equilibrados” equivocados a menudo dejan al público confundido. Cuando a ambas partes se les da una importancia similar, la gente podría concluir que el jurado todavía está deliberando incluso cuando no hay nada de qué dudar, por ejemplo, que fumar mata o que experimentamos un cambio climático provocado por el hombre. Lo que a menudo está mal con los informes “equilibrados” es que hace que las personas sean más tontas de lo necesario.

En segundo lugar, muchos periodistas, sus familiares cercanos o amigos toman drogas psiquiátricas y, cuando lo hacen, uno tiende a pensar que se beneficia de ellas. Esta evidencia anecdótica no tiene valor científico y se contrasta con los resultados de [ensayos controlados con placebo](#), pero desafortunadamente las personas creen más en lo que creen que experimentan que en la ciencia, aunque no pueden saber si podrían haber mejorado sin tratamiento.

En tercer lugar, la [influencia corruptora del dinero de la industria](#) se ve en todas partes, incluso en nuestras [revistas médicas más prestigiosas](#). He experimentado varias veces que una entrevista que me hicieron en un periódico sobre drogas psiquiátricas que el periodista tenía muchas ganas de publicar fue rechazada por el editor, y en un caso, se reveló que se trataba de no perder ingresos publicitarios para el periódico a causa de la [droga](#). industria.

En cuarto lugar, los editores saben que podrían crearse un infierno si publican artículos o documentales críticos sobre los daños de las drogas. Podrían enfrentarse a una tormenta de protestas de líderes de opinión clave, a menudo financiadas en secreto por la industria farmacéutica, podrían plantearse preguntas en el parlamento, también a menudo por parte de personas con conflictos de intereses financieros, etc, etc. La presión puede ser tan alta que algunos de Los mejores periodistas

del mundo son despedidos y los editores se disculpan públicamente, aunque no había absolutamente nada por qué disculparse. Esto le sucedió a mi subdirectora del Instituto para la Libertad Científica, Maryanne Demasi, y su equipo, quienes transmitieron dos brillantes documentales sobre las estatinas en la [Australian Broadcasting Corporation](#).

En quinto lugar, aunque los periodistas suelen ser críticos con las declaraciones de los políticos y a menudo comprueban si son ciertas, sorprendentemente son acrílicos con las declaraciones de personas poderosas en el sector de la salud, que propagan como si fueran verdades eternas, a pesar de que estas personas a menudo tienen gremio o intereses financieros o ambos a proteger.

El guión estándar utilizado para los medicamentos psiquiátricos: un informe de la BBC

Tomemos un ejemplo típico. El 9 de agosto de 2023, [la BBC de Escocia](#) informó que Dylan Stallan, que nunca había expresado pensamientos suicidas antes de comenzar el tratamiento con sertralina para la ansiedad, se suicidó a los 18 años.

Ni a él ni a su madre se les advirtió que los medicamentos para la depresión pueden causar suicidio, y la BBC engañó sustancialmente al público. Aquí están los peores ejemplos.

"La eficacia de los antidepresivos en menores de 18 años no se conoce completamente y en el Reino Unido sólo se prescribe comúnmente un tipo de medicamento, la fluoxetina, también llamado Prozac, a este grupo". Es bien sabido que los medicamentos para la depresión [no funcionan en los niños](#), y esto también se aplica a la fluoxetina. Cuando el psiquiatra David Healy y yo analizamos los informes de los estudios clínicos que Eli Lilly presentó a los reguladores de medicamentos para obtener la aprobación para el uso de fluoxetina en menores, encontramos que el medicamento era ineficaz y muy dañino, y que los informes de los ensayos publicados estaban tan sesgados que se [acerca al fraude](#).

"Existe alguna evidencia de ensayos clínicos que sugiere que el riesgo de suicidio en jóvenes de 18 a 24 años aumenta cuando toman estos medicamentos". Éste es el tipo de lenguaje que utiliza la industria farmacéutica. En la investigación médica, no analizamos “parte” de la evidencia, la recopilamos toda y la sometemos a un metanálisis. Cuando hacemos esto, los ensayos controlados con placebo no “sugieren” un mayor riesgo de suicidio, sino que lo [demuestran](#). Se sabe desde hace décadas que estos medicamentos [duplican el riesgo de suicidio](#) en los jóvenes, razón por la cual la FDA introdujo un recuadro negro de advertencia en 2004. Además, los medicamentos para la depresión aumentan la agresividad en niños y adolescentes

entre 2 y 3 veces , lo que puede conducir a suicidio, violencia y homicidio.

La profesora Bernadka Dubicka, psiquiatra infantil y adolescente, dijo a la BBC que “los datos parecen mostrar que hasta los 25 años, uno de cada 50 jóvenes que toman un antidepresivo podría experimentar un aumento en los pensamientos suicidas y en la autolesión en esos primeros años”. semanas después de tomar un antidepresivo”. En este sentido, Anton Ferrie, de la BBC, escribió que entre los efectos secundarios más graves se encontraban "pensamientos suicidas".

Esto es terriblemente engañoso. Los pensamientos suicidas y las autolesiones son eventos relativamente leves, pero estas drogas duplican el riesgo de suicidio y han causado numerosos suicidios. Además, el riesgo de suicidio no se limita a las primeras semanas de tratamiento. Las personas pueden suicidarse en cualquier momento, a menudo pocas horas después de que sus familiares piensan que estaban bien, y cualquier cambio de dosis aumenta el riesgo de suicidio, sobre lo cual la FDA advierte en los prospectos.

La madre de Dylan contó su historia "en un nuevo documental para BBC iPlayer [el enlace sólo funciona en el Reino Unido] que presenta las historias de jóvenes cuyas vidas han sido cambiadas (y salvadas) por los antidepresivos". Un médico de familia y experto en medicina sexual, el Dr. Ben Davis, dijo: "Hay personas para quienes son medicamentos que les salvan la vida". Y el comediante Elliott Brown dijo que las drogas habían reducido su libido pero también le habían "salvado la vida".

Esto es terriblemente engañoso. Los medicamentos para la depresión no salvan la vida de nadie. Matan gente, en grandes cantidades . En los ancianos, presumiblemente debido principalmente a caídas y fracturas de cadera . En un debate radiofónico que tuve con el presidente de MIND danés, Knud Kristensen, él argumentó que algunos de sus pacientes habían dicho que las pastillas para la depresión les habían salvado la vida. Respondí que era un argumento injusto porque todos los que las pastillas habían matado no podían levantarse de sus tumbas y decir que las pastillas los mataron.

Los medicamentos para la depresión no sólo duplican el riesgo de suicidio en niños sino también en adultos . Por lo tanto, me pregunto por qué los informes de los medios sobre suicidios nunca mencionan que la psicoterapia reduce a la mitad el riesgo de suicidio entre aquellos con mayor riesgo, ingresados de forma aguda después de un intento de suicidio previo. La razón obvia es que los psicoterapeutas no corrompen con su dinero a los medios de comunicación, a los principales líderes de opinión en psiquiatría y a los políticos, como lo hace la industria farmacéutica.

"Los expertos dicen que no siempre hay tiempo para discutir completamente estos efectos secundarios [incluida la pérdida de la función sexual y los pensamientos suicidas] en el momento en que se recetan los medicamentos". Ésta no es una excusa válida. Si hay muy poco tiempo para discutir estos y otros daños graves de los medicamentos con los pacientes y un plan para reducirlos nuevamente, obviamente no es ético y, por lo tanto, es una mala práctica prescribirlos.

"La BBC ha hablado con más de 100 personas que han usado o están usando antidepresivos, y todas reportan efectos secundarios de algún tipo". Permítame preguntar entonces por qué se utilizan estos medicamentos. El efecto que tienen sobre la depresión y la ansiedad es tan pequeño que carece de relevancia clínica y son muy perjudiciales, también para la vida sexual de las personas:

El experto en medicina sexual dijo que las dificultades sexuales con los antidepresivos son frecuentes: "Sabemos que una de cada dos personas con depresión tendrá alguna dificultad con el sexo". La BBC describió a un hombre que perdió su deseo sexual dentro de las 24 horas posteriores a su primera píldora y que ahora es asexual, con entumecimiento en los genitales, que aún persiste 12 meses después de que dejó de tomar antidepresivos. Tiene disfunción sexual post-ISRS (PSSD) y es una de las más de 1.000 personas que forman parte de la Red PSSD, una comunidad en línea que comenzó a crear conciencia sobre la afección, que actualmente no está reconocida por el Servicio Nacional de Salud.

Declaraciones terriblemente falsas de la Asociación Psiquiátrica Noruega

Dos días después del informe de la BBC, el presidente y otros miembros destacados de la Asociación Psiquiátrica Noruega publicaron un artículo de opinión en un periódico importante: "La 'vergüenza de las pastillas' es un problema social grave". Su equivocada defensa de los fármacos psiquiátricos se acerca a lo que opinan los principales psiquiatras de todo el mundo. Las peores falsedades fueron estas:

“Es un error pensar que las drogas psiquiátricas cambian la personalidad, tienen mayores efectos secundarios que otras drogas y son dañinas o innecesarias. Abundan las teorías de conspiración de que la industria farmacéutica sólo quiere lucrar haciendo que la gente sea lo más dependiente posible”. Es un hecho que estas drogas cambian la personalidad de las personas; el motivo de su uso es cambiar el cerebro de las personas, y los pacientes perciben que ya no son ellos mismos, lo que sus familiares confirman. También es un hecho que las drogas son muy dañinas. He estimado que los fármacos psiquiátricos son la tercera causa de muerte , después de las enfermedades cardíacas y el cáncer. Finalmente, está abundantemente documentado que a la industria farmacéutica no le importan los daños que causa; sólo le importan sus ganancias, que muchas veces se obtienen a través del crimen organizado .

"Los pacientes tratados con medicamentos regresan a trabajar más rápidamente y se puede prevenir la discapacidad". Lo contrario es cierto . Cuanto más se utilizan drogas psiquiátricas, más personas terminan recibiendo una pensión de invalidez.

"El pronóstico y el riesgo de recaída mejoran significativamente cuando los pacientes toman antipsicóticos". Los ensayos que fundamentan esta idea errónea son profundamente defectuosos. Los pacientes asignados al azar al placebo experimentan síntomas súbitos , que los psiquiatras interpretan erróneamente como una recaída. Cometen el mismo error con los ensayos sobre depresión .

"Los pacientes con TDAH a menudo tienen una calidad de vida reducida, depresión más frecuente y más problemas con las drogas y conductas delictivas si no reciben tratamiento". Esto no

es correcto. [A la larga](#) , estos pacientes se ven perjudicados por los medicamentos; no previenen la depresión; no aumentan la calidad de vida; y no reducen la conducta delictiva, sino que tienden a aumentarla.

"El tratamiento farmacológico hace que los pacientes sean más accesibles a la psicoterapia". Esto no ha sido documentado y es [poco probable que sea cierto](#) . Las drogas psiquiátricas cambian las funciones cerebrales y llevan al paciente a un territorio desconocido donde no ha estado antes. Esto es problemático porque no se puede pasar de una nueva condición inducida químicamente a un estado más normal a menos que se disminuyan los medicamentos, e incluso entonces, no siempre será posible, ya que se podría haber desarrollado un daño cerebral irreversible. Por el contrario, el objetivo de los tratamientos psicológicos es devolver un cerebro que no funciona bien a un estado más normal.

"No hay ninguna base biológica para decir que los fármacos psiquiátricos de uso común, como los antidepresivos, los estabilizadores del estado de ánimo y los antipsicóticos, causen dependencia". Esto es descaradamente falso. Las drogas psiquiátricas influyen en los neuroreceptores del cerebro y está bien documentado que una abstinencia abrupta puede causar síntomas horribles y peligrosos. Se acepta, incluso por los líderes de opinión psiquiátricos, que las benzodiazepinas causan dependencia, y los síntomas de abstinencia de los medicamentos para la depresión son [muy similares](#) a los de las benzodiazepinas. [Aproximadamente la mitad de los pacientes](#) tienen dificultades para dejar de tomar medicamentos para la depresión.

"Hasta ahora, la mayoría de los estudios indican que el tratamiento farmacológico es absolutamente necesario para lograr la recuperación y aumentar la calidad de vida y prevenir la recaída en la mayoría de los pacientes con trastornos psiquiátricos graves". Como se señaló anteriormente, y en muchos artículos y libros científicos, estas afirmaciones también son descaradamente falsas.

Recomendaciones para un mejor periodismo

Prácticamente siempre, los medios de comunicación son portavoces acrílicos de la industria farmacéutica y del gremio psiquiátrico, en gran detrimento de los pacientes. Los periodistas deberían evitar ese tipo de periodismo equivocado. En particular, deben ser conscientes de que la mayoría de los psiquiatras destacados tienen graves conceptos erróneos sobre su especialidad, que van directamente en contra de la ciencia más sólida que tenemos.

En 2022 publiqué *Libro de texto de psiquiatría crítica* , que está [disponible gratuitamente](#) en mi sitio web y se está traduciendo al español. Mi libro describe lo que está mal en los libros de texto de psiquiatría utilizados por los estudiantes de medicina, psicología y psiquiatría. Leí los cinco libros de texto más utilizados en Dinamarca y descubrí una letanía de afirmaciones engañosas y erróneas sobre las causas de los trastornos de salud mental, si son genéticos, si pueden detectarse en un escáner cerebral, si son causados por un desequilibrio químico, si los diagnósticos psiquiátricos son fiables y cuáles son los beneficios y daños de los fármacos psiquiátricos y los

electroshocks. Gran parte de lo que se afirma equivale a deshonestidad científica. También describo fraudes y manipulaciones graves de los datos en investigaciones citadas con frecuencia. Concluyo que la psiquiatría biológica no ha aportado nada útil y que la psiquiatría como especialidad médica hace más daño que bien.

Son conclusiones duras, pero se basan en evidencia sólida (hay 701 referencias en el libro).

Cuando los periodistas entrevistan a un psiquiatra u otro profesional de la salud sobre psiquiatría, siempre deben comprobar si lo que se dice es correcto, lo cual rara vez es así. En el Reino Unido, pueden ponerse en contacto con [el Consejo de Psiquiatría basada en la Evidencia](#) o con Hugh Middleton o Joanna Moncrieff, los copresidentes de la [Red de Psiquiatría Crítica del Reino Unido](#) . En Norteamérica, pueden ponerse en contacto con el periodista científico Robert Whitaker, fundador del sitio web [Mad in America](#) , o con los psiquiatras David Healy o Peter Breggin, todos los cuales han escrito excelentes libros sobre psiquiatría. Para otros países, pueden [contactarme](#) y yo mismo me ayudaré o los recomendaré a otras personas.

Sobre todo, sea concreto y veraz. Evite declaraciones de marketing sin sentido como "a pesar de sus efectos secundarios, vale la pena tomar los medicamentos" o "muchas personas han recibido ayuda". Estas afirmaciones radicales son falsas. Los daños y beneficios rara vez se miden en la misma escala, pero cuando los pacientes en un ensayo controlado con placebo de una pastilla para la depresión deciden si vale la pena continuar en el ensayo, emiten un juicio sobre si los beneficios que perciben superan los daños. Mi grupo de investigación hizo un análisis de este tipo basándose en informes de estudios clínicos que obtuvimos de los reguladores de medicamentos y encontró que un [12% más de pacientes](#) abandonaron una pastilla para la depresión que un placebo ($P < 0,00001$). Por tanto, los pacientes consideran que el placebo es más útil que un fármaco para la depresión.

Recomendaciones para psiquiatras destacados.

Los conceptos erróneos entre los líderes psiquiátricos difieren tanto de la evidencia científica y de lo que experimentan los pacientes, sus familiares y otras personas que parece justificado decir que sufren de un engaño colectivo. Un [delirio](#) es una creencia que es claramente falsa y una persona con un delirio se aferrará firmemente a esa creencia independientemente de la evidencia de lo contrario.

Los delirios son un síntoma clave de la psicosis en la que los pensamientos y percepciones de las personas se ven alterados y tienen dificultades para reconocer [lo que es real y lo que no](#) .

Terminaré con un experimento mental. Utilizando los propios sistemas de diagnóstico y la práctica de los psiquiatras, se puede argumentar que los líderes psiquiátricos como los que escribieron el artículo de opinión totalmente falso anterior deberían ser tratados enérgicamente con neurolepticos, también llamados antipsicóticos. Estoy convencido de que si probaran sus propias medicinas, pocos de ellos mantendrían sus ilusiones sobre lo buenas que son, para beneficio de la humanidad.

"Lento avance" de la profilaxis preexposición contra el virus de inmunodeficiencia humana en Latinoamérica

Matías Loewy

Medscape, 12 de septiembre de 2023

<https://espanol.medscape.com/verarticulo/5911416> (de libre acceso en español)

BUENOS AIRES, ARG. Aunque en los últimos años creció el número de países de Latinoamérica y el Caribe que implementaron programas de profilaxis preexposición contra el virus de inmunodeficiencia humana y entre 2020 y 2022 se triplicó el número de usuarios, los progresos en la región aún son "lentos"; la amplia mayoría de quienes podrían beneficiarse de esta estrategia no accede a ella y la provisión es muy desigual en distintas poblaciones vulnerables, como la de las mujeres, coincidieron panelistas de una sesión del XX Simposio Científico de la Fundación Huésped, realizado en esta ciudad del 30 de agosto al 1 de septiembre pasado.[1]

"Hace falta un mayor esfuerzo para planificar las coberturas y definir mejor los perfiles de las personas que entren a probar esta estrategia. El avance es lento. Recién estamos empezando y existen muchas barreras para el enrolamiento de usuarios, la continuación y el cumplimiento terapéutico", señaló uno de los expositores, Dr. Carlos F. Cáceres Palacios, Ph. D., máster en salud pública, profesor de salud pública y fundador del Centro de Investigación Interdisciplinaria en Sexualidad, SIDA y Sociedad de la Universidad Peruana Cayetano Heredia, en Lima, Perú, donde también ejerce como vicerrector de investigación.

La provisión de profilaxis preexposición, definida como la medicación antirretroviral destinada a personas que no tienen el

virus de inmunodeficiencia humana para reducir su posibilidad de infección, es una estrategia preventiva complementaria recomendada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) desde 2015, especialmente enfocado a personas clave o con riesgo sustancial.

Sin embargo, existen desde prejuicios hasta barreras culturales y económicas que han retrasado la implementación efectiva de estos programas en la región. El Dr. Cáceres señaló que para 2022 había 24 países de la región que reportaban usuarios de profilaxis preexposición en el marco de programas: Antigua y Barbuda, Argentina, Bahamas, Barbados, Brasil, Chile, Colombia, Costa Rica, Cuba, Dominica, Ecuador, Guatemala, Granada, Guyana, Haití, Honduras, Jamaica, México, Paraguay, Panamá, Perú, Santa Lucía y República Dominicana y Uruguay.

Sin embargo, en la mayoría de esos países todavía la cantidad de usuarios es muy incipiente. Entre 2020 y 2022 la cifra en el conjunto de los países subió de 34.500 a 105.000, pero solo Brasil aporta poco más de la mitad del total. Del resto, Guatemala, Haití y México lideraban la lista el año pasado, según datos de la Organización Panamericana de la Salud (OPS).

Nota de Salud y Fármacos: puede seguir leyendo el artículo en el enlace que aparece en el encabezado.

Las terapias génicas no son la panacea

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2023; 26 (4)

Tags: Zolgensma, administración de tratamientos génicos, tratamientos génicos podrían no ser curativos, precio de tratamietnos génicos, revisar el costo de los tratamientos génicos, atrofia muscular espinal

Reuters ha publicado un artículo sobre el impacto que el tratamiento con Zolgensma ha tenido en los niños a quienes se ha aplicado [1]. Según el artículo, que resumimos seguidamente, este medicamento se lanzó como posible cura, sin embargo, parece que entre los niños que lo han recibido ha aumentado el uso de terapias complementarias. Este ejemplo plantea dudas sobre la efectividad de otras terapias génicas u cuestiona el esquema de precios.

La atrofia muscular espinal (AME) es la primera causa genética de muerte infantil, pues impide que los niños tengan suficiente fuerza para andar, hablar, tragar o incluso respirar. Las terapias génicas funcionan sustituyendo los genes, el gen liberado por Zolgensma da instrucciones al cuerpo para fabricar una proteína vital para el control muscular.

El artículo describe a un niño diagnosticado con AME a los tres meses, que recibió tratamiento con Zolgensma (a un costo de US\$2,25 millones) cuando tenía ocho meses de edad. Tras el tratamiento, Ben fue capaz de mantener la cabeza erguida durante unos segundos, pero no llegó a poder darse la vuelta o sentarse, y al cabo de unas semanas los médicos le recomendaron

añadir otro fármaco. Según seis importantes neurólogos estadounidenses, es frecuente que los médicos que tratan a niños con esta patología que han recibido la terapia génica tengan que recurrir a fármacos adicionales.

Zolgensma se ha administrado a más de 3.000 niños en todo el mundo, y en el 2022 sus ventas alcanzaron los US\$1.400 millones, que representan el 91% de las ventas mundiales de terapias génicas.

Según Novartis, el tratamiento ha funcionado bien para muchos. Dependiendo del momento del tratamiento, la mayoría de los pacientes han pasado a tragar, respirar o incluso caminar de forma independiente, y algunos son capaces de correr y trepar.

Tres de las seis familias entrevistadas por Reuters, cuyos hijos recibieron Zolgensma, dijeron que estaban progresando tan bien como se esperaba; la de Ben fue la única que recurrió a otro tratamiento.

Pero los datos de Novartis también muestran que casi un tercio de los niños de un estudio en curso tuvieron que recibir otros fármacos.

Según los neurólogos, la percepción de que Zolgensma iba a ser una cura completa no se está cumpliendo, y básicamente se pasa

de una enfermedad mortal a una enfermedad crónica. Admiten que el tratamiento ha sido transformador, pero dicen que la trayectoria de cada niño es única. Ahora, incluso Novartis ha dejado de presentar a Zolgensma como una cura.

Dada esta nueva realidad, hay que cuestionar si los beneficios del medicamento justifican su elevado costo, y esta pregunta se puede extrapolar a las otras terapias génicas aprobadas (la terapia génica contra la hemofilia que fue valorada por CSL Behring en US\$3,5 millones) y las otras 26 que se encuentran en las últimas fases de desarrollo.

El Instituto de Revisión Clínica y Económica (ICER), un grupo de investigación sobre precios de medicamentos, ha dicho que el precio máximo de Zolgensma debería ser de US\$1,1 millón a US\$1,9 millones. Los otros dos tratamientos disponibles para la AME tampoco son baratos. Spinraza, de Biogen, que se inyecta en la columna vertebral, tiene un precio de lista en EE UU de US\$800.000 el primer año, seguido de dosis de mantenimiento de US\$400.000 al año. Evrysdi, de Roche, una solución oral, cuesta entre US\$100.000 y US\$340.000 al año, en función del peso del paciente.

Muchos padres de niños con AME afirman que Zolgensma merece la pena.

Parece que el tratamiento funciona mejor cuando se infunde lo más pronto posible después del nacimiento -algunos pacientes pueden empezar a sufrir degeneración antes de nacer- y Ben lo recibió en un momento relativamente tardío y además tiene la forma más grave de AME.

También hay que tener en cuenta que no todos los niños son candidatos para beneficiarse del tratamiento. Hay niños, se calcula que entre el 15 y el 20% que tienen anticuerpos contra el virus modificado que utiliza Zolgensma para administrar el gen. Otros pueden no ser elegibles por presentar problemas hepáticos. El año pasado, dos niños de Rusia y Kazajstán murieron de insuficiencia hepática aguda varias semanas después de recibirlo.

En general, el cuerpo desarrolla anticuerpos contra los virus que se utilizan en las terapias génicas, por lo que solo se pueden utilizar una vez.

Fuente Original

1. Deena Beasley. Insight: What happens when a \$2 million gene therapy is not enough. Reuters, 16 de agosto de 2023

Brasil. Uso potencialmente inapropiado de medicamentos por los adultos mayores en una municipalidad del sur de Minas Gerais: estudio de prevalencia

(Use of potentially inappropriate medication by older adults in a southern municipality of Minas Gerais: prevalence study).

Vieira LB, Silva SM, Reis TM, Santana LN, Dutra CC, Reis AM.

Rev Bras Farm Hosp Serv Saude [Internet]. 2023Jun.28 [cited 2023Oct.22];14(2):827.

<https://rbfhss.org.br/sbrafh/article/view/827> (de libre acceso en inglés y portugués)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2023; 26 (4)*

Tags: uso inapropiado de medicamentos por adultos mayores

Resumen

Objetivos. Analizar la frecuencia de uso de medicamentos potencialmente inadecuados por los adultos mayores tratados por los servicios de atención primaria de un municipio del sur de Minas Gerais, y determinar los factores asociados.

Método. Estudio observacional transversal, realizado en servicios de atención primaria en una ciudad del sur de Minas Gerais. Los medicamentos potencialmente inadecuados para los adultos mayores se clasificaron de acuerdo con los criterios de la American Geriatric Society/ Beers 2019. Se realizó un análisis descriptivo y se determinó su frecuencia absoluta y relativa, y la dispersión. Para estudiar la asociación entre el uso de medicamentos potencialmente inapropiados por parte de los adultos mayores y las variables independientes se utilizó la prueba de chi cuadrado de Pearson. Las variables que se asociaron con el uso por adultos mayores de medicamentos potencialmente inapropiados con $p < 0,20$ se incluyeron en el modelo inicial de regresión logística múltiple. La selección de variables a incluir en el modelo final se definió por el método Backward. La magnitud de la asociación se estimó calculando el Odds Ratio. La adecuación de los modelos finales se evaluó mediante la prueba de Hosmer-Lemeshow.

Resultados: Se incluyeron en el estudio 436 pacientes mayores de 60 años. La frecuencia de uso de medicamentos potencialmente inapropiados por parte de los adultos mayores fue del 47,7%. Las clases de medicamentos potencialmente inapropiados más utilizadas por los adultos mayores fueron los inhibidores de la bomba de protones; las benzodiazepinas de acción prolongada, incluyendo el clonazepam y el diazepam; y los antidepresivos amitriptilina, clomipramina, imipramina y nortriptilina. La regresión logística mostró una asociación positiva del uso de medicamentos potencialmente inapropiados por parte de los adultos mayores con la polifarmacia, la ausencia de pareja y la presencia en dos o más consultas en los últimos seis meses. Se identificaron 48 medicamentos potencialmente inapropiados para los adultos mayores en el Listado Municipal de Medicamentos de la ciudad donde se realizó este estudio, lo que corresponde al 43,6% del total de medicamentos estandarizados en la ciudad.

Conclusiones. La frecuencia de uso de medicamentos potencialmente inadecuados por los adultos mayores que acuden a los servicios de atención primaria en la ciudad investigada fue alta. Este estudio puede ayudar a los profesionales de salud que trabajan en atención primaria a tomar decisiones, contribuyendo a garantizar la seguridad de los medicamentos para esta población.

Brasil. **Uso de medicamentos ototóxicos en la unidad de cuidados intensivos neonatales**

(O uso de medicamentos ototóxicos na uti neonatal).

Ivano LRPFM, de Freitas JF, Silva ACD, de Oliveira AI.

Revista Contemporânea, 2023;3(8), 11636–11654.

<https://doi.org/10.56083/RCV3N8-093> (de libre acceso en portugués)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2023; 26 (4)

Tags: UCI neonatal, sordera, pérdida audición, aminoglucósidos, gentamicina, amikacina, ototoxicidad

Las UCI neonatales son sectores que se ocupan de diversas complicaciones, especialmente cuando afectan a recién nacidos prematuros. Entre los posibles problemas que se pueden presentar figura el uso de medicación ototóxica, que es perjudicial para el sistema auditivo del neonato y puede causar sordera irreversible. En este contexto, el objetivo de este artículo fue analizar el uso de medicación que puede causar efectos secundarios auditivos graves en los recién nacidos ingresados en la UCI neonatal. Para ello, se realizó una revisión bibliográfica, con enfoque cualitativo y fines exploratorios, con un relevamiento de publicaciones científicas en las plataformas Google Scholar, SciELO (Scientific Electronic Library Online) y BVS (Biblioteca Virtual en Salud). A partir de esta investigación,

fue posible constatar que la prematuridad es un problema mundial de salud pública que afecta principalmente a los países menos desarrollados, que no cuentan con una infraestructura adecuada para la atención de las gestantes. Los recién nacidos prematuros pueden sufrir diversos problemas de salud, entre ellos pérdida de audición debido al uso de medicamentos ototóxicos. Entre los distintos tipos de fármacos que pueden causar pérdida de audición destacan los del grupo de los aminoglucósidos, potentes antibióticos que se utilizan para tratar las infecciones causadas por bacterias Gram negativas, como la gentamicina y la amikacina. Entre las posibles medidas de control para evitar la ototoxicidad de estos medicamentos, se encuentra la monitorización de la función auditiva de los neonatos prematuros en tratamiento con estas sustancias, así como la adopción de una dosis y posología que evite daños mayores.

Colombia. **Adherencia al tratamiento farmacológico en enfermedades crónicas no transmisibles en población colombiana: revisión sistemática y metaanálisis**

Catalina Cáceres, Álvaro José Lora, Silvia Juliana Villabona, María Catalina Rocha, Paul Anthony Camacho

Biomédica 2023; 43 Sp. 2. DOI: <https://doi.org/10.7705/biomedica.7077>

Resumen

Introducción. Las enfermedades crónicas no transmisibles representan la principal causa de muerte en el mundo y su prevalencia va en aumento debido a la transición epidemiológica. A pesar de los avances en su manejo, las cifras de control son deficientes y esto se atribuye a múltiples factores, entre los cuales, la adherencia al tratamiento farmacológico es uno de los más representativos y menos estudiados en la población colombiana.

Objetivo. Establecer la frecuencia de casos adherentes al tratamiento farmacológico en pacientes de Colombia con hipertensión arterial, enfermedad cerebrovascular, diabetes Mellitus, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y dislipidemia entre el 2005 y el 2022.

Materiales y métodos. Revisión sistemática de la literatura y metanálisis de estudios identificados mediante las bases de datos MedLine y Lilacs para sintetizar cuantitativamente el porcentaje de adherencia a los medicamentos.

Resultados. 14 estudios cumplieron los criterios de inclusión y 5658 pacientes fueron analizados en total. La adherencia a los medicamentos fue del 59%, con una heterogeneidad alta entre los estudios incluidos (IC 95% 46-71%; I² =98.8%, p<0.001). Con una adherencia mayor para diabetes mellitus 79% (IC 95%: 65-90%), dislipidemia 70% (IC 95%: 66-74%) e hipertensión arterial 51% (IC 95%: 31-72%).

Conclusiones: La revisión sistemática muestra una baja adherencia a las recomendaciones sobre el manejo farmacológico en enfermedades crónicas no transmisibles, lo que puede redundar en los resultados clínicos y en la carga de enfermedad a largo plazo.