

Boletín Fármacos: *Prescripción, Farmacia y Utilización*

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



Volumen 27, número 4 , noviembre 2024



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

Editores

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

Asesor de Farmacia

Emilio Pol Yanguas

Asesores en Farmacología

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

Corresponsales

Rafaela Sierra, Centro América
Raquel Abrantes, Brasil

Webmaster

People Walking

Equipo de Traductores

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

Comunicadora

Andrea Carolina Reyes Rojas, Colombia

Editores Asociados

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

Carlos Durán, Ecuador
Juan Erviti, España
Jaime Escobar, Colombia
Eduardo Espinoza, El Salvador
Rogelio A. Fernández Argüelles, México
Corina Bontempo Duca de Freitas, Brasil
Duilio Fuentes, Perú
Adriane Fugh-Berman, Estados Unidos
Volnei Garrafa, Brasil
Sergio Gonorazky, Argentina
Alejandro Goyret, Uruguay
Fernando Hellmann, Brasil
Luis Eduardo Hernández Ibarra, México
Óscar Lanza, Bolivia
René Leyva, México
Mariano Madurga, España
Ricardo Martínez, Argentina
Gonzalo Moyano, Argentina
Peter Maybarduk, Estados Unidos
Gabriela Minaya, Perú
Julián Pérez Peña, Cuba
Francisco Rossi, Colombia
Luis Carlos Saíz, España
Bruno Schlemper Junior, Brasil
Jan Helge Solback, Noruega
Juan Carlos Tealdi, Argentina
Federico Tobar, Panamá
Claudia Vacca, 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 DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.14253188>

Índice

Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2024; 27(4)

Noticias sobre la Covid

Revisión sistemática de nirmatrelvir/ritonavir y molnupiravir para tratar el coronavirus 2019 Haslam A, Prasad V.	1
Interacciones fármaco-fármaco y tolerabilidad clínica de la colchicina entre pacientes con covid-19: un análisis secundario del ensayo clínico aleatorizado COLCORONA. Alfehaid LS, Farah S, Omer A, et al.	1
¿Qué utilidad tiene el Paxlovid® en 2024? Therapeutics Letter, abril 2024 (número 149)	2

Medicamentos a Evitar

Antídotos contra la sobredosis de opiáceos que se deben evitar: Dosis elevadas de naloxona y aerosoles nasales de nalmefteno Worst Pills, Best Pills. Septiembre de 2024	3
No Usar: Resmetirom (Rezdiffra) para la esteatohepatitis no alcohólica (enfermedad del hígado graso) Worst Pills, Best Pills, Septiembre de 2024	5

Innovación

Atalureno (Translarna) para la distrofia muscular de Duchenne Prescrire International 2024; 33 (261): 186	6
Bictegravir + emtricitabina + tenofovir alafenamida (Biktarvy) para tratar la infección por VIH a partir de los dos años Prescrire International 2024; 33 (261): 179	7
Bimekizumab (Bimzelx) para la espondiloartritis axial o la artritis psoriásica Prescrire International 2024; 33 (262): 208	8
Dupilumab (Dupixent) para el prurigo nodular Prescrire International 2024; 33 (261): 183-184	9
Lacosamida (Vimpat) para las convulsiones focales en niños de dos a cuatro años Prescrire International 2024; 33 (261): 178-179	10
Netarsudil (Rhokiinsa) o netarsudil + latanoprost (Roclanda) para el glaucoma crónico Prescrire International 2024; 33 (261): 184-186	10
Olipudasa alfa (Xenpozyme) para el déficit de esfingomielinasa ácida de tipo B o A/B Prescrire International 2024; 33 (262): 209-210	13
Selinexor (Nexpovio) para el mieloma múltiple recidivante o refractario Prescrire International 2024; 33 (262): 201-203	14
Inyecciones de semaglutida (Wegovy) para adolescentes obesos Prescrire International 2024; 33 (262): 206	17
Setmelanotida (Imcivree) para el síndrome de Bardet-Biedl Prescrire International 2024; 33 (262): 214	18
Zanubrutinib (Brukinsa) para ciertas neoplasias hemáticas Prescrire International 2024; 33 (261): 180-182	19

Cannabis Medicinal

Consumo de cannabis prenatal y resultados del embarazo materno Young-Wolff KC, Adams SR, Alexeeff SE, Zhu Y, Chojolan E, Slama NE, et al.	21
Consumo de cannabis y cáncer de cabeza y cuello Gallagher TJ, Chung RS, Lin ME, Kim I, Kokot NC.	22

Resistencia Antimicrobiana

Los líderes mundiales aprueban un compromiso histórico para reducir las muertes por resistencia a los antibióticos en un 10% para 2030 Elaine Ruth Fletcher.	23
Principales conclusiones de la mesa redonda sobre gobernanza mundial de la resistencia a los antibióticos, en los países de medianos y bajos ingresos ReAct, 12 de julio de 2024	25
Aún no hay consenso sobre la Declaración Política sobre la RAMI para la Asamblea General de la ONU Third World Network, 27 de agosto de 2024	28
Analizar la resistencia a los antimicrobianos como parte de una serie de problemas que requieren respuesta colectiva Weldon I, Liddell K, Rogers Van Katwyk S, Hoffman SJ, Minssen T, Outtersson K, et al.	31
Catalizar la acción política para abordar la resistencia a los antimicrobianos: Próximos pasos para la gobernanza mundial Anthony D. So	31
La OMS lanza una guía para frenar la contaminación por antibióticos en la producción. Esta polución puede contribuir al desarrollo de bacterias resistentes, poniendo en riesgo la efectividad de estos medicamentos a nivel mundial El Global, 3 de septiembre de 2024	31
Tendencias en el desarrollo de productos antibacterianos y recomendaciones para mejorar la investigación y el desarrollo: informe de políticas OMS, agosto 2024	32

Prescripción

Revisión del bloqueador del factor de necrosis tumoral, adalimumab (HUMIRA) Worst Pills, Best Pills. Agosto de 2024	33
Bedaquilina para el tratamiento de la tuberculosis AIS Perú, 30 de octubre de 2024	35
benfluorex Apelación del juicio por Mediator: una sentencia que refleja mejor el daño que causó Prescrire International 2024; 33 (261): 194	41
Caftores para tratar la fibrosis quística: hipervitaminosis A e hipertensión intracraneal Prescrire International 2024; 33 (261): 189	41
Caftores: depresión, ansiedad, suicidio (Caftors: depression, anxiety, suicide) Prescrire International 2024; 33 (262): 218	42
Ceftriaxona por vía subcutánea: necrosis cutánea grave Prescrire International 2024; 33 (261): 190	43
Recapacite sobre la clindamicina y la seguridad del paciente dental Therapeutics Letter 2024; 148	44
Corticoesteroides inhalados para el EPOC: infecciones pulmonares Prescrire International 2024; 33 (261): 192	45
Mínimizando los corticoides inhalados para EPOC Therapeutics Initiative, diciembre 2023	45
Inyección de corticotropina de depósito (Acthar Gel) para enfermedades autoinmunes e inflamatorias: Uso Limitado Worst Pills, Best Pills. Agosto de 2024	46
Daprodustat (Jesduvroq): el primer fármaco oral contra la anemia causada por la insuficiencia renal crónica Worst Pills, Best Pills. Octubre de 2024	48
Eficacia y seguridad de los inhibidores del receptor de andrógenos para el tratamiento del cáncer de próstata avanzado: una revisión sistemática y un metaanálisis en red Xiao S, Yin H, Lv X, et al.	51

Olipudasa alfa (Xenpozyme) para el déficit de esfingomielinasa ácida de tipo B o A/B Prescrire International 2024; 33 (262): 209-210	51
Medicamentos que contienen pseudoefedrina para tratar el resfriado: la EMA desaprovecha una oportunidad para proteger a los pacientes Prescrire International 2024; 33 (262): 213	52
Ritlecitinib (Litfulo): Mala elección para tratar la alopecia areata grave Worst Pills, Best Pills. Septiembre de 2024	53
La evidencia sobre la eficacia de los 10 medicamentos más prescritos en Inglaterra, Francia y EE UU: una revisión de alcance Fournier J, Barret L, Khouri C, Naudet F, Boussageon R, Roustit M.	55
Metaanálisis de los efectos del tratamiento en estudios aleatorizados y no aleatorizados de intervenciones farmacológicas Salcher-Konrad M, Nguyen M, Savović J, Higgins JPT, Naci H.	56
Antivirales para el tratamiento de la gripe grave: revisión sistemática y metaanálisis en red de ensayos controlados aleatorizados Gao, Ya et al.	57

El Adulto Mayor

¿Qué debo saber sobre los últimos Criterios de Beers para el uso de medicamentos en adultos mayores? Kelsey Giara	58
Estudio demuestra que el hipotiroidismo subclínico se resuelve sin fármacos en muchos adultos mayores Worst Pills, Best Pills. Agosto de 2024	59
Manejo de la hipertensión en personas mayores: conceptos actuales James Steckelmacher, Catherine Graham, Carmela Maniero, Ajay Gupta	61
El costo de medicamentos potencialmente inapropiados para adultos mayores en Canadá: un estudio transversal comparativo Huon J, Sanyal C, Gagnon CL, Turner JP, Khuong NB, Bortolussi-Courval É, et al.	70
Prevalencia de medicamentos potencialmente inapropiados y dinámica de prescripción en pacientes ancianos hospitalizados en España Puig T, Leache L, González-Senac NM, Carreras E, Gutiérrez-Valencia M, Losa L, et al.	70
Suplementación con vitamina D e incidencia de fracturas en la población anciana sana: un metaanálisis de ensayos controlados aleatorizados de Souza, M.d.M., Moraes Dantas, R.L., Leão Durães, V. et al.	71
El Departamento de Salud pública una guía farmacoterapéutica para profesionales que atienden a las personas mayores en residencias y centros sociosanitarios Gobierno del País Vasco, 14 de octubre de 2024	71
Adopción de los criterios STOPP/START versión 3 en la práctica clínica: guía de preguntas y respuestas para profesionales sanitarios Lunghi C, Domenicali M, Vertullo S, Raschi E, De Ponti F, Onder G, Poluzzi E.	72

Oncología

Retirada del mercado de ibrutinib y problemas con la aprobación terapéutica Lipfert C, Kim MS, Haslam A, Prasad VK	73
Inhibición dual de puntos de control en melanoma con $\geq 1\%$ de PD-L1: es hora de reevaluar la evidencia Donia M, Prasad V.	74

Salud de la Mujer y los Niños

Exposición a corticosteroides en el útero: aumento del riesgo de infecciones graves durante el primer año de vida Prescrire International 2024; 33 (262): 215	74
---	----

Topiramato y riesgos asociados al embarazo: medidas adoptadas en Europa Prescrire International 2024; 33 (162): 210	75
Tratamiento de reemplazo de opioides durante el embarazo: para el feto, la buprenorfina parece menos riesgosa que la metadona Prescrire International 2024; 33 (262): 216	76
Uso de psicofármacos durante la gestación: necesidad vs seguridad: Vallejos Narváez, Álvaro G, Rueda Reatiga, L M., & Santa Villalba, CA	77

Salud Mental

Libro de texto de psiquiatría crítica Peter C Gøtzsche	77
Las pastillas para la depresión ¿mejoran la calidad de vida? Peter C. Gøtzsche.	78
Riesgo de experimentar el primer episodio de psicosis y manía tras el consumo de anfetaminas recetadas Moran LV, Skinner JP, Shinn AK, Nielsen K, Rao V, Taylor ST, et al.	79
Metadona: un análisis de los efectos adversos notificados en Francia Prescrire International 2024; 33 (261): 187-189	79
Características de pacientes readmitidos por patologías psiquiátricas en México Fernando Fuentes.	82

Farmacia y Dispensación

La historia detrás del Dr Simi, el ícono de las farmacias baratas que llegó a Chile desde México Nicole Iporre	82
Ácidos grasos poliinsaturados omega 3: los Resúmenes de características del producto (RCP) minimizan el riesgo de fibrilación auricular dependiente de la dosis Prescrire International 2024; 33 (262): 211	83
Eliminación gradual de los prospectos impresos: ¿responsabilidad o irresponsabilidad ambiental? Prescrire International 2024; 33 (262): 199	84
La DEA emite una advertencia sobre las farmacias ilegales en línea United States Drug Enforcement Administration - DEA. 4 de octubre del 2024	85

Utilización

Mejorar el acceso equitativo a antibacterianos eficaces: un enfoque ecosistémico Cohn J, Balasegaram M, Srinivasan H, Menghaney L, Mpundu M, Waning B, et al.	86
Los errores más comunes que se cometen con los medicamentos Jancee Dunn	87
El uso abusivo/indiscriminado de Clonazepam en mujeres: una revisión de la literatura Débora Batista Martins et al.	88
El uso indiscriminado de psicoestimulantes en la población joven: impactos, desafíos y perspectivas Guilherme Galvone Fonseca Costa et al	88
Retos y riesgos del uso indiscriminado de psicoestimulantes entre estudiantes universitarios: impactos, métodos y prevención Morais MM de, Oliveira, DD de, Castôr K S, Rocha K A A da, Alves T de S, Silva IM, Monteiro ACF, Cavalcante LA, Souza PF de, & Araújo M P de.	88
En los últimos 15 años en México se duplicaron las tasas de sobredosis fatales por uso de drogas Panorama médico en México Guillermo Cárdenas Guzmán	89

Noticias sobre la Covid

Revisión sistemática de nirmatrelvir/ritonavir y molnupiravir para tratar el coronavirus 2019

(A Systematic Review of Nirmatrelvir/Ritonavir and Molnupiravir for the Treatment of Coronavirus Disease 2019)

Haslam A, Prasad V.

Open Forum Infect Dis. 30 de agosto de 2024;11(9):ofae497 (de libre acceso en inglés)

<https://academic.oup.com/ofid/article/11/9/ofae497/7750704>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2024; 27 (4)

Tag: ensayo clínico; covid-19; molnupiravir; nirmatrelvir/ritonavir

Resumen

Antecedentes: Para abordar la necesidad de tratamientos para pacientes con enfermedad por coronavirus 2019 (covid-19), se ha otorgado la aprobación regular o una autorización de uso de emergencia a tres terapias. Estas autorizaciones se basaron en datos aleatorios que mostraban una reducción en las muertes/hospitalizaciones, pero desde entonces, las cepas virales circulantes y la inmunidad de la población han cambiado.

Métodos: Los autores utilizaron PubMed, Web of Science, Embase y ClinicalTrials.gov para identificar ensayos clínicos que probaran *nirmatrelvir/ritonavir* y *molnupiravir* para la covid-19. Identificaron todos los ensayos que probaron *nirmatrelvir/ritonavir* y *molnupiravir* en pacientes con covid-19 y evaluaran su eficacia agrupando los estudios en un metaanálisis. Calculamos las estimaciones agrupadas de hospitalización y muerte en pacientes con covid-19, y el número de estudios con datos publicados/informados.

Resultados: De los 23 estudios que identificamos, once probaron *nirmatrelvir/ritonavir*, diez probaron *molnupiravir* y dos

probaron ambos agentes. La estimación agrupada sobre el efecto de *molnupiravir* en la reducción de muertes y hospitalizaciones fue de 0,62 (intervalo de confianza [IC] del 95 %, 0,15-2,53), y la estimación agrupada para el *nirmatrelvir/ritonavir* fue de 0,33 (IC del 95 %, 0,03-3,35).

El ensayo con *nirmatrelvir/ritonavir* que informó mejoras significativas evaluó a personas que estaban infectadas predominantemente con variantes anteriores de covid-19, mientras que los dos ensayos nulos se hicieron en personas infectadas con variantes más recientes.

Los dos ensayos positivos para el *molnupiravir* incluyeron a participantes principalmente con la variante Delta, mientras que los ensayos nulos se evaluaron más tarde, contra variantes más recientes.

Conclusión: Si bien los datos de los primeros ensayos muestran que estas terapias eran eficaces, los efectos agrupados generales no son significativos, lo que sugiere que las recomendaciones y el uso de las terapias de orales aprobadas para covid-19 se deben reevaluar en el contexto de las cepas virales circulantes y de la inmunidad de la población.

Interacciones fármaco-fármaco y tolerabilidad clínica de la colchicina entre pacientes con covid-19: un análisis secundario del ensayo clínico aleatorizado COLCORONA.

(Drug-Drug Interactions and the Clinical Tolerability of Colchicine Among Patients With covid-19: A Secondary Analysis of the COLCORONA Randomized Clinical Trial)

Alfehaid LS, Farah S, Omer A, et al.

JAMA Netw Open. 2024;7(9):e2431309. doi:10.1001/jamanetworkopen.2024.31309

<https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2823301>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2024; 27 (4)

Tags: colchicina para covid, interacciones de la colchicina, COLCORONA, pandemia, covid 19

Puntos clave

Pregunta: ¿Las interacciones farmacológicas están asociadas con la seguridad y eficacia clínica de la colchicina en personas con covid-19?

Hallazgos: En este análisis secundario del ensayo COLCORONA que incluyó a 4.432 pacientes, las interacciones con estatinas y bloqueadores de los canales de calcio no modificaron la asociación entre la aleatorización a colchicina vs placebo y el riesgo de cualquier punto final de seguridad. Los hallazgos fueron similares para los puntos finales de eficacia.

Significado: Los hallazgos de este estudio sugieren que los cambios asociados con la interacción farmacológica en la farmacocinética de la colchicina no se traducen en cambios clínicamente significativos en su perfil de seguridad y eficacia.

Resumen

Importancia: La colchicina tiene muchas interacciones farmacológicas con medicamentos comúnmente recetados. Solo los estudios farmacocinéticos han proporcionado datos sobre las interacciones farmacológicas de la colchicina.

Objetivo: Evaluar la tolerabilidad clínica de la colchicina según la presencia o ausencia de una interacción farmacológica.

Diseño, entorno y participantes: Se realizó un análisis secundario del ensayo COLCORONA. El ensayo COLCORONA fue un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo realizado en Brasil, Canadá, Grecia, Sudáfrica, España y los EE UU entre el 23 de marzo de 2020 y el 20 de enero de 2021. El ensayo COLCORONA incluyó pacientes ambulatorios con covid-19 con al menos 1 característica de alto riesgo y comparó los efectos de la colchicina (0,5 mg dos veces al día durante 3 días, luego 0,5 mg diarios a partir de entonces) con placebo

durante 27 días. El análisis de datos se realizó del 24 de febrero de 2023 al 20 de junio de 2024.

Exposición: En este análisis secundario, se identificaron los medicamentos de referencia que tuvieron interacciones con la colchicina utilizando una clasificación de expertos publicada previamente.

Resultados y mediciones principales: El resultado primario de este análisis fue el compuesto de eventos adversos gastrointestinales graves y no graves relacionados con el tratamiento y no relacionados con el tratamiento. Los resultados secundarios fueron otros eventos adversos y el compuesto de muerte o ingreso hospitalario debido a la infección por covid-19. Se evaluaron modelos de regresión logística ajustados por edad, sexo, tasa de filtración glomerular estimada, diabetes, insuficiencia cardíaca e infarto de miocardio para determinar la modificación del efecto de la asociación entre el grupo de aleatorización y los resultados de interés según el estado de interacción fármaco-fármaco.

Hallazgos: La cohorte incluyó 2.205 participantes en el grupo de colchicina y 2.227 en el grupo de placebo (edad media, 54 [RIC,

47-61] años; 2389 [54%] mujeres). Las interacciones fármaco-fármaco más frecuentes de la colchicina fueron rosuvastatina (12%) y atorvastatina (10%). En modelos totalmente ajustados, las probabilidades de cualquier evento adverso gastrointestinal fueron 1,80 (IC del 95 %, 1,51-2,15) veces mayores en el grupo de colchicina que en el grupo de placebo entre las personas sin una interacción fármaco-fármaco y 1,68 (IC del 95 %, 1,24-2,26) veces mayores en el grupo de colchicina que en el grupo de placebo entre las personas con una interacción fármaco-fármaco ($P = 0,69$ para la interacción). El estado de interacción fármaco-fármaco no modificó significativamente el efecto de la colchicina sobre el compuesto de hospitalización o muerte por covid-19 (odds ratio, 0,91; IC del 95 %, 0,59-1,40 para la interacción fármaco-fármaco y 0,84; IC del 95 %, 0,60-1,19 para ninguna interacción fármaco-fármaco; $P = 0,80$ para la interacción).

Conclusiones y relevancia: En este análisis secundario del ensayo COLCORONA, las interacciones fármaco-fármaco de clase 3 o 4 del sistema de clasificación operativa no parecieron aumentar significativamente el riesgo de efectos adversos relacionados con la colchicina.

¿Qué utilidad tiene el Paxlovid® en 2024?

Therapeutics Letter, abril 2024 (número 149)

<https://www.ti.ubc.ca/es/2024/04/18/149-que-utilidad-tiene-el-paxlovid-en-2024/> (de acceso libre en español)

Resumen en Términos Sencillos

¿Debería tomar Paxlovid® para el covid-19?

Para la mayoría de las personas con covid-19, Paxlovid®:

NO le hará sentir mejor más rápido

NO reduce sus posibilidades de morir o ingresar en el hospital

¿Qué es el Paxlovid®?

El Paxlovid® (*nirmatrelvir-ritonavir*) es un medicamento para algunas personas que tienen covid-19. Su objetivo es reducir la posibilidad de morir o de hospitalización a causa del covid-19. Se puede utilizar en personas que: han dado positivo por covid-19 en los últimos 5 días, y tienen un alto riesgo de morir o de ir al hospital a causa del covid-19.

¿Qué significa “alto riesgo”?

Sólo se debe ofrecer Paxlovid® a personas con alto riesgo. Esto incluye a los siguientes pacientes:

- gravemente inmunocomprometidos (por ejemplo, aquellos que han recibido un trasplante de órganos o están siendo tratados por cáncer de sangre), o
- moderadamente inmunocomprometidos (por ejemplo, aquellos que reciben tratamiento para el cáncer, que toman inmunosupresores, algunas personas con VIH).

Para estas personas, el Paxlovid® puede reducir las posibilidades de morir o de ingresar en el hospital. Pregúntele a su médico o enfermera si cree que usted podría ser una persona de alto riesgo.

¿Qué pasa si no soy de “alto riesgo”?

Si no se encuentra en las categorías de alto riesgo anteriores, es poco probable que Paxlovid® le haga sentir mejor más rápido o

que reduzca sus posibilidades de morir o de ingreso hospitalario debido al covid-19. También podría experimentar efectos secundarios al tomar Paxlovid®. La posibilidad de hospitalización o muerte por covid-19 en British Columbia es ahora muy baja.

¿Ha cambiado la definición de “alto riesgo”?

Sí. Al principio de la pandemia de covid-19, se pensaba que ciertos factores hacían que las personas tuvieran muchas más probabilidades de enfermarse gravemente a causa del covid-19. Esto incluía la edad avanzada y enfermedades como derrames cerebrales, diabetes o problemas cardíacos. Hoy en día, la mayoría de las personas están vacunadas o ya han pasado el covid-19. Es menos probable que las cepas del virus que circulan actualmente hagan enfermarse de forma grave, en comparación con las primeras etapas de la pandemia.

¿Tiene efectos secundarios el Paxlovid®?

Las personas que toman Paxlovid® tienen más probabilidades de experimentar efectos adversos en comparación con quienes no lo toman. Estos efectos pueden incluir la alteración del gusto, diarrea, dolores musculares o náuseas. Su médico y su farmacéutico deberán verificar si es seguro tomar sus otros medicamentos junto con Paxlovid®. Es posible que deba suspender algunos de sus medicamentos habituales mientras toma Paxlovid®.

Resumen

Antecedentes: En 2024, el riesgo de hospitalización o muerte por covid-19 es bajo para la mayoría de las personas menores de 80 años en British Columbia (BC). Sin embargo, para aquellos con alto riesgo de complicaciones, la combinación de fármacos antivirales nirmatrelvir-ritonavir (NMV-r, comercializado como

Paxlovid®) se ha mostrado prometedora para reducir el riesgo combinado de hospitalización y muerte por covid-19.

Métodos: Evaluamos la eficacia de NMV-r según los resultados de tres ensayos clínicos controlados aleatorizados realizados por Pfizer, y de un estudio observacional realizado por *Therapeutics Initiative in British Columbia*. Además del impacto de NMV-r en la hospitalización o muerte relacionada con covid-19, consideramos la influencia del estado de vacunación en la efectividad del fármaco.

Resultados: El ensayo EPIC-HR mostró una reducción significativa de la hospitalización y muerte en pacientes no vacunados de alto riesgo durante 2021. Por el contrario, el ensayo EPIC-SR 2021-2022 no encontró ningún beneficio para

los pacientes vacunados de menor riesgo. El estudio observacional de BC encontró reducciones de riesgo estadísticamente significativas en grupos de alto riesgo, pero no en un grupo de perfil más amplio. NMV-r no afecta a la duración de los síntomas ni previene la transmisión y no se tiene constancia de que prevenga el covid de larga duración.

Conclusiones: NMV-r puede beneficiar a los pacientes de alto riesgo con covid-19, pero ofrece pocas ventajas para las personas vacunadas de menor riesgo. Como Paxlovid® tiene un coste en Canadá alrededor de 1400 dólares por tratamiento, la rentabilidad es una consideración importante. Los ensayos clínicos en marcha PANORAMIC y CanTreatcovid pueden proporcionar más información sobre los efectos a largo plazo del NMV-r en la infección por covid-19 y en la utilización del sistema sanitario.

Medicamentos a Evitar

Antídotos contra la sobredosis de opiáceos que se deben evitar: Dosis elevadas de naloxona y aerosoles nasales de nalmefeno

(*Opioid Overdose Antidotes to Avoid: High-Dose Naloxone and Nalmefene Nasal Sprays*)

Worst Pills, Best Pills. Septiembre de 2024

<https://www.worstpills.org/newsletters/view/1618>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2024; 27(4)*

Tags: sobredosis de opiáceos, naloxona en aerosol nasal de venta libre, acceso y costo naloxona y nalmefeno

La *naloxona* (Kloxxado, Narcan, Rextovy, Rezenopy, Rivive y genéricos) puede ser un antídoto vital contra la sobredosis de opiáceos. La *naloxona* actúa imitando a los opiáceos, bloqueando así sus efectos continuos y potencialmente mortales sobre el sistema nervioso.

Recientemente, la FDA ha aprobado otros dos fármacos para el trastorno por abuso de opiáceos, ambos en forma de aerosol nasal. Uno de ellos es la naloxona en dosis altas, y el otro es un derivado de la naloxona conocido como *nalmefeno* (Opvee). Aunque son eficaces, ni la *naloxona* a dosis altas ni el *nalmefeno* se deben considerar como tratamiento de elección para la sobredosis de opiáceos. El aerosol nasal de *naloxona*, de venta libre, es una opción más segura. Las nuevas formulaciones son más caras, suelen ser menos eficaces y pueden desencadenar un síndrome de abstinencia más prolongado e intenso.

Acerca de la naloxona y el nalmefeno

En 1971, la FDA aprobó por primera vez la *naloxona* como antídoto para la sobredosis de opiáceos [1]. En 1995, el *nalmefeno* se aprobó por primera vez para esa misma indicación [2]. El *nalmefeno* tiene una estructura casi idéntica a la de la *naloxona*, salvo por dos cambios de grupo químico relativamente pequeños. A dosis similares, el *nalmefeno* se une a los receptores opiáceos durante más tiempo que la *naloxona*.

Cuando se aprobaron por primera vez, tanto la *naloxona* como el *nalmefeno* solo estaban disponibles en forma inyectable. Las formulaciones de *naloxona* en aerosol nasal de venta libre son un avance importante en cuanto a los fármacos de reversión de sobredosis de opiáceos, tal y como se analizó en el número de noviembre de 2023 de *Worst Pills, Best Pills News* [3]. El aerosol nasal de *nalmefeno*, sin embargo, solo está disponible

con receta médica.

El aerosol nasal de *nalmefeno* fue aprobado por primera vez por la FDA en mayo de 2023 [4] y tenía un precio medio al por mayor de US\$59 por dosis de 2,7 miligramos (mg) [5]. El producto está aprobado para su uso en respuesta inmediata en personas mayores de 12 años —en caso de que se sepa o se sospeche que se ha producido una sobredosis de opiáceos—, junto con RCP según sea necesario y repetidamente según sea necesario para provocar una respuesta (movimiento, verbalizaciones) que incluya el restablecimiento de la respiración, a un mínimo de 12 respiraciones por minuto aproximadamente [6]. Se debe solicitar asistencia médica de emergencia inmediatamente después de administrar la primera dosis, como en el caso del uso de *naloxona*. La atención posterior a la sobredosis no suele requerir hospitalización, pero debe incluir asesoramiento sobre trastornos por abuso de sustancias e interconsulta para el tratamiento, incluyendo el posible inicio de un tratamiento con buprenorfina.

Las dosis de *naloxona* en aerosol nasal de venta libre (Narcan, Rivive y genéricos) son de 3 a 4 mg cada una. Las versiones de venta con receta del aerosol nasal (Kloxxado) que suministran el doble de esas dosis, o más, se han aprobado recientemente. En 2021, la FDA aprobó un aerosol de 8 mg con un precio de US\$75 por dosis [7]. En abril de 2024, la agencia aprobó un aerosol de 10 mg (Rezenopy; precio no disponible) [8].

Comparación de la seguridad y eficacia

Las etiquetas de la *naloxona* en dosis altas y de los aerosoles nasales de *nalmefeno* contienen advertencias casi idénticas. Entre los problemas agudos que suponen ambos tratamientos se encuentran la depresión respiratoria recurrente (respiración lenta o ausente), la eficacia limitada para revertir la sobredosis causada por la *buprenorfina* (un tratamiento habitual para el trastorno por abuso de opiáceos), los síntomas graves de abstinencia y los eventos cardiovasculares. Cuando se utiliza *nalmefeno*, la

reintroducción de opiáceos para aliviar los síntomas de abstinencia puede provocar una sobredosis inesperada.

El *nalmefeno* no es el fármaco de primera elección para revertir la sobredosis de opiáceos, ya que la *naloxona* suele ser eficaz y su período de semidesintegración en el organismo es más largo que el de la *naloxona* [9]. Aunque el *nalmefeno* se desarrolló como una alternativa a la *naloxona* de acción más rápida y prolongada, estos atributos también aumentan el riesgo de síndrome de abstinencia intenso y prolongado [10].

A pesar de la potencia de opiáceos sintéticos —actualmente omnipresentes— como el *fentanilo*, la dosis estándar de *naloxona* suele ser suficiente para revertir una sobredosis [11]. La *naloxona* en dosis altas es más cara y no suele ser necesaria.

Coste, accesibilidad y estigma

La demanda de *naloxona* en aerosol nasal ha sido considerable: al menos 20 millones de dosis de venta libre o con receta fueron distribuidas por una sola empresa en 2023, según un informe reciente de la cadena de televisión, NBC News [12]. Sin embargo, el lanzamiento del aerosol nasal de *naloxona* de venta libre ha sido inconsistente; muchas farmacias no han distribuido el fármaco o lo han colocado en lugares ocultos para los consumidores. Es posible que las tiendas de conveniencia y las gasolineras simplemente no tengan el producto.

Una caja de dos dosis de *naloxona* en aerosol nasal de venta libre cuesta unos US\$45; antes, algunos centros de salud comunitarios o aseguradoras ofrecían gratuitamente el medicamento de venta con receta. Aunque la *naloxona* de venta libre es una cuestión de salud pública "obvia", el lucro excesivo ha disparado el precio de este medicamento vital, cuya fabricación solo cuesta unos cuantos centavos por dosis, según un comentario publicado recientemente en STAT News [13].

Este comentario de expertos también señalaba la persistencia de mitos estigmatizadores que pueden desalentar el uso de la *naloxona*, como la falsa información que sugiere que los fármacos de reversión de opiáceos aumentan el consumo de opiáceos.

Qué hacer

Se recomienda que las personas (o cualquier persona cercana) que corran un riesgo considerable de sufrir una sobredosis de opiáceos, entre ellas las que consumen opiáceos de forma ilegal o como tratamiento para un trastorno por abuso de sustancias, dispongan de un suministro de *naloxona*. Es poco probable que una persona se pueda autoadministrar *naloxona* durante una sobredosis.

Los signos de sobredosis de opiáceos incluyen falta de respuesta, respiración superficial, flacidez, labios azules, latidos cardíacos lentos o irregulares o pupilas pequeñas [14, 15]. Se debe administrar *naloxona* a cualquier persona en caso de que se sepa o se sospeche que ha sufrido una sobredosis de opiáceos; pueden ser necesarias dosis adicionales si la persona no responde en dos o tres minutos, o si responde y luego recae en una depresión respiratoria [16, 17].

Los aerosoles nasales se administran introduciendo ligeramente el tubo que contiene el medicamento en una fosa nasal de la

persona afectada y presionando el émbolo. No cargue el émbolo; empujelo solo después de haberlo introducido en la nariz. Inmediatamente después de administrar la primera dosis, llame al servicio médico de urgencias.

Una persona reanimada con *naloxona* puede experimentar agitación, náuseas, vómitos, diarrea, bostezos, lagrimeo y secreción nasal, así como otros síntomas de abstinencia de opiáceos [18]. También se pueden producir alteraciones de la función cardiovascular, comportamiento violento y ansia de consumir drogas.

Referencias

- Summit Biosciences Inc. Label: naloxone hydrochloride nasal spray (REZENOPY). April 2024 https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/215487s000lbl.pdf. Accessed July 9, 2024.
- Opiant Pharmaceuticals. Label: nalmefene nasal spray (OPVEE). May 2023. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/217470Orig1s000.pdf. Accessed July 4, 2023.
- Over the counter availability of naloxone(NARCAN) nasal spray. *Worst Pills, Best Pills News*. November 2023. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/1567>. Accessed June 25, 2024.
- U.S. Food and Drug Administration. Information about naloxone and nalmefene. <https://www.fda.gov/drugs/postmarket-drug-safety-information-patients-and-providers/information-about-naloxone-and-nalmefene>. Accessed July 9, 2024.
- Nalmefene: drug information. *UpToDate*. June 2024.
- Stolbach A, Hoffman RS. Acute opioid intoxication in adults. *UpToDate*. May 2024.
- U.S. Food and Drug Administration. FDA approves higher dosage of naloxone nasal spray to treat opioid overdose. April 30, 2021. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-higher-dosage-naloxone-nasal-spray-treat-opioid-overdose>. Access July 9, 2024.
- U.S. Food and Drug Administration. FDA roundup: April 23, 2024. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-roundup-april-23-2024>. Accessed July 9, 2024.
- Stolbach A, Hoffman RS. Acute opioid intoxication in adults. *UpToDate*. May 2024.
- The Associated Press. A new nasal spray to reverse fentanyl and other opioid overdoses gets FDA approval. May 23, 2023. <https://www.npr.org/2023/05/22/1177597319/fda-approves-opvee-naloxone-opioid-overdose-fentanyl>. Accessed July 5, 2025.
- Stolbach A, Hoffman RS. Acute opioid intoxication in adults. *UpToDate*. May 2024.
- Miller SG, Lovelace B. Where's the Narcan? At pharmacies across the U.S., the OTC antidote can be hard to find. *NBC News, Health & Medical Unit*. March 11, 2024. <https://www.yahoo.com/news/wheres-narcan-pharmacies-across-u-110000394.html>. Accessed June 28, 2024.
- Stoltman JJK, Terplan M. OTC naloxone is a baby step toward making the life-saving medication accessible. *STAT+*. April 17, 2023.
- Food and Drug Administration. Access to naloxone can save a life during and opioid overdose. Undated. <https://www.fda.gov/consumers/consumer-updates/access-naloxone-can-save-life-during-opioid-overdose>. Accessed September 18, 2023.
- Strang J, McDonald R, Campbell G, et al. Take-home naloxone for the emergency interim management of opioid overdose: the public health application of an emergency medicine. *Drugs*. 2019;79(13):1395-1418.

16. Emergent. Label: naloxone (Narcan). 2023. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/208411Orig1s006lbl.pdf. Accessed September 18, 2023.
17. So many loved one can still be saved. Revive.com. <https://rivive.com/>. Accessed September 18, 2023.

18. Strang J, McDonald R, Campbell G et al. Take-home naloxone for the emergency interim management of opioid overdose: the public health application of an emergency medicine. *Drugs*. 2019;79(13):1395-1418.

No Usar: Resmetirom (Rezdiffra) para la esteatohepatitis no alcohólica (enfermedad del hígado graso)

(*Resmetirom [REZDIFFRA] for Nonalcoholic Steatohepatitis [Fatty Liver Disease]: Do Not Use*)

Worst Pills, Best Pills, Septiembre de 2024

<https://www.worstpills.org/newsletters/view/1620>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2024; 27(4)*

Tags: tratamientos para la esteatohepatitis no alcohólica, aprobación acelerada FDA resmetirom por desenlaces indirectos de resolución de la esteatohepatitis no alcohólica sin empeoramiento de la fibrosis, y de mejora de la fibrosis hepática sin empeoramiento de la esteatohepatitis no alcohólica

La enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA) es una enfermedad en la que el exceso de grasa se acumula en el hígado por razones no relacionadas con el consumo excesivo de alcohol, como se discutió en la edición de diciembre de 2023 de *Worst Pills, Best Pills News*. En marzo de 2024, la FDA concedió la aprobación acelerada del *resmetirom* (Rezdiffra) como tratamiento para adultos con una forma grave de la enfermedad, conocida como esteatohepatitis no alcohólica con fibrosis (cicatrización) hepática, de moderada a avanzada. Aunque el *resmetirom* es el primer fármaco que se aprueba para esta enfermedad, sus beneficios clínicos no se han establecido directamente. Además, el *resmetirom* puede provocar efectos adversos gastrointestinales, y se desconoce su seguridad y eficacia a largo plazo. Por estas razones, el Grupo de Investigación en Salud de Public Citizen ha designado el *resmetirom* como No Usar. Además, el *resmetirom* es caro: el coste de un año de tratamiento se aproxima a los US\$50.000.

Acerca de la enfermedad del hígado graso

Los términos utilizados para describir la enfermedad del hígado graso son confusos. Recientemente, la enfermedad del hígado graso no alcohólico ha pasado a denominarse enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica, una enfermedad que puede evolucionar a esteatohepatitis no alcohólica, que ahora también se conoce como esteatohepatitis asociada a disfunción metabólica. La prevalencia de la enfermedad del hígado graso en EE UU es de aproximadamente el 20%, y la prevalencia de la esteatohepatitis no alcohólica es de aproximadamente el 3%-5% [1, 2]. Esta enfermedad se caracteriza por la inflamación del hígado, que puede dar lugar a cicatrices hepáticas (fibrosis y cirrosis), insuficiencia hepática y cáncer de hígado [3]. Dado que en la información para la prescripción del *resmetirom* se utiliza la denominación esteatohepatitis no alcohólica, en este artículo se empleará también.

Las causas de la enfermedad del hígado graso no alcohólico y la esteatohepatitis no alcohólica no se conocen bien, y no existen tratamientos farmacológicos eficaces [4]. Las personas con enfermedad del hígado graso no alcohólico o esteatohepatitis no alcohólica suelen padecer también enfermedades cardiovasculares y metabólicas, como diabetes y obesidad. Aunque el tratamiento recomendado para la enfermedad del hígado graso no alcohólico y la esteatohepatitis no alcohólica es

la pérdida de peso mediante dieta y ejercicio, esta estrategia puede ser insuficiente para las personas con una enfermedad más grave. Otras recomendaciones son eliminar el consumo de alcohol, estar al día con las vacunas contra la hepatitis y evitar o reducir la dosis de medicamentos que puedan ser tóxicos para el hígado. Para la esteatohepatitis no alcohólica se están investigando varios posibles tratamientos [5]. Estas estrategias abarcan mecanismos de acción metabólicos, antiinflamatorios y anticicatrices. Entre los agentes en estudio figuran los agonistas del péptido similar al glucagón tipo 1 (medicamentos para la diabetes y la obesidad), los receptores cannabinoides y diversos factores de crecimiento.

Las pruebas no invasivas, como la resonancia magnética, se utilizan cada vez más como herramientas de diagnóstico y monitoreo de las enfermedades del hígado graso. Sin embargo, es difícil diagnosticar la esteatohepatitis no alcohólica y ofrecer un pronóstico preciso. Un comentario de 2024 en la revista médica *Nature Reviews Endocrinology* señaló que incluso una prueba de biopsia hepática de referencia para la esteatohepatitis no alcohólica corresponde con un amplio rango en el promedio de mejoría (del 7% al 20%) de la fibrosis a lo largo del tiempo, en grupos de pacientes tratados con placebo [6].

Aprobación de la FDA para el *resmetirom*

Resmetirom se presenta en forma de comprimido y se toma una vez al día. La dosis recomendada se ajusta en función del peso corporal. Según la información para la prescripción, el fármaco se debe evitar en pacientes con cirrosis descompensada, una forma de enfermedad hepática muy grave.

El *resmetirom* es un agonistas del receptor beta de la hormona tiroidea que se cree que trata la esteatohepatitis no alcohólica, en parte, abordando la disfunción subcelular (partes específicas de las células, como las mitocondrias) que conduce a la oxidación errónea (pérdida de partículas cargadas negativamente [electrones] a través de reacciones bioquímicas) y a la fibrosis hepática [7]. Dado que la aprobación acelerada del *resmetirom* se basó en evidencias indirectas de su eficacia, la FDA estipuló que el fabricante continuara con su ensayo aleatorizado de doble ciego, cuya duración prevista es de 54 meses, para determinar si el fármaco tiene algún beneficio clínico importante. Es poco probable que los resultados de este ensayo estén disponibles hasta 2029 [8].

La FDA aceleró la aprobación del *resmetirom* para su comercialización, basándose en sus efectos sobre criterios de valoración indirectos de resolución de la esteatohepatitis no alcohólica sin empeoramiento de la fibrosis, y de mejora de la

fibrosis hepática sin empeoramiento de la esteatohepatitis no alcohólica. La aprobación no se basó en resultados clínicos, como la reducción de las tasas de cirrosis hepática, cáncer de hígado, trasplantes de hígado o muerte [9, 10].

El ensayo clínico aleatorizado pivotal tenía tres grupos: 298 adultos recibieron 80 miligramos (mg) de *resmetirom* al día, 296 recibieron 100 mg al día y 294 recibieron placebo. Al cabo de un año, entre el 24% y el 36% de los sujetos (en función de la dosis del fármaco y de la lectura histológica efectuada por dos patólogos) que recibieron el fármaco presentaban resolución de la esteatohepatitis no alcohólica sin empeoramiento de la fibrosis, en comparación con entre el 9% y el 13% de los sujetos en el grupo placebo. El criterio de valoración relacionado de la mejoría de la fibrosis hepática favoreció de forma similar al *resmetirom* en aproximadamente el 25% de los que recibieron el fármaco, frente al 14% tratados con placebo. Los efectos adversos más frecuentes fueron gastrointestinales, como diarrea, náuseas y vómitos. Cuando se anunció la aprobación del *resmetirom*, el comunicado de prensa de la FDA manifestó su preocupación por la toxicidad hepática y biliar inducida por el fármaco y por las interacciones con diversos medicamentos, como las estatinas que se toman para reducir el colesterol.

Un informe publicado en febrero de 2024 sobre el ensayo en la revista *New England Journal of Medicine* añadió 78 pacientes al análisis con resultados similares. Al inicio del ensayo, la edad media de los sujetos era de 57 años, el 89% eran de raza blanca, el 67% padecían diabetes de tipo 2, el 78% eran hipertensos, el 95% presentaban fibrosis hepática en etapa 2 o 3 (donde 0 indica ausencia de fibrosis y 4 indica cirrosis) y el 84% tenían enfermedad del hígado graso no alcohólico confirmada histológicamente como la forma más avanzada: esteatohepatitis no alcohólica. Aunque la diarrea y las náuseas fueron sustancialmente más frecuentes con *resmetirom* que con placebo (30% frente a 16% y 20% frente a 13%, respectivamente), los efectos adversos graves fueron ligeramente menos frecuentes en el grupo placebo.

Qué hacer

Si le han diagnosticado hígado graso o sospecha que puede padecer enfermedad del hígado graso no alcohólico, esteatohepatitis no alcohólica o una enfermedad relacionada, consulte con su médico cuál es el mejor tratamiento. La base del tratamiento es la dieta y el ejercicio para mantener una pérdida de peso saludable y constante. La enfermedad se estabiliza o

mejora en aproximadamente el 75% de los casos, e incluso las formas avanzadas de la enfermedad pueden tardar muchos años en progresar [11]. Para los pacientes que requieren tratamiento para prevenir enfermedades hepáticas más graves, se necesitan urgentemente tratamientos seguros y eficaces aprobados por la FDA. Sin embargo, dado que se desconocen la seguridad y la eficacia a largo plazo del *resmetirom*, el Grupo de Investigación en Salud de Public Citizen lo ha designado como fármaco de No Usar.

Referencias

1. Antunes C, Azadfar M, Hoilat GJ, et al. Fatty liver. StatPearls. 2024 Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
2. Sheth SG, Chopra S. Epidemiology, clinical features, and diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in adults. November 7, 2022. *UpToDate*.
3. Harrison SA, Bedossa P, Guy CD, et al. A phase 3, randomized, controlled trial of resmetirom in NASH with liver fibrosis. *N Engl J Med*. 2024;390(6):497-509.
4. Nonalcoholic fatty liver disease: a disease that is difficult to treat. *Worst Pills, Best Pills News*. December 2023. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/1572>. Accessed July 9, 2024.
5. Tincopa MA, Anstee QM, Loomba R. New and emerging treatments for metabolic dysfunction-associated steatohepatitis. *Cell Metab*. 2024;36(5):912-926.
6. Dufour JF. A pivotal year for NAFLD and NASH therapeutics. *Nat Rev Endocrinol*. 2024;20(2):75-76.
7. Harrison SA, Bedossa P, Guy CD, et al. A phase 3, randomized, controlled trial of resmetirom in NASH with liver fibrosis. *N Engl J Med*. 2024;390(6):497-509.
8. Food and Drug Administration. Accelerated approval letter of resmetirom (REZDIFFRA). March 14, 2024. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/applletter/2024/217785Orig1s000ltr.pdf. Accessed July 9, 2024.
9. Food and Drug Administration. FDA approves first treatment for patients with liver scarring due to fatty liver disease. March 14, 2024. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-treatment-patients-liver-scarring-due-fatty-liver-disease>. Accessed July 9, 2024.
10. Harrison SA, Bedossa P, Guy CD, et al. A phase 3, randomized, controlled trial of resmetirom in NASH with liver fibrosis. *N Engl J Med*. 2024;390(6):497-509.
11. Singh S, Allen AM, Wang Z, et al. Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(4):643-654.e1-e9.

Innovación

Atalureno (Translarna) para la distrofia muscular de Duchenne

(*Ataluren (TRANSLARNA^o) in Duchenne muscular dystrophy*)

Prescrire International 2024; 33 (261): 186

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2024; 27(4)

Tags: atalureno tratamiento distrofia muscular de Duchenne, tras 18 meses de tratamiento, atalureno no ha sido más eficaz que un placebo para reducir la discapacidad, dos ensayos clínicos no pudieron mostrar que fuera eficaz para reducir las consecuencias a largo plazo, atalureno obtuvo un permiso de comercialización condicional en la UE

La distrofia muscular de Duchenne es una enfermedad grave que, al inicio, se presenta como debilidad muscular, tras lo cual evoluciona a cardiomiopatía e insuficiencia respiratoria que provoca la muerte, por lo general alrededor de los 30 años. A comienzos de 2024, no se conoce una cura para esta enfermedad [1,2].

En septiembre de 2023, la EMA recomendó que se revocara el permiso de comercialización del *atalureno* (Translarna) para tratar a pacientes con distrofia muscular de Duchenne. La farmacéutica que comercializa el medicamento solicitó una reevaluación, y, en enero de 2024, la EMA confirmó su primera recomendación después de tomar en cuenta los resultados de un ensayo clínico adicional en el que se observó que, tras 18 meses de tratamiento, el medicamento no había sido más eficaz que un placebo para reducir la discapacidad [1].

Inesperadamente, la Comisión Europea no siguió la recomendación de la EMA, sino que solicitó a la agencia que repitiera la evaluación, esta vez tomando en cuenta datos adicionales de la práctica clínica (*real world data*) [3]. Mientras tanto, el permiso de comercialización del *atalureno* sigue vigente.

El *atalureno* obtuvo un permiso de comercialización condicional en la UE en 2014, a pesar de que su evaluación clínica fue deficiente. La EMA se valió de la gravedad de la enfermedad y la falta de un tratamiento conocido para justificar este permiso de comercialización, y solicitó a la farmacéutica que ejecutara un ensayo clínico adicional, cuyos resultados se examinaron en 2023 [1,2].

Bictegravir + emtricitabina + tenofovir alafenamida (Biktarvy) para tratar la infección por VIH a partir de los dos años
(*Bictegravir + emtricitabine + tenofovir alafenamide (BIKTARVY®) in HIV infection from 2 years of age*)
Prescrire International 2024; 33 (261): 179

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2024; 27(4)

Tags: combinación en dosis fijas del inhibidor de la integrasa bictegravir + emtricitabina + tenofovir alafenamida no es un avance terapéutico sobre otras combinaciones antirretrovirales. Tenofovir alafenamida no ofrece ventajas clínicas sobre el tenofovir disoproxilo.

Nada nuevo

El tratamiento de la infección por VIH en niños se basa en una combinación de al menos tres antirretrovirales, que por lo general incluyen dos inhibidores nucleósidos o nucleótidos de la transcriptasa inversa del VIH. La *emtricitabina* (Emtriva) y el *tenofovir disoproxilo* (Viread u otras marcas) son los inhibidores nucleósidos o nucleótidos de la transcriptasa inversa de primera línea [1,2].

Para los adultos, no se ha demostrado que la combinación en dosis fijas del inhibidor de la integrasa *bictegravir + emtricitabina + tenofovir alafenamida* (Biktarvy – Gilead Sciences) represente un avance terapéutico sobre otras combinaciones antirretrovirales. Tampoco se ha demostrado que el *tenofovir alafenamida* ofrezca ventajas clínicas sobre el *tenofovir disoproxilo* [3]. Recientemente, esta combinación en dosis fijas también fue autorizada para tratar a adolescentes y a niños a partir de los 2 años que pesen al menos 14 kg [4].

Este permiso de comercialización se basa principalmente en datos farmacocinéticos y en la extrapolación de los resultados obtenidos de los adultos. Un estudio no comparativo que incluyó a 122 niños y adolescentes mostró que, con esta terapia triple, la supresión virológica se mantuvo. No se registró ningún efecto

adverso previamente desconocido, pero el período de seguimiento fue bastante corto [4].

Sin embargo, la solicitud inicial tenía problemas graves por los que la EMA debería haber publicado una opinión negativa desde el principio y animado a que, en su lugar, se siguiera investigando el medicamento en ensayos clínicos, incluso considerando la gravísima naturaleza del problema clínico y las altas expectativas de los pacientes y sus familias. Dos ensayos clínicos no pudieron mostrar que fuera eficaz para reducir las consecuencias a largo plazo [2]. El *atalureno* no ha sido autorizado en EE UU [4].

Referencias

1. EMA “EMA recommends non-renewal of authorisation of Duchenne muscular dystrophy medicine Translarna” 15 September 2023 + 4 October 2023 + “EMA confirms recommendation for non-renewal of authorisation of Duchenne muscular dystrophy medicine Translarna” 26 January 2024: 7 pages.
2. “Ataluren and Duchenne muscular dystrophy. No proof of efficacy and poorly documented harms” *Prescrire Int* 2018; 27 (189): 5-8.
3. EMA “Meeting highlights from the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) 27-30 May 2024” 31 May 2024.
4. PTC “PTC Therapeutics receives complete response letter for Ataluren’s NDA [New Drug Application]” 25 October 2017: 2 pages.

También se ha autorizado una nueva dosis para tratar a niños que pesen menos de 25 kg (30 mg de *bictegravir* + 120 mg de *emtricitabina* + 15 mg de *tenofovir alafenamida* por comprimido), además de los comprimidos que ya estaban autorizados con 50 mg + 200 mg + 25 mg, respectivamente.

Según el resumen de características del producto (RCP), los comprimidos no se deben triturar porque tienen un sabor amargo [5]. Una alternativa para los niños que tienen dificultad para tragar los comprimidos es administrar los tres medicamentos por separado en formas diferentes: *emtricitabina* en solución oral, *tenofovir disoproxilo* en gránulos y *dolutegravir* en comprimidos dispersables (Tivicay) [2,6].

Según el resumen de características del producto (RCP), los comprimidos no se deben triturar porque tienen un sabor amargo [5]. Una alternativa para los niños que tienen dificultad para tragar los comprimidos es administrar los tres medicamentos por separado en formas diferentes: *emtricitabina* en solución oral, *tenofovir disoproxilo* en gránulos y *dolutegravir* en comprimidos dispersables (Tivicay) [2,6].

Revisión de la literatura hasta el 12 de diciembre de 2023

1. “Emtricitabine: copié en association à doses fixes avec le ténofovir disoproxil” *Rev Prescrire* 2017; 37 (407): 666-667.
2. “Dolutegravir (Tivicay®) as 5 mg dispersible tablets for HIV from 4 weeks of age” *Prescrire Int* 2022; 31 (240): 203-204.
3. “Bictegravir + emtricitabine + tenofovir alafenamide - Biktarvy® in HIV infection” *Prescrire Int* 2019; 28 (209): 259.
4. EMA - CHMP “Public assessment report on grouping of an extension of marketing authorisation and an extension of indication variation for Biktarvy. EMEA/H/C/004449/X/0040/G” 15 September 2022: 52 pages.
5. EMA “SmPC-Biktarvy” 28 April 2023.
6. EMA “SmPC-Emtriva” 18 April 2023 + “SmPC-Viread” 20 December 2022.

Bimekizumab (Bimzelx) para la espondiloartritis axial o la artritis psoriásica*(Bimekizumab (BIMZELX^o) in axial spondyloarthritis or psoriatic arthritis)**Prescrire International 2024; 33 (162): 208*

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2024; 27(4)

Nada nuevo

A falta de ensayos clínicos bien diseñados, no se ha demostrado que el *bimekizumab* sea más eficaz que otros inhibidores de la interleucina 17A para tratar a adultos con espondiloartritis axial o artritis psoriásica, pero tiene un perfil de efectos adversos bastante similar.

BIMZELX - *bimekizumab* en solución para inyección subcutánea

• **160 mg** de *bimekizumab* por jeringa o pluma precargada UCB Pharma

■ **Inmunosupresor; inhibidor de la interleucina 17A y la interleucina 17F**

■ **Nuevas indicaciones:**

– “adultos con espondiloartritis axial no radiográfica (...) que no han respondido adecuadamente a los antiinflamatorios no esteroideos o no los han tolerado bien”;

– “adultos con espondilitis anquilosante activa que no han respondido adecuadamente al tratamiento convencional o no lo han tolerado bien”;

– “adultos con artritis psoriásica activa que no han respondido adecuadamente a uno o más tratamientos antirreumáticos modificadores de la enfermedad o no los han tolerado bien”,

solo o en combinación con *metotrexato*. [procedimiento centralizado UE]

■ **Nueva dosis:** generalmente 160 mg mediante inyecciones subcutáneas cada 4 semanas.

Para pacientes con artritis psoriásica y psoriasis en placas concomitante, de moderada a grave: 320 mg mediante inyecciones subcutáneas cada 4 a 16 semanas, y posteriormente cada 8 semanas (es decir, la misma dosis que se usa para la psoriasis en placas).

El tratamiento de referencia para la espondiloartritis axial y la artritis psoriásica incluye antiinflamatorios no esteroideos (AINE) o el inmunosupresor *metotrexato*, dependiendo de la enfermedad (a). Si no tienen suficiente eficacia o no se los tolera bien, otra opción son los inmunosupresores de la clase de los inhibidores del FNT alfa, como el *adalimumab*. No se ha demostrado que los anticuerpos monoclonales que inhiben la interleucina 17A —como el *ixekizumab* y el *secukinumab*— representen un avance terapéutico sobre los inhibidores del FNT alfa [1-5].

El *bimekizumab* es un anticuerpo monoclonal que se dirige contra la interleucina 17A y la interleucina 17F. Inicialmente, se lo había autorizado en la Unión Europea para tratar la psoriasis en placas, y recientemente se lo autorizó también para la espondiloartritis axial y la artritis psoriásica [3].

No se ejecutó ningún ensayo clínico aleatorizado que comparara al *bimekizumab* con otro inmunosupresor para tratar a pacientes con espondiloartritis axial. Por lo tanto, es imposible determinar si representa un avance terapéutico. Su evaluación clínica se basa

principalmente en dos ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo que incluyeron a un total de 586 pacientes: menos del 20% de ellos había sido tratado previamente con al menos un inhibidor del FNT alfa [2]. Para los pacientes con artritis psoriásica, la evaluación del *bimekizumab* se basa principalmente en un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo versus *adalimumab* en 852 pacientes cuya enfermedad no había sido tratada con un inhibidor del FNT alfa u otro anticuerpo monoclonal. Este estudio no se diseñó para demostrar que el *bimekizumab* represente un avance terapéutico sobre el *adalimumab*, dado que el protocolo no incluyó ninguna comparación estadística entre los dos grupos. Después de 52 semanas de tratamiento, la eficacia del *bimekizumab*, evaluada con un criterio llamado ACR70 (un puntaje que se usa generalmente en las investigaciones clínicas de esta enfermedad) fue similar a la del *adalimumab* [3].

Para los pacientes con artritis psoriásica en quienes fracasó el tratamiento con al menos un inhibidor del FNT alfa, el *bimekizumab* se evaluó en un único ensayo clínico controlado con placebo en 400 pacientes. Sin embargo, habría sido factible ejecutar un estudio comparativo directo versus otro inmunosupresor, como otro inhibidor del FNT alfa o un inhibidor de la interleucina 17A [3].

El perfil de efectos adversos conocido del *bimekizumab* incluye en particular: trastornos relacionados con sus efectos inmunosupresores (incluyendo menor resistencia a las infecciones, disminución de la eficacia de las vacunas y aumento del riesgo de cáncer); enfermedad inflamatoria intestinal crónica; y eccema [6]. La evaluación del *bimekizumab* en las tres indicaciones nuevas no reveló efectos adversos previamente desconocidos.

Notas

a- La espondiloartritis axial puede ser radiográfica o no radiográfica. La espondiloartritis axial radiográfica también se llama espondilitis anquilosante (ref. 1).

Revisión de la literatura hasta el 13 de febrero de 2024

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

1. Prescrire Editorial Staff “Ixekizumab (Taltz^o) in axial spondyloarthritis” *Prescrire Int* 2022; **31** (234): 40-41.
2. EMA - CHMP “Public assessment report for Bimzelx. EMEA/H/C/005316/II/0010” 26 April 2023: 230 pages.
3. EMA - CHMP “Public assessment report for Bimzelx. EMEA/H/C/005316/II/0011” 26 April 2023: 234 pages.
4. Prescrire Editorial Staff “Risankizumab (Skyrizi^o) in psoriatic arthritis” *Prescrire Int* 2023; **32** (247): 97.
5. Prescrire Rédaction “Ixekizumab (Taltz^o) et rhumatisme psoriasique” *Rev Prescrire* 2019; **39** (423): 9.
6. Prescrire Rédaction “Anti-interleukine 17A: sécukinumab, etc” *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2024.

Dupilumab (Dupixent) para el prurigo nodular (*Dupilumab (DUPIXENT^o) in prurigo nodularis*)*Prescrire International* 2024; 33 (261): 183-184Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2024; 27(4)

Tags: Nueva indicación dupilumab, adultos con prurigo nodular de moderado a grave que son aptos para recibir un tratamiento sistémico, dupilumab fue más eficaz que un placebo para aliviar el prurito y desaparecer los nódulos, a efectos adversos de dupilumab que incluyeron trastornos oculares y de infecciones

Ofrece una ventaja

En dos ensayos clínicos aleatorizados de doble ciego que incluyeron a 311 pacientes con una forma de moderada a grave del prurigo “nodular”, tras seis meses de tratamiento, el *dupilumab* fue más eficaz que un placebo para aliviar el prurito y desaparecer los nódulos, a costas de efectos adversos que incluyeron un aumento de la incidencia de trastornos oculares y de infecciones. Es probable que la interrupción del *dupilumab* exponga a algunos pacientes a un riesgo de que reaparezca el prurito.

DUPIXENT - *dupilumab* en solución para inyección subcutánea

• **300 mg** de *dupilumab* por jeringa o pluma precargada

Sanofi Winthrop Industrie

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

■ **Nueva indicación:** “adultos con prurigo nodular de moderado a grave que son aptos para recibir un tratamiento sistémico”. [procedimiento centralizado UE]

■ **Dosis:** se inicia con 600 mg, después 300 mg cada dos semanas.

El término genérico “prurigo” se define por la presencia de numerosas lesiones cutáneas en el cuerpo, inducidas por el rascado a causa del prurito crónico (picazón que perdura al menos seis semanas). Las terminaciones nerviosas de la piel se vuelven sensibles a la picazón, lo que crea un ciclo continuo de picazón y rascado. En ocasiones, se desconoce el origen del prurito, pero es probable que se deba a un trastorno dermatológico, neurológico, sistémico o psiquiátrico. A veces se usa la naturaleza de las lesiones cutáneas para especificar el subtipo del prurigo presente, aunque este tipo de distinción de subtipos no supone un beneficio clínico real. En ocasiones, las lesiones se acompañan de ardor, sensaciones de escozor u hormigueo, o dolor [1].

Prurigo nodular. El prurigo “nodular” es un subtipo de prurigo en el que las lesiones cutáneas son nódulos. Por lo general, no afecta las palmas de las manos, la planta de los pies ni el rostro. El prurigo nodular aparece principalmente en adultos, por lo general entre los 40 y los 70 años. Algunos pacientes tienen cientos de nódulos en el cuerpo. Al igual que con otras formas de prurigo, las consecuencias para los pacientes son trastornos del sueño de diferente gravedad (debido a la picazón) y efectos psicológicos (angustia, ansiedad, depresión, mala imagen de uno mismo debido a la apariencia de las lesiones), que pueden afectar mucho la calidad de vida, sobre todo cuando tienen muchas lesiones [1-5].

En general, la evaluación de los tratamientos que se usan ha sido insuficiente. Las lesiones del prurigo nodular no suelen

resolverse espontáneamente [2]. Para aliviar el prurito, se puede aplicar un emoliente sobre la piel varias veces al día. Cuando esta medida no tiene suficiente eficacia, una opción es usar un corticoesteroide tópico. En ocasiones, también se ofrece la fototerapia [3-5]. Cuando el impacto sobre la vida diaria es grave, se usan diferentes medicamentos sistémicos fuera de indicación, incluyendo inmunosupresores (corticosteroides u otros), antihistamínicos, gabapentinoides o antidepresivos. Su eficacia es incierta, ya que no se dispone de datos sólidos de evaluaciones clínicas, y sus posibles efectos adversos graves hacen recomendable limitar su uso [2-5].

Dupilumab, un inhibidor de las interleucinas 4 y 13. El *dupilumab* (Dupixent) es un anticuerpo monoclonal inmunosupresor que se dirige contra los receptores de las interleucinas 4 y 13. Ya estaba autorizado en la Unión Europea para tratar diversas enfermedades inflamatorias, y recientemente se le autorizó para tratar a adultos con prurigo nodular aptos para recibir un tratamiento sistémico [4].

Dos ensayos clínicos controlados con placebo. El permiso de comercialización del *dupilumab* para tratar este problema se basa en dos ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo que tuvieron protocolos similares. Incluyeron a un total de 311 pacientes (mediana de edad de 51 años) en quienes el tratamiento con un corticoesteroide tópico había fracasado o no era apropiado. Los pacientes inscritos tenían una forma del prurigo nodular de moderada a grave, que se definió con un “puntuaje del prurito” de 7 o más en una escala que iba de 0 (sin prurito) a 10, y la presencia de al menos 20 nódulos cutáneos. Al comienzo del tratamiento, los pacientes tenían un promedio de la puntuación del prurito de 8,5, y aproximadamente un tercio tenía más de 100 nódulos. Alrededor de un 21% ya había recibido un inmunosupresor sistémico que no era un corticoesteroide [4,5].

A corto plazo, desaparecieron las lesiones en más pacientes, pero es probable que ocurra un rebote al interrumpir el medicamento. En ambos ensayos clínicos, tras seis meses de tratamiento, la proporción de pacientes con un puntuaje del prurito de al menos cuatro puntos más bajo desde la inclusión (que se consideró una diferencia clínicamente significativa según los protocolos de los estudios) fue de aproximadamente un 59% en los grupos *dupilumab*, versus un 19% en los grupos placebo ($p < 0,0001$). Se observó una desaparición completa o casi completa de los nódulos en aproximadamente un 46% versus un 17% de los pacientes, respectivamente ($p < 0,0001$) [4]. La calidad de vida —que se midió con varias escalas que evaluaron en particular el impacto de la enfermedad sobre la vida diaria, el dolor asociado a las lesiones y los síntomas de ansiedad y depresión— también pareció mejorar en los grupos *dupilumab* [4].

No se dispone de datos comparativos sobre la eficacia obtenidos en estos ensayos clínicos después de los seis meses de tratamiento. Se dio seguimiento a los pacientes de cada grupo durante 12 semanas más. En los grupos *dupilumab*, 12 semanas después de interrumpir el medicamento, la proporción de pacientes que “respondieron”, según el puntuaje del prurito, fue

del 47%, lo que sugiere que, en ocasiones, el efecto del tratamiento disminuyó pocas semanas después de interrumpirlo [4].

Conjuntivitis, infecciones, etc. Los efectos adversos conocidos de *dupilumab* incluyen, en particular: trastornos oculares que a veces son graves, incluyendo queratitis y perforación de la córnea, reacciones en el lugar de la inyección, reacciones de hipersensibilidad, como reacciones anafilácticas, y artralgia. Su efecto inmunosupresor aumenta el riesgo de infecciones y posiblemente de cáncer [6]. Los dos ensayos clínicos comparativos del prurigo nodular no aportaron información nueva sobre el perfil de efectos adversos de *dupilumab* [4].

Se notificó conjuntivitis en el 5,3% de los pacientes en los grupos *dupilumab*, versus el 1,9% en los grupos placebo; ningún caso se consideró grave. Se notificaron infecciones por herpes en cinco pacientes en los grupos *dupilumab*, versus cero en los grupos placebo [4].

Lacosamida (Vimpat) para las convulsiones focales en niños de dos a cuatro años

(*Lacosamide (VIMPAT^o) in partial seizures in children aged 2 to 4 years*)

Prescrire International 2024; 33 (261): 178-179

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2024; 27(4)

Tags: EMA recomendó que se extendiera la autorización de lacosamida para tratar a niños de dos a cuatro años

Nada nuevo

Para los niños con epilepsia que sufren convulsiones focales, el tratamiento de referencia suele ser la carbamazepina. Si fracasa, se dispone de varias monoterapias alternativas. Cuando parece necesario usar una combinación de antiepilépticos, no existe evidencia sólida para justificar la elección de los principios activos [1].

La *lacosamida* (Vimpat – UCB Pharma) fue autorizada inicialmente en la UE, como monoterapia o en combinación con otros antiepilépticos, para tratar a adultos —y después a niños a partir de los cuatro años— con convulsiones focales, aunque no se demostró que represente un avance terapéutico. Recientemente, esta autorización se extendió a niños de dos a cuatro años.

En un ensayo clínico aleatorizado que incluyó a 134 niños de este grupo etario que ya estaban recibiendo de uno a tres antiepilépticos, añadir *lacosamida* no mostró ser más eficaz que añadir un placebo. Sin embargo, la EMA recomendó que se ampliara la autorización para tratar a niños de dos a cuatro años, basándose en la extrapolación de datos de ensayos clínicos que se obtuvieron en adultos y adolescentes, y en datos farmacocinéticos [2,3].

Netarsudil (Rhokiinsa) o netarsudil + latanoprost (Roclanda) para el glaucoma crónico

(*Netarsudil (RHOKIINSA^o) or netarsudil + latanoprost (ROCLANDA^o) in chronic glaucoma*)

Prescrire International 2024; 33 (261): 184-186

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2024; 27(4)

Tags: netarsudil + latanoprost no fue más eficaz que la combinación de timolol + bimatoprost, seguridad uso de colirios de netarsudil para la reducción de la presión intraocular

Revisión de la literatura hasta el 6 de febrero de 2024

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

1. Pereira MP et al. “European academy of dermatology and venereology Europe an prurigo project: expert consensus on the definition, classification and terminology of chronic prurigo” *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018; **32** (7): 1059-1065.
2. NORD “Prurigo nodularis”. rarediseases.org accessed 5 September 2023:
3. 13 pages.
4. Watsky K et al. “Prurigo nodularis” UpToDate. www.uptodate.com accessed 16 November 2023: 46 pages.
5. EMA - CHMP “Public assessment report for Dupixent. EMEA/H/C/004390/ II/0063” 10 November 2022: 141 pages.
6. HAS - Commission de la Transparence “Avis-Dupixent” 22 March 2023: 18 pages.
7. Prescrire Rédaction “Dupilumab et tralokinumab” *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2024.

Los principales efectos adversos de la *lacosamida* son trastornos gastrointestinales y neuropsiquiátricos, reacciones de hipersensibilidad graves y trastornos cardíacos [1]. En el ensayo clínico en niños de dos a cuatro años no se detectaron efectos adversos previamente desconocidos [3].

También se autorizó un jarabe de 10 mg/ml de *lacosamida*, que se acompaña de una jeringa dosificadora de 10 ml graduada con incrementos de 0,25 ml. Algunas de las dosis recomendadas para niños —por ejemplo, la de 1 mg/kg a la mañana y a la noche al comienzo del tratamiento— no se pueden medir correctamente con este instrumento.

El resumen europeo de las características del producto (RCP) recomienda redondear el volumen al incremento graduado más cercano. Si se confunde el número de miligramos que se deben administrar con los mililitros que indica la jeringa, se podría administrar una dosis 10 veces mayor por error [2].

Revisión de la literatura hasta el 2 de enero de 2024

1. “Lacosamide from 4 years of age” *Prescrire Int* 2018; 27 (196): 206.
2. EMA “SmPC-Vimpat” 26 October 2023.
3. EMA - CHMP “CHMP group of variations including an extension of indication assessment report. EMEA/H/C/WS2049/G - Vimpat, Lacosamide UCB” 27 January 2022: 65 pages.

En general, en estos ensayos clínicos, el efecto sobre la presión intraocular del *netarsudil* en monoterapia pareció similar al del

timolol o el *latanoprost* en monoterapia cuando la presión intraocular inicial era menor a 25 mmHg. En los pacientes con una presión intraocular inicial mayor, el *netarsudil* pareció ser menos eficaz que el *timolol* o el *latanoprost*, con una reducción de la presión intraocular promedio de aproximadamente 5 mmHg a 6 mmHg en los grupos *netarsudil*, versus 6 mmHg a 9 mmHg en los grupos *timolol* o *latanoprost* [2].

En comparación con otros medicamentos para disminuir la presión intraocular, tiene más efectos adversos y menos eficacia

No es aceptable

En monoterapia, el *netarsudil* parece ser menos eficaz para disminuir la presión intraocular que el *timolol* o el *latanoprost*, los antihipertensivos oculares de primera línea. En un ensayo clínico, la combinación de *netarsudil* + *latanoprost* no fue más eficaz que la combinación de *timolol* + *bimatoprost*. Los efectos adversos locales ocurrieron con más frecuencia con el *netarsudil* que con el *timolol* o el *latanoprost*, por lo que la interrupción del tratamiento fue más frecuente. Aunque se supone que estos medicamentos se deben usar durante años, a principios de 2024 no se disponía de datos de evaluaciones más allá del primer año.

RHOKIINSA - *netarsudil* en colirio

- **200 microgramos** (0,02%) de *netarsudil* (mesilato) por ml de solución (2,5 ml de solución por frasco)

ROCLANDA - *netarsudil* + *latanoprost* en colirio

- **200 microgramos** (0,02%) de *netarsudil* (mesilato)
- + **50 microgramos** (0,005%) de *latanoprost* por ml de solución (2,5 ml de solución por frasco)

Santen

- **Reductores de la presión intraocular; inhibidor de la Rho cinasa +/- análogo de la prostaglandina F2 alfa**

- **Indicación:** “para reducir la presión intraocular (PIO) elevada en pacientes adultos con glaucoma primario de ángulo abierto o hipertensión ocular”. La combinación de *netarsudil* + *latanoprost* está autorizada únicamente cuando “la monoterapia con una prostaglandina o con *netarsudil* ofrecen una reducción insuficiente de la PIO”. [procedimientos centralizados UE]

- **Dosis:** “una gota en cada ojo afectado una vez al día, por la noche”.

- **Condiciones de conservación:** antes de abrirlo por primera vez: entre 2°C y 8°C. Después de abrirlo por primera vez: hasta 25°C. Desechar cuatro semanas después de abrirlo por primera vez. Conservante: cloruro de benzalconio.

Comparar antes de decidir

La presión intraocular elevada es un factor de riesgo (frecuente, aunque no siempre está presente) para padecer glaucoma de ángulo abierto crónico, es decir, la atrofia del nervio óptico con pérdida progresiva del campo visual que puede culminar en la ceguera. Habitualmente, la hipertensión ocular se define como una presión intraocular superior a 21 mmHg [1].

Cuando la presión intraocular es demasiado alta, una primera opción es administrar colirios que contengan *timolol*, un betabloqueante. Una alternativa es usar colirios con *latanoprost*, el análogo de la prostaglandina F2 alfa: reducen la presión intraocular un poco más que el colirio con *timolol*, pero tienen más efectos adversos. En ocasiones, puede ser útil combinar

timolol y *latanoprost* cuando se considera que la reducción de la presión intraocular lograda con la monoterapia es insuficiente. A veces también son beneficiosos otros medicamentos de uso ocular, como la *dorzolamida*, un inhibidor de la anhidrasa carbónica, o la *brimonidina*, un simpaticomimético [1].

¿Qué hay de nuevo?

El *netarsudil* es un inhibidor no selectivo de la Rho cinasa, una enzima que participa en un sistema complejo que actúa sobre las células de la malla trabecular. Uno de los efectos del *netarsudil* es que aumenta el flujo de salida del humor acuoso a través de la malla trabecular, y se afirma que eso reduce la presión intraocular. Sin embargo, dado que el *netarsudil* inhibe muchas proteínas, este efecto podría ser obra de otros mecanismos [2,3].

Los colirios que contienen *netarsudil*, solo o en combinación con *latanoprost*, han sido autorizados en la UE para reducir la presión intraocular en adultos con glaucoma de ángulo abierto crónico o hipertensión ocular.

No se evaluaron sus efectos sobre la función visual. Ninguno de los criterios de valoración de la eficacia que se seleccionaron para los ensayos clínicos del *netarsudil*, solo o en combinación con otros fármacos, evaluaron los efectos de estos tratamientos sobre la función visual, en particular sobre la pérdida del campo visual [3-6]. Los ensayos clínicos más importantes evaluaron principalmente la reducción promedio de la presión intraocular en el ojo más gravemente afectado, que se midió en diferentes instancias durante el tratamiento [2,4]. Sin embargo, no existe consenso sobre la presión intraocular ideal que se debe alcanzar para preservar el nervio óptico [1]. La duración máxima de estos ensayos clínicos fue de un año, a pesar de que se espera que el *netarsudil* se use durante varios años [2,4].

Este ensayo clínico excluyó a los pacientes con antecedentes de glaucoma de ángulo cerrado o de cirugía por glaucoma [2,3,5].

En monoterapia: es menos eficaz que el timolol o el latanoprost. El *netarsudil* en monoterapia se evaluó en tres ensayos clínicos versus *timolol* (en un total de 1.875 pacientes) y en un ensayo clínico versus *latanoprost* (224 pacientes) [2,3]. La mitad de los pacientes tenía más de 65 años. El objetivo de estos ensayos clínicos aleatorizados de doble ciego era demostrar que el *netarsudil* no es mucho menos eficaz que los controles (ensayos clínicos de “no inferioridad”) tras un mes de tratamiento, en el estudio que lo comparó con *latanoprost*, o tras tres meses de tratamiento en los estudios que lo compararon con *timolol* [2]. También se evaluó al *netarsudil* en monoterapia en otros dos ensayos clínicos aleatorizados de doble ciego que duraron tres meses: lo compararon con *latanoprost* en monoterapia y con la combinación de *netarsudil* + *latanoprost* (en un total de 1.468 pacientes) [4,5]. Del 66% al 75% de los pacientes en estos diferentes ensayos clínicos tenían glaucoma crónico. Los demás pacientes tenían hipertensión ocular sin glaucoma [2-4].

En general, en estos ensayos clínicos, el efecto sobre la presión intraocular del *netarsudil* en monoterapia pareció similar al del *timolol* o el *latanoprost* en monoterapia cuando la presión intraocular inicial era menor a 25 mmHg. En los pacientes con una presión intraocular inicial mayor, el *netarsudil* pareció ser menos eficaz que el *timolol* o el *latanoprost*, con una reducción

de la presión intraocular promedio de aproximadamente 5 mmHg a 6 mmHg en los grupos *netarsudil*, versus 6 mmHg a 9 mmHg en los grupos *timolol* o *latanoprost* [2].

En combinación con latanoprost: no es mejor que la combinación de timolol + bimatoprost. Otro ensayo clínico aleatorizado de doble ciego comparó al *netarsudil* + *latanoprost* con el *timolol* + *bimatoprost* (otro análogo de la prostaglandina F2 alfa). Incluyó a 430 pacientes, de los cuales dos tercios tenía 65 años o más. El 55% de los pacientes tenía glaucoma crónico. Los demás tenían hipertensión ocular sin glaucoma. La presión intraocular sin tratamiento era de 20,5 mmHg en promedio (una presión media moderadamente elevada). Según un análisis que se realizó después de tres meses de tratamiento, la reducción de la presión intraocular fue similar en los dos grupos [4].

En los dos ensayos clínicos que evaluaron la combinación de *netarsudil* + *latanoprost* comparándola con cada fármaco por separado, la reducción de la presión intraocular promedio fue de aproximadamente 8 mmHg con la combinación, versus 5 mmHg a 7 mmHg con *netarsudil* o *latanoprost* en monoterapia ($p < 0,0001$) [4,5].

Más efectos adversos oculares que con timolol o latanoprost.

En los ensayos clínicos del *netarsudil* en monoterapia, del 15% al 19% de los pacientes en los grupos *netarsudil* suspendieron el tratamiento debido a un evento adverso, por lo general un evento ocular, frente al 2% en los grupos *timolol* o *latanoprost* [2,5].

En los ensayos clínicos que lo compararon con el *timolol*, los principales eventos adversos fueron los siguientes: hiperemia conjuntival (se notificó en el 54% de los pacientes versus el 10%), córnea verticilata (pequeños depósitos corneales) después de varias semanas de tratamiento (21% versus 0,2%), hemorragia conjuntival (17% versus 2%), visión borrosa (7% versus 1%), disminución de la agudeza visual (5% versus 1%), y eritema y prurito, que afectaron especialmente a los párpados [2,5,6]. También se notificaron pigmentación corneal (7%) — probablemente porque el *netarsudil* se une a la melanina— y algunos casos de erosión corneal, un efecto adverso que también se observó en estudios con animales. Se desconocen las consecuencias clínicas de los depósitos y la pigmentación corneal, sobre todo a largo plazo [2,5,6].

También se notificaron trastornos oculares con más frecuencia en los grupos *netarsudil* que en los grupos *latanoprost*, por ejemplo: hiperemia conjuntival (47% versus 22%), cornea verticilata (12% versus 0 casos), hemorragia conjuntival (15% versus 1%), dolor en el lugar de la instilación (17% versus 7%) y disminución de la agudeza visual (4% versus 2%) [5].

Los pacientes que reciban *netarsudil* combinado con *latanoprost* se expondrán a los efectos adversos de ambos [7]. En el ensayo clínico que los comparó con la combinación de *timolol* + *bimatoprost*, fueron más los pacientes que experimentaron eventos adversos en el grupo *netarsudil* + *latanoprost*, a pesar de que el *bimatoprost* parece tener un perfil de efectos adversos más complicado que el *latanoprost*: en general, fue del 70% con *netarsudil* + *latanoprost*, versus el 52% con *timolol* + *bimatoprost*; y del 60% versus el 30% para los eventos adversos oculares [4,8].

Se atribuyeron algunos casos de dermatitis alérgica o de contacto al netarsudil o a la combinación de netarsudil + latanoprost [2]. Los datos *in vitro* sugieren que el *netarsudil* es fototóxico ante la exposición a la luz UVB. Se desconocen las posibles consecuencias clínicas de su uso a largo plazo, sobre todo para los ojos [2,6].

No se descarta la absorción sistémica. El grado de absorción sistémica de los medicamentos que se administran en colirios puede variar dependiendo de las condiciones del uso, y puede provocar efectos adversos en otros lugares del cuerpo [2]. Se desconocen las posibles consecuencias clínicas de la absorción sistémica del *netarsudil*, por ejemplo, a largo plazo o durante el embarazo [6].

Los estudios en animales mostraron que la administración intravenosa de *netarsudil* causó vasodilatación, junto con un descenso de la presión arterial. La administración a hembras embarazadas no afectó la evolución del embarazo [6].

Contiene cloruro de benzalconio como conservante. Los colirios con *netarsudil* y *netarsudil* + *latanoprost* se comercializan en envases multidosis y contienen cloruro de benzalconio como conservante. Este excipiente conlleva un riesgo de efectos adversos oculares y puede provocar reacciones alérgicas. En concentraciones altas o cuando la administración es prolongada, altera la película lagrimal y provoca trastornos de la córnea, a saber: queratitis, úlceras y cicatrices en el eje visual [1,6,7,9].

En la práctica

Cuando se usa solo o en combinación con *latanoprost*, el *netarsudil* expone a los pacientes con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular a un riesgo mayor de padecer efectos adversos en comparación con los antihipertensivos oculares de referencia, pero no ofrece una eficacia mayor. Los colirios con fármacos que se han usado durante más tiempo siguen siendo opciones mejores.

Búsqueda de la literatura hasta el 8 de febrero de 2024

En respuesta a nuestra solicitud de información, Santen nos envió un vínculo para acceder a la opinión publicada en línea por la Autoridad de Salud de Francia (HAS).

1. Prescrire Rédaction “Glaucome chronique à angle ouvert” Premiers Choix Prescrire, updated June 2023: 5 pages.
2. EMA - CHMP “Public assessment report for Rhokiinsa. EMEA/H/C/004583/0000” 19 September 2019: 122 pages.
3. Clement Freiberg J et al. “Rho kinase inhibitor for primary open-angle glaucoma and ocular hypertension (Review)” (Cochrane Review); In: “The Cochrane Library” John Wiley and Sons, Chichester 2022; issue 6: 108 pages.
4. HAS - Commission de la Transparence “Avis-Roclanda” 5 July 2023: 28 pages.
5. EMA - CHMP “Public assessment report for Roclanda. EMEA/H/C/005107/0000” 12 November 2020: 145 pages.
6. European Commission “SmPC + PIL - Rhokiinsa” 23 May 2023.
7. EMA “SmPC + PIL - Roclanda” 12 December 2023.
8. Prescrire Rédaction “Analogues de la prostaglandine F2alpha en collyre” Interactions Médicamenteuses Prescrire 2024.
9. Prescrire Editorial Staff “Drug-induced corneal damage” *Prescrire Int* 2014; 23 (148): 97-100.

Olipudasa alfa (Xenpozyme) para el déficit de esfingomielinasa ácida de tipo B o A/B*(Olipudase alfa (XENPOZYME[®]) in acid sphingomyelinase deficiency type B or A/B)**Prescrire International 2024; 33 (262): 209-210*Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2024; 27(4)*

Tags: olipudasa alfa no demostró su eficacia en resultados clínicos, errores de dosificación de olipudasa alfa que provocaron sobredosis y causaron efectos adversos graves, en ocasiones fatales, durante la etapa de aumento de la dosis

Nada nuevo

Este permiso de comercialización se basa principalmente en un ensayo clínico controlado con placebo que duró un año e incluyó a 36 adultos. No se demostró que tenga una eficacia real contra las complicaciones o los trastornos clínicos asociados a la enfermedad. Por otro lado, las reacciones de hipersensibilidad fueron frecuentes y, en ocasiones, graves.

XENPOZYME - *olipudasa alfa* polvo concentrado para solución para infusión intravenosa

• **4 mg o 20 mg** de *olipudasa alfa* por vial
Genzyme

■ **Terapia de reemplazo enzimático; esfingomielinasa**

■ **Indicación:** “manifestaciones no relacionadas con el sistema nervioso central del déficit de esfingomielinasa ácida (...) tipo A/B o tipo B”. [procedimiento centralizado UE – medicamento huérfano]

■ **Dosis:** Una infusión cada dos semanas. Para los índices de masa corporal (IMC) de hasta 30 kg/m², la primera dosis es de 0,1 mg/kg para los adultos y de 0,03 mg/kg para los niños. Posteriormente, se aumenta la dosis de forma gradual durante al menos 14 semanas para los adultos o 16 semanas para los niños, hasta los 3 mg/kg por infusión (11 viales de polvo de la dosis de 20 mg para un paciente que pese 70 kg). Para los IMC superiores a 30 kg/m², la dosis se calcula usando una fórmula específica.

■ **Condiciones de conservación:** entre 2°C y 8°C.

El déficit de esfingomielinasa ácida (también llamado enfermedad de Niemann-Pick tipo A o tipo B) es un raro trastorno genético de depósito lisosomal. Este déficit enzimático provoca la acumulación de esfingomielina —un componente lipídico de la mayoría de las membranas biológicas—, afectando la función de diferentes tejidos y órganos [1-3].

El déficit de esfingomielinasa ácida tipo A causa graves trastornos hepáticos, pulmonares y del sistema nervioso central que provocan la muerte alrededor de los tres años de edad. En el tipo B, una forma menos grave, se presentan trastornos pulmonares (infecciones, disnea y fibrosis) y hepatoesplenomegalia durante la niñez, la adolescencia o la edad adulta. Los trastornos neurológicos son infrecuentes o leves. Los efectos esplénicos de la enfermedad provocan trombocitopenia y anemia. Los efectos hepáticos pueden causar insuficiencia hepática y fibrosis. La gravedad de los síntomas difiere entre los pacientes, y algunos viven vidas relativamente normales. El tipo A/B es una forma intermedia de los tipos A y B, que conlleva en particular trastornos neurológicos de aparición más tardía que en el tipo A [1-3].

A mediados de 2024, no se conoce una cura para el déficit de esfingomielinasa ácida [1,2,4].

La *olipudasa alfa* es una esfingomielinasa ácida humana que se obtiene con ingeniería genética. Se la autorizó en la Unión Europea para tratar a pacientes con déficit de esfingomielinasa ácida de tipo B o A/B, sin límites de edad [5].

No se demostró su eficacia basándose en los resultados clínicos.

Este permiso de comercialización se basa principalmente en un ensayo clínico aleatorizado, de doble ciego y controlado con placebo (llamado “Ascend”) que incluyó a 36 adultos [3]. Nueve de ellos padecían trastornos neurológicos que se correspondían al tipo A/B; los demás no tenían trastornos neurológicos (tipo B). Los dos criterios principales de valoración —que se evaluaron después de un año— no fueron clínicos: fueron los cambios en la capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono (DLCO, por sus siglas en inglés) (una medición del intercambio gaseoso) y los cambios en el volumen esplénico [3]. Para 2024, no se ha demostrado que exista una correlación entre las complicaciones o la mortalidad asociadas al déficit de esfingomielinasa ácida y el DLCO [6].

Se observó una mejoría en los resultados promedio de ambos criterios principales de valoración en el grupo *olipudasa alfa* en comparación con el grupo placebo (diferencias estadísticamente significativas) [3]. Pero no se demostró su eficacia con respecto a los resultados clínicos: tras un año, los cambios en los puntajes que se usaron para evaluar la fatiga, la disnea, el dolor o las consecuencias de la esplenomegalia, como el dolor o la incomodidad, no fueron diferentes entre los grupos [3,6].

Los datos de niños y adolescentes provienen principalmente de un estudio no comparativo en 20 pacientes con los tipos B o A/B de la enfermedad. Todos recibieron *olipudasa alfa* durante 64 semanas. Este estudio se diseñó para evaluar los efectos adversos más frecuentes del medicamento, no su eficacia basada en resultados clínicos [3,6].

Reacciones a la infusión y reacciones de hipersensibilidad. Se notificó un efecto adverso atribuido a la *olipudasa alfa* en el 71% de los pacientes en los estudios y ensayos clínicos, y un efecto adverso grave en el 8% [6].

Alrededor de un 55% de los pacientes padecieron al menos una reacción durante la infusión o hasta un día después (sobre todo urticaria, cefalea, náuseas, vómitos, fiebre y artralgia) [6]. Se notificaron reacciones de hipersensibilidad (sobre todo cutáneas) en el 17% de los adultos y el 45% de los niños. Un lactante padeció un shock anafiláctico [3,5,6].

Se notificaron aumentos de las transaminasas hepáticas en algunos pacientes después de las primeras infusiones de *olipudasa alfa*. La causa postulada es la toxicidad de los metabolitos de la esfingomielina, generados en grandes cantidades por la acción de la *olipudasa alfa* [3,6].

Casi la mitad de los pacientes desarrollaron anticuerpos contra la *olipudasa alfa*, que inhibieron la actividad de la enzima en un

tercio de los casos [3,6]. A mediados de 2024, se desconocen las posibles consecuencias clínicas de estos anticuerpos. En ratones, se observaron anomalías en la formación cerebral de los fetos después de administrar *olipudasa alfa*, pero no ocurrió lo mismo en conejos [5]. En vista de estos datos y debido a la falta de beneficios clínicos demostrados, es prudente evitar el uso de *olipudasa alfa* en mujeres que están o que pudieran quedar embarazadas.

La dosis se aumenta gradualmente durante un período de varias semanas. Se han notificado errores que provocaron sobredosis y causaron efectos adversos graves, en ocasiones fatales, durante la etapa de aumento de la dosis [5].

Selinexor (Nexpovio) para el mieloma múltiple recidivante o refractario

(*Selinexor (nexpovio)* in relapsed or refractory multiple myeloma)

Prescrire International 2024; 33 (262): 201-203

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2024; 27(4)

Tags: información técnica selinexor, seguridad selinexor

Demasiado tóxico, dado que no se ha demostrado que alargue la supervivencia

No es aceptable

A diferencia de otros esquemas de tratamiento farmacológico disponibles, no existe evidencia de que incluir *selinexor* en el tratamiento alargue la supervivencia de los pacientes con mieloma múltiple. Por otro lado, *selinexor* tiene efectos adversos frecuentes y graves.

NEXPOVIO - *selinexor* en comprimidos

• **20 mg** de *selinexor* por comprimido

Stemline Therapeutics

■ **Antineoplásico; inhibidor de la exportina 1**

■ **Indicaciones:**

– “en combinación con *bortezomib* y *dexametasona*, para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que hayan recibido al menos una terapia previa”;

– “en combinación con *dexametasona*, para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que hayan recibido al menos cuatro terapias previas y cuya enfermedad sea refractaria a al menos dos inhibidores de la proteasoma, dos agentes inmunomoduladores y a un anticuerpo monoclonal anti-CD38, y en quienes se demuestre que la enfermedad empeoró durante el último tratamiento”. [procedimiento centralizado UE]

■ **Dosis:** en general,

– “en combinación con *bortezomib* y *dexametasona* (...) 100 mg (...) una vez a la semana (...). La dosis (...) no debe superar los 70 mg/m² (...). Se debe continuar el tratamiento (...) hasta que la enfermedad avance o la toxicidad sea inaceptable”. Si ocurren ciertos efectos adversos, se reduce la dosis a 80 mg o 60 mg; – “en combinación con *dexametasona* (...) 80 mg (...) los días 1 y 3 de cada semana (...) hasta que la enfermedad avance o la toxicidad sea inaceptable”.

Comparar antes de decidir

Revisión de la literatura hasta el 6 de febrero de 2024

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

1. Prescrire Rédaction “La maladie de Niemann-Pick, en bref” *Rev Prescrire* 2011; **31** (328): 129.
2. “Acid sphingomyelinase deficiency” rarediseases.org accessed 27 June 2023: 12 pages.
3. HAS - Commission de la Transparence “Avis-Xenpozyme” 23 November 2022: 41 pages.
4. “Déficit en sphingomyélinase acide, forme neuroviscérale infantile”. www.orpha.net accessed 6 July 2023: 5 pages.
5. European Commission “SmPC + PIL-Xenpozyme” 11 January 2024.
6. EMA - CHMP “Public assessment report for Xenpozyme. EMEA/H/C/004850/0000” 19 May 2022: 136 pages.

Breve resumen del mieloma múltiple recidivante o refractario

Los medicamentos que se usan para tratar el mieloma múltiple pertenecen principalmente a cuatro clases: corticosteroides (por lo general, *dexametasona*), “inmunomoduladores” (*lenalidomida*, *pomalidomida* o *talidomida*), inhibidores de la proteasoma (*bortezomib*, *carfilzomib* o *ixazomib*) y anticuerpos monoclonales anti-CD38 (*daratumumab* o *isatuximab*). En ocasiones, se añaden otros medicamentos, sobre todo citotóxicos, como la *ciclofosfamida* o el *melfalán* [1,2].

Cuando el mieloma múltiple es sintomático, se suelen usar diferentes combinaciones farmacológicas, aunque no existe consenso sobre la combinación que se debe elegir. La decisión se basa en varios factores, que incluyen: si se cumplen o no los requisitos para recibir un trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas; la “agresividad” de la enfermedad; la edad del paciente, su estado físico y comorbilidades; y los tratamientos previamente recibidos. Los diferentes protocolos suelen incluir de dos a cuatro medicamentos [1-4].

En los pacientes con mieloma múltiple refractario o recidivante, los ensayos clínicos han demostrado que diferentes combinaciones de antineoplásicos alargan la supervivencia, por ejemplo, las de *carfilzomib* + *dexametasona*, *daratumumab* + *bortezomib* + *dexametasona*, y *daratumumab* + *lenalidomida* + *dexametasona* [4,5]. Desde mediados de 2024 se suele ofrecer la combinación de *bortezomib* + *dexametasona* [2].

Cuando el mieloma progresa tras varias líneas de tratamiento, es posible que el tratamiento con células CAR T dirigidas contra el antígeno de maduración de células B (*B-Cell Maturation Antigen*, o BCMA) alargue la supervivencia de los pacientes que están relativamente bien como para tolerar sus efectos adversos graves [6].

¿Qué hay de nuevo?

El primer inhibidor de la exportina 1 autorizado en la Unión Europea

El *selinexor* inhibe la exportina 1, una proteína que facilita la salida de muchas otras proteínas desde el núcleo celular hasta el citoplasma, incluyendo las proteínas supresoras de tumores y los reguladores de ciclos celulares. Algunas células cancerosas, entre ellas las células del mieloma múltiple, sintetizan grandes cantidades de exportina 1 [7,8].

En la UE, se ha autorizado al *selinexor* para tratar el mieloma múltiple en combinación con *bortezomib* y *dexametasona* tras al menos una línea de tratamiento, y en combinación con *dexametasona* tras al menos cuatro líneas de tratamiento [3].

En pacientes con mieloma múltiple recidivante o refractario que ya han recibido al menos una línea de tratamiento, la combinación de los tres medicamentos *selinexor* + *bortezomib* + *dexametasona* ¿alarga la supervivencia más que otros tratamientos, en especial otras terapias combinadas de tres fármacos? La combinación de *selinexor* + *dexametasona*, ¿prolonga la supervivencia de los pacientes que ya han recibido varias líneas de tratamiento? ¿Cuáles son los efectos adversos confirmados o previsibles del *selinexor*?

¿Es eficaz?

No se demostró que mejore la supervivencia. Los principales datos de las evaluaciones comparativas del *selinexor* para tratar el mieloma múltiple provienen de un único ensayo clínico llamado “Boston” [3,7-11]. La combinación de *selinexor* + *bortezomib* + *dexametasona* no se comparó con otras terapias combinadas de tres medicamentos ni con tratamientos que incluyan un inmunomodulador o un anticuerpo anti-CD38.

Tras al menos una línea de tratamiento: un ensayo clínico comparativo con la combinación de *bortezomib* + *dexametasona*.

El ensayo clínico aleatorizado sin enmascaramiento llamado Boston incluyó a 402 adultos con mieloma múltiple recidivante o refractario que ya habían recibido de una a tres líneas de tratamiento. El 49% de los pacientes había recibido solo una línea de tratamiento [3,7]. Se aleatorizó a los pacientes para que recibieran *selinexor* + *bortezomib* + *dexametasona* o *bortezomib* + *dexametasona*. Basándose en un estudio de búsqueda de dosis, los pacientes en el grupo *selinexor* recibieron dosis más bajas de *bortezomib* y *dexametasona* que los pacientes en el grupo control [3,7].

Los pacientes tenían entre 38 y 90 años (mediana de edad de 67 años) [3,7]. El 76% ya había recibido un inhibidor de la proteasoma, el 71% un inmunomodulador, y solo el 4% había recibido *daratumumab*. Alrededor de un 11% de los pacientes tenía mieloma múltiple refractario al *bortezomib*. Un tercio de los pacientes ya había recibido un trasplante de células madre hematopoyéticas [3,7].

Después de una mediana de seguimiento de 34 meses, aproximadamente un 39% de los pacientes había muerto, sin diferencia entre los grupos [7]. La mediana del intervalo de tiempo hasta la progresión del mieloma (basándose en criterios radiológicos y de laboratorio) o la muerte fue de 13 meses en el grupo de la terapia triple, versus 9 meses en el grupo de la terapia dual ($p < 0,007$) [7]. Como este ensayo clínico no tuvo enmascaramiento, no fue diseñado para evaluar el efecto de estos tratamientos sobre los síntomas o la calidad de vida.

Selinexor + dexametasona tras al menos tres líneas de tratamiento: solo se dispone de datos no comparativos. La combinación de *selinexor* + *dexametasona* se evaluó principalmente en el ensayo clínico “Storm”. Incluyó a 123 pacientes (mediana de edad de 65 años) que ya habían recibido al menos tres líneas de tratamiento y cuyo mieloma se consideró refractario a al menos un inmunomodulador, un inhibidor de la proteasoma y un anticuerpo anti-CD38 [3,8,9].

Dado que no hubo un control, este ensayo clínico no se diseñó para demostrar si este tratamiento representa un avance terapéutico. La mediana de la supervivencia fue de ocho meses. Aproximadamente un 25% de los pacientes respondió al tratamiento, basándose en criterios radiológicos y de laboratorio; la mediana de duración de la respuesta fue de cuatro meses. Los revisores de la FDA de EE UU consideraron que “no está claro si representa un beneficio clínico significativo para estos pacientes considerando el grado de toxicidad asociado al tratamiento con *selinexor*” [3,8,9].

¿Cuáles son sus daños?

Trastornos hematológicos, gastrointestinales, oculares y neurológicos, entre otros

Los datos más útiles para determinar los efectos adversos del *selinexor* son los del ensayo clínico Boston en 402 adultos, porque fue un estudio comparativo. Sin embargo, no tuvo enmascaramiento, lo que disminuye su calidad.

Incidencia más alta de eventos adversos graves y de modificaciones del tratamiento.

En este ensayo clínico, se notificó un evento adverso grave en el 54% de los pacientes en el grupo *selinexor* + *bortezomib* + *dexametasona*, versus el 39% en el grupo *bortezomib* + *dexametasona* [3,7]. Se notificaron reducciones de la dosis por un evento adverso en el 72% versus el 52% de los pacientes, respectivamente. En el grupo de la terapia triple, también fueron más frecuentes los eventos adversos que provocaron una interrupción temporal del tratamiento (86% versus el 68%), al igual que los eventos adversos por los que los pacientes abandonaron el tratamiento permanentemente (21% versus el 17%) [7].

Trastornos de los glóbulos sanguíneos, infecciones,

hemorragias. En el grupo *selinexor*, se notificaron trastornos hematológicos considerados graves con más frecuencia que en el grupo control, a saber: trombocitopenia (41% versus el 18%), anemia (16% versus el 10%) y neutropenia (10% versus el 4%) [3,7].

La incidencia de infecciones pareció más alta en el grupo *selinexor* e incluyó neumonía (19% versus el 17%), infecciones oportunistas (8% versus el 4%) y septicemia (4% versus el 1%) [3,7]. El 28% de los pacientes en el grupo *selinexor* padeció una infección grave, versus el 20% en el grupo control [7].

Ocurrieron episodios hemorrágicos en el 17% de los pacientes en el grupo *selinexor*, versus el 7% en el grupo control. Se notificaron eventos hemorrágicos graves en el 4% de los pacientes versus el 0,5% [7]. Un paciente en el ensayo no comparativo Storm murió tras padecer un hematoma subdural atribuido al *selinexor* [3].

Trastornos gastrointestinales. En el ensayo clínico Boston, se notificaron diferentes trastornos gastrointestinales con más frecuencia en el grupo *selinexor*, a saber: náuseas (50% versus el 10%), vómitos (20% versus el 5%), diarrea (33% versus el 25%), disminución del apetito y anorexia (35% versus el 5%), pérdida de peso (26% versus el 12%) y disgeusia (7% versus el 0,5%) [3,7].

Se notificaron trastornos gastrointestinales considerados graves en el 9% de los pacientes en el grupo *selinexor*, versus el 2% en el grupo control [7].

Cataratas y otros trastornos visuales. Se notificaron diferentes trastornos visuales con más frecuencia en el grupo *selinexor*, a saber: aparición de cataratas (25% versus el 12%), empeoramiento de cataratas preexistentes (23% versus el 8%), visión borrosa (14% versus el 7%) y alteraciones visuales (7% versus el 2%) [3,7].

Trastornos neuropsiquiátricos. Se notificaron trastornos neurológicos con más frecuencia en el grupo *selinexor*, a saber: mareos (12% versus el 4%), confusión (8% versus el 1%) y cefaleas (10% versus el 6%) [7]. El 4% de los pacientes en el grupo *selinexor* padeció depresión, versus ningún caso en el grupo control [7]. Se notificó neuropatía periférica con menor frecuencia en el grupo *selinexor* (33% versus el 48%), posiblemente debido a que en este grupo se usaron dosis más bajas de *bortezomib* [7].

Arritmias y prolongación del intervalo QT. Se notificaron diferentes arritmias (taquicardia, fibrilación auricular, taquicardia sinusal y extrasístoles supraventriculares) en el 11% de los pacientes en el grupo *selinexor*, versus el 3% en el grupo control [3,7]. En el grupo *selinexor*, también se notificó con más frecuencia un aumento del intervalo QT de al menos 60 ms en comparación con el valor inicial —un efecto asociado al aumento del riesgo de *torsade de pointes*—: ocurrió en el 10% de los pacientes versus el 2% [7].

Hiponatremia e hipofosfatemia. La incidencia de trastornos electrolíticos fue mayor en el grupo *selinexor*: se notificó hiponatremia grave en el 14% de los pacientes versus el 3%, e hipofosfatemia grave en el 24% versus el 10% [7].

¿Interacciones farmacológicas?

Sustrato de CYP3A4

In vitro, el *selinexor* es metabolizado por la isoenzima CYP3A4 del citocromo P450 y mediante glucuronidación por diferentes enzimas [9]. Por lo tanto, se pueden prever interacciones con los inductores e inhibidores de estas enzimas. También es probable que ocurran interacciones al sumarse los efectos adversos, por ejemplo, cuando se usa simultáneamente con otros medicamentos que provocan trastornos hematológicos o prolongación del intervalo QT.

¿Y si la paciente está embarazada?

En estudios con animales, se observaron diferentes malformaciones, incluyendo trastornos de la osificación

A pesar de que el mieloma múltiple afecta principalmente a adultos mayores, se puede presentar en mujeres en edad fértil. No se dispone de datos sobre el uso de *selinexor* en mujeres embarazadas [12,13].

En estudios con ratas hembra se observó restricción del crecimiento fetal, trastornos de la osificación y malformaciones arteriales y renales en fetos expuestos al fármaco en el útero [8,9,13]. Por lo tanto, no se debería usar *selinexor* durante el embarazo ni en mujeres que pudieran quedar embarazadas, a menos que utilicen anticonceptivos eficaces. En estudios del *selinexor* en animales, se observó disfunción testicular y ovárica. Es probable que acarree un riesgo de disminución de la fertilidad [9].

Facilidad de uso

Se previenen las sobredosis por tomar dosis diarias por error

El *selinexor* se administra por vía oral, una o dos veces por semana. Para disminuir el riesgo de que los pacientes tomen el medicamento con más frecuencia que la deseada, sería útil anotar en la prescripción o en la caja el o los días de la semana en que deberían tomar la dosis, y asegurarse de que los pacientes o sus cuidadores hayan comprendido bien la pauta posológica.

Según los elementos del empaquetado británico, cada producto dentro de la gama de Nexpovio corresponde a una dosis específica, y las cajas indican la dosis de *selinexor* por administración y la frecuencia de la administración. Esta es una manera de disminuir el riesgo de errores.

Cada blíster de comprimidos se proporciona dentro de un envase interno “a prueba de niños” [12]. El objetivo de este diseño es prevenir el riesgo de que un niño o una persona con trastornos cognitivos lo ingiera accidentalmente.

En la práctica

A mediados de 2024, su balance riesgo-beneficio es desfavorable

Se ha demostrado que algunas combinaciones de medicamentos alargan la supervivencia de los pacientes con mieloma múltiple. Ese no es el caso, como se dijo a mediados de 2024, de la combinación de *selinexor* + *bortezomib* + *dexametasona*. Además, añadir *selinexor* a la combinación de *bortezomib* + *dexametasona* aumenta enormemente la toxicidad del tratamiento. Por lo tanto, su balance riesgo-beneficio es desfavorable.

Para los pacientes que agotaron las opciones de tratamiento, es más prudente enfocarse en los cuidados paliativos que exponerlos a todos los efectos adversos del *selinexor*.

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

Búsqueda bibliográfica y metodología

Nuestra búsqueda bibliográfica se basó en un monitoreo prospectivo continuo, en la biblioteca de *Prescrire*, de los contenidos de las publicaciones internacionales más importantes y de los boletines que son miembro de la Sociedad Internacional de Boletines de Medicamentos (ISDB), y en la consulta sistemática de los sitios en línea de la EMA y de la FDA de EE UU hasta el 12 de marzo de 2024. También investigamos en las bases de datos Embase (1980-semana 6 de 2024), Medline (1950-14 de febrero de 2024), Reprotox, la Biblioteca Cochrane (CDSR 2024, número 2; Central 2024, número 2), los sitios en línea del NICE y de la NCCN, y el registro de ensayos clínicos

ClinicalTrials.gov hasta el 15 de febrero de 2024. Esta revisión bibliográfica 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.

En respuesta a nuestra solicitud de información, PharmaBlue (la representante de Stemline Therapeutics en Francia) no nos proveyó documentación sobre su producto.

1. BMJ Best Practice “Multiple myeloma” 23 November 2022: 109 pages.
2. NCCN “Multiple myeloma” 1 November 2023: 121 pages.
3. HAS - Commission de la Transparence “Avis-Nexpovio” 19 April 2023: 35 pages.
4. Prescrire Editorial Staff “Adding daratumumab (Darzalex^o) in relapsed or refractory multiple myeloma” *Prescrire Int* 2023; **32** (253): 268-269.
5. Prescrire Editorial Staff “Relapsed or refractory multiple myeloma” *Prescrire Int* 2021; **30** (225): 105-106.

6. Prescrire Editorial Staff “Teclistamab (Tecvayli^o) in multiple myeloma after several lines of treatment” *Prescrire Int* 2024; **33** (256): 42.
7. EMA - CHMP “Public assessment report for Nexpovio. EMEA/H/C/005127/ II/0001/G” 19 May 2022: 151 pages.
8. EMA - CHMP “Public assessment report for Nexpovio. EMEA/H/C/005127/0000” January 2021: 138 pages.
9. US FDA - CDER “Application number 212306Orig1s000 - Multi-discipline review” 26 July 2019: 188 pages.
10. Chari A et al. “Oral selinexor-dexamethasone for triple-class refractory multiple myeloma” *N Engl J Med* 2019; **381** (8): 727-738.
11. Grosicki S et al. “Once-per-week selinexor, bortezomib, and dexamethasone versus twice-per-week bortezomib and dexamethasone in patients with multiple myeloma (Boston): a randomised, open-label, phase 3 trial” *Lancet* 2020; **396**: 1563-1573.
12. European Commission “SmPC-Nexpovio” 4 October 2023.
13. US FDA “Full Prescribing Information-Xpovio” July 2022.

Inyecciones de semaglutida (Wegovy) para adolescentes obesos (*Semaglutide injections (WEGOVY^o) in obesity in adolescents*) *Prescrire International* 2024; 33 (262): 206

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2024; 27(4)

Tags: pocos datos de evaluaciones comparativas sobre el uso de semaglutida en adolescentes obesos, efectos a largo plazo de iniciar el tratamiento de semaglutida durante la adolescencia

Nada nuevo

En un ensayo clínico aleatorizado controlado con placebo que duró 68 semanas e incluyó a 201 adolescentes, la *semaglutida* redujo considerablemente el peso y el índice de masa corporal (IMC) de la mayoría de los pacientes, a costa de efectos adversos que a menudo fueron molestos. Se desconocen los efectos a largo plazo de comenzar el tratamiento con *semaglutida* durante la adolescencia. En esta población, se debe prestar especial atención al riesgo de efectos adversos relacionados con la salud mental.

WEGOVY - *semaglutida* en solución para inyección subcutánea • **0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 1,7 mg o 2,4 mg** de *semaglutida* por dosis

Novo Nordisk

■ Agonista de GLP-1

■ **Nueva indicación:** “como complemento de una dieta reducida en calorías y un aumento de la actividad física, para controlar el peso de adolescentes de 12 años y mayores con obesidad y un peso superior a los 60 kg”.

■ **Dosis:** al igual que en los adultos, la dosis se ajusta gradualmente hasta alcanzar los 2,4 mg por semana durante un período de 16 semanas, pero con la salvedad de que el “tratamiento con Wegovy se debe discontinuar y reevaluar si los pacientes adolescentes no han disminuido su IMC al menos un 5% después de recibir durante 12 semanas la dosis de 2,4 mg o la dosis máxima tolerada”.

En una persona con obesidad, la estrategia principal para lograr perder peso es un enfoque integral que incluya medidas dietéticas apropiadas, actividad física regular y asesoramiento personalizado [1-3].

La *semaglutida* es un agonista de GLP-1 que, cuando se administra por vía subcutánea, ha mostrado que reduce el peso de algunos adultos obesos [2]. El ensayo clínico “Select” incluyó a aproximadamente 17.600 adultos obesos con cardiopatía coronaria u otra enfermedad cardiovascular. Tras un promedio de 3,3 años, la incidencia de infarto del miocardio, accidente cerebrovascular o muerte por causas cardiovasculares fue menor en el grupo *semaglutida* que en el grupo placebo (6,5% versus el 8%, $p < 0,001$) pero no se demostró que reduzca la mortalidad por causas cardiovasculares o por todas las causas. Los efectos adversos de la *semaglutida* provocaron que alrededor de un 17% de los pacientes interrumpieran el tratamiento, y aproximadamente un 25% de los pacientes que recibieron *semaglutida* durante el estudio usaron una dosis más baja que la planificada al inicio [2].

Recientemente, se autorizó el uso de *semaglutida* por vía subcutánea para tratar a adolescentes obesos de 12 años y mayores [4].

Un ensayo clínico con 201 adolescentes. Este permiso de comercialización se basa principalmente en un ensayo clínico aleatorizado, de doble ciego y controlado con placebo que incluyó a 201 adolescentes (aproximadamente dos tercios eran mujeres) de 12 años y mayores [3]. De ellos, 200 eran obesos (IMC mayor o igual al percentil 95 para su edad y sexo), y solo uno tenía sobrepeso (IMC mayor o igual al percentil 85) y una comorbilidad relacionada con el peso. Se excluyó del estudio a los adolescentes con señales de depresión o pensamientos o comportamientos suicidas [3]. Se proporcionó asesoramiento sobre la dieta y la actividad física para perder peso durante todo el ensayo clínico [3].

No hay una evaluación comparativa después de las 68 semanas. El cambio promedio del IMC entre el valor inicial y el registrado a las 68 semanas (el criterio principal de valoración, según el protocolo) fue de -16,1% en el grupo *semaglutida*, versus +0,6% en el grupo placebo. La diferencia entre los grupos

es estadísticamente significativa ($p < 0,0001$), pero oculta un conjunto de resultados a nivel individual: en el grupo *semaglutida*, no se logró reducir el IMC de aproximadamente un 10% de los adolescentes. Alrededor de un 72% de los adolescentes en el grupo *semaglutida* perdió al menos un 5% de su peso, versus el 18% en el grupo placebo ($p < 0,0001$) [3]. Este ensayo clínico no aportó datos de evaluaciones comparativas después de la semana 68. A mediados de 2024, no se ha demostrado que la *semaglutida* tenga eficacia alguna frente a las complicaciones clínicas del exceso de peso en los adolescentes.

La dosis se redujo debido a un evento adverso en aproximadamente un 12% de los participantes en el grupo *semaglutida*, versus el 1,5% en el grupo placebo [3]. En este estudio, no se notificaron efectos adversos previamente desconocidos de la *semaglutida*. Se atribuyó un caso de depresión grave a la *semaglutida*, versus ninguno en el grupo placebo [3].

En estudios con animales, la *semaglutida* fue teratogénica, pero no genotóxica. Dado que su semivida de eliminación plasmática es de aproximadamente una semana, lo prudente es usar anticonceptivos eficaces durante al menos dos meses después de interrumpir la *semaglutida* [4].

Setmelanotida (Imcivree) para el síndrome de Bardet-Biedl (*Setmelanotide (IMCIVREE®) in Bardet-Biedl syndrome*)
Prescrire International 2024; 33 (262): 214

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2024; 27(4)

Tags: ensayo clínico no comparativo de Setmelanotida para el síndrome de Bardet-Biedl

Nada nuevo

El síndrome de Bardet-Biedl se caracteriza principalmente por: obesidad, que afecta sobre todo el tronco y comienza en la niñez; trastornos neuropsiquiátricos, incluyendo alteraciones cognitivas y problemas de la coordinación; trastornos renales, incluyendo insuficiencia renal; dedos supernumerarios en manos o pies; retinopatía, incluyendo ceguera nocturna y visión de túnel; defectos genitales en niños y niñas; y defectos cardíacos. Este síndrome se debe a una mutación, en ambos alelos, de uno de los muchos genes que conforman las estructuras ciliares presentes en muchos tipos de células, lo que explica la amplia variedad de manifestaciones clínicas. Afecta a 1 de cada 100.000 personas. A mediados de 2024, no se conocían tratamientos específicos para este síndrome. El tratamiento habitual se enfoca en el alivio de los síntomas [1].

La *setmelanotida* (Imcivree – Rythm Pharmaceuticals) es un agonista de las melanocortinas. Activa en particular al receptor de melanocortina 4 (MC4), que participa en la regulación del hambre y la ingesta de alimentos. Ya había sido autorizada en la UE para tratar algunas formas muy raras de obesidad por causas genéticas. Recientemente también se la autorizó “para tratar la obesidad y controlar el hambre” en los pacientes con síndrome de Bardet-Biedl a partir de los seis años [2,3].

Este permiso de comercialización se basa principalmente en un ensayo clínico no comparativo en aproximadamente 40 pacientes

En la práctica, a mediados de 2024, se disponía de pocos datos de evaluaciones comparativas sobre el uso de *semaglutida* en adolescentes obesos. Se desconocen los efectos a largo plazo de iniciar el tratamiento durante la adolescencia. Los escasos resultados obtenidos en adultos con enfermedades cardiovasculares (en el ensayo clínico Select) no se pueden extrapolar a los adolescentes que no padecen enfermedades cardiovasculares. Cuando parece necesario ayudar a un adolescente a bajar de peso, la primera estrategia debe ser un enfoque integral que no incluya medicamentos.

Revisión de la literatura hasta el 15 de febrero de 2024

En respuesta a nuestra solicitud de información, Novo Nordisk nos proveyó información administrativa y una publicación científica.

1. Prescrire Editorial Staff “Liraglutide (Saxenda®) in obesity in adolescents” *Prescrire Int* 2022; 31 (242): 260-261.
2. Prescrire Editorial Staff “Semaglutide in secondary cardiovascular prevention in overweight or obese patients” *Prescrire Int* 2024; 33 (260): 157-158.
3. EMA - CHMP “Public assessment report for Wegovy. EMEA/H/C/005422/II/0009” 30 March 2023: 66 pages.
4. European Commission “SmPC-Wegovy” 11 October 2023.

con síndrome de Bardet-Biedl; todos recibieron *setmelanotida*. Tras aproximadamente un año de tratamiento, la mitad de los pacientes habían perdido un máximo de 6,2% de su peso corporal. Alrededor de un 40% de los pacientes había perdido al menos el 10% de su peso corporal; esta proporción es aproximadamente cuatro veces mayor que la observada en un registro de pacientes con síndrome de Bardet-Biedl que no fueron tratados con *setmelanotida* [3]. Este tipo de comparación histórica aporta evidencia de muy baja calidad.

Al comienzo del ensayo clínico, se enrolaron pacientes en un estudio doble ciego y controlado con placebo que duró algunas semanas. Se evaluó la sensación de hambre usando un puntaje que iba de 0 (sin hambre) a 10 (la mayor hambre posible). No hubo una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos en la proporción de pacientes cuya valoración del hambre disminuyó al menos un 25%, ni en la reducción del promedio del puntaje del hambre durante la mañana [3,4].

No se evaluó ninguno de los muchos trastornos clínicos asociados a este síndrome [3]. No se notificaron datos que pudieran modificar el perfil de efectos adversos de la *setmelanotida*; este perfil sigue siendo muy incierto [3].

Búsqueda de la literatura hasta el 12 de marzo de 2024

1. National Organization for Rare Disorders “Bardet-Biedl syndrome” 12 July 2022: 16 pages.
2. “Setmelanotide (Imcivree®) in certain, very rare, genetic forms of obesity. Reduced hunger and body weight, but its other benefits and harms are uncertain” *Prescrire Int* 2023; 32 (244): 9-11.
3. EMA - CHMP “Public assessment report for Imcivree. EMEA/H/C/005089/II/0002/G” 21 July 2022: 99 pages.

4. Haqq AM et al. "Efficacy and safety of setmelanotide, a melanocortin-4 receptor agonist, in patients with Bardet-Biedl syndrome and Alström syndrome: a multicentre, randomised, double-

blind, placebo-controlled, phase 3 trial with an open-label period" *Lancet Diabetes Endocrinol* 2022; 10 (12): 859-868 + Supplementary appendix: 15 pages.

Zanubrutinib (Brukinsa) para ciertas neoplasias hemáticas
(*Zanubrutinib (BRUKINSA[®]) in certain haematological malignancies*)
Prescrire International 2024; 33 (261): 180-182

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2024; 27(4)

Tags: zanubrutinib frente ibrutinib no mostró que represente una ventaja para tratar la leucemia linfocítica crónica, la macroglobulinemia de Waldenström o el linfoma de la zona marginal, perfil de efectos adversos parece similar al del ibrutinib, pero posiblemente con menos casos de fibrilación auricular y más de neutropenia.

Es similar al *ibrutinib*, pero no es mejor

Nada nuevo

La evaluación del *zanubrutinib* no mostró que represente una ventaja para tratar la leucemia linfocítica crónica, la macroglobulinemia de Waldenström o el linfoma de la zona marginal, principalmente sobre el *ibrutinib*, en términos de la mejoría de los efectos clínicos principales de estas enfermedades, la calidad de vida o la supervivencia. El *zanubrutinib* tiene los mismos efectos adversos que el *ibrutinib*, principalmente de trastornos cardiovasculares y hemorrágicos, en ocasiones graves. Es probable que provoque menos casos de fibrilación auricular, pero más de neutropenia.

BRUKINSA - *zanubrutinib* en cápsulas duras

• **80 mg** de *zanubrutinib* por cápsula

BeiGene

■ **Antineoplásico; inhibidor de la tirosina cinasa de Bruton**

■ **Indicaciones:** en monoterapia, para pacientes adultos con:

- leucemia linfocítica crónica;
- macroglobulinemia de Waldenström tras al menos un tratamiento previo, o como tratamiento de primera línea para los pacientes que no son aptos para quimioinmunoterapia;
- linfoma de la zona marginal tras al menos un tratamiento previo que incluyera un anticuerpo anti CD20. [procedimiento centralizado UE]

■ **Dosis:** 320 mg por día, es decir, 4 cápsulas, en una sola dosis o divididas en dos dosis.

Comparar antes de decidir

La leucemia linfocítica crónica, la macroglobulinemia de Waldenström y los linfomas de la zona marginal son neoplasias hemáticas [1,2].

Breve resumen del tratamiento de la leucemia linfocítica

crónica. Cuando se plantea el tratamiento para un paciente con leucemia linfocítica crónica, la elección depende sobre todo de: la edad y la condición física del paciente; la presencia o ausencia de algunas mutaciones en las células leucémicas, incluyendo una delección 17p o una mutación TP53, que son factores adversos para el pronóstico; los tratamientos que ya haya recibido; y la duración de cualquier remisión [1,3,4].

Las opciones para el tratamiento incluyen: una combinación de los citotóxicos *fludarabina* + *ciclofosfamida* + *rituximab* (un anticuerpo antineoplásico anti CD20); *bendamustina* (un citotóxico) + un anticuerpo anti CD20; o *ibrutinib*, un

antineoplásico de la clase de los inhibidores de la tirosina cinasa Bruton [1].

Breve resumen del tratamiento de la macroglobulinemia de

Waldenström. La macroglobulinemia de Waldenström es un tipo raro de linfoma no hodgkiniano que se presenta principalmente en hombres mayores de 60 años [2].

Cuando la enfermedad es sintomática, el tratamiento de primera línea suele ser la quimioterapia citotóxica combinada con *rituximab*. Las recaídas son inevitables, pese a que el intervalo hasta que ocurren es variable. Las opciones que se proponen como tratamiento de segunda línea tienen una eficacia incierta porque no se los ha evaluado rigurosamente: incluyen repetir el primer tratamiento recibido o administrar *ibrutinib* [2,5].

Breve resumen del tratamiento del linfoma de la zona

marginal. Los linfomas de la zona marginal aparecen por la proliferación de células B en un órgano o una región de los ganglios linfáticos llamada la zona marginal. La mediana de la edad en la que se diagnostica es de 50 a 69 años, dependiendo del subtipo [6,7].

Si no hay síntomas, basta con controlar activamente la enfermedad sin ofrecer un tratamiento. Se suele recomendar *rituximab* como tratamiento de primera línea, por lo general combinado con otros antineoplásicos. Para el tratamiento de segunda línea se proponen varias opciones que no se han evaluado rigurosamente o que no tienen una eficacia demostrada: incluyen repetir el protocolo que se recibió al inicio o administrar *ibrutinib*. Ninguno de estos medicamentos está autorizado en la UE para tratar este problema, y desde 2023 el *ibrutinib* dejó de ser un tratamiento aprobado en EE UU debido a los resultados desalentadores de los ensayos clínicos [6,7].

¿Qué hay de nuevo?

El *zanubrutinib* es un antineoplásico de la clase de los inhibidores de la tirosina cinasa Bruton. Al igual que el *ibrutinib*, el *zanubrutinib* ha sido autorizado para tratar la leucemia linfocítica crónica y la macroglobulinemia de Waldenström. También se lo autorizó para tratar el linfoma de la zona marginal recidivante o refractario tras un tratamiento que haya incluido un anticuerpo anti CD20 [8,9].

El *zanubrutinib* ¿alarga la supervivencia en comparación con las otras opciones que se usan para tratar este problema, en particular el *ibrutinib*? ¿Tiene menos efectos adversos o son menos graves que los del *ibrutinib*?

Tratamiento de primera línea para la leucemia linfocítica

crónica: no mejoró la supervivencia en comparación con bendamustina + rituximab. No se comparó al *zanubrutinib* con el *ibrutinib* como tratamiento de primera línea para la leucemia linfocítica crónica. Su evaluación para tratar este problema se

basa principalmente en un ensayo clínico aleatorizado sin enmascaramiento llamado “Sequoia”, que lo comparó con *bendamustina + rituximab* en 479 pacientes (mediana de edad de 70 años). La mutación TP53 estaba presente en las células leucémicas de algunos pacientes, pero ninguno expresaba la delección 17p. Cuando se había dado seguimiento a la mitad de los pacientes durante al menos 26 meses, aproximadamente un 6% de los pacientes en cada grupo había muerto. La proporción de pacientes que habían muerto o en quienes la leucemia había empeorado (el criterio principal de valoración) fue del 15% en el grupo *zanubrutinib*, versus el 30% en el grupo *bendamustina + rituximab* ($p < 0,0001$). Ninguno de los documentos que identificamos en nuestra búsqueda bibliográfica notificó datos sobre la calidad de vida o sobre la proporción de pacientes en quienes la enfermedad había empeorado clínicamente, fuera de los que se basaron en criterios de valoración indirectos o subrogados [3,4,10,11].

La evaluación clínica del *zanubrutinib* como tratamiento de primera línea para la leucemia linfocítica crónica con presencia de la delección 17p se basa en un ensayo clínico no comparativo en 111 pacientes. Las células leucémicas de aproximadamente la mitad de estos pacientes también expresaban la mutación TP53. Este ensayo clínico no se diseñó para mostrar si el *zanubrutinib* representa un avance terapéutico en esta situación, dado que no hubo un grupo control [4].

Leucemia linfocítica crónica recidivante: no mejora la supervivencia en comparación con el ibrutinib. El ensayo clínico aleatorizado sin enmascaramiento llamado “Alpine”, que lo comparó con el *ibrutinib*, incluyó a 652 pacientes (mediana de edad de aproximadamente 67 años) con leucemia linfocítica crónica recidivante o refractaria tras al menos una línea de tratamiento [3,4].

Cuando se había dado seguimiento a la mitad de los pacientes durante aproximadamente 30 meses, no hubo una diferencia en la mortalidad entre los dos grupos. La proporción de pacientes que habían muerto o en quienes la leucemia había empeorado fue del 27% en el grupo *zanubrutinib*, versus el 36% en el grupo *ibrutinib* ($p < 0,0001$). De estos casos, aproximadamente tres tercios corresponden al empeoramiento de la linfadenopatía. Ninguno de los documentos que identificamos en nuestra búsqueda bibliográfica especificaban si esto tuvo algún impacto sobre la calidad de vida de los pacientes [3,4,12].

Macroglbulinemia de Waldenström: no se demostró que aporte ventajas sobre el ibrutinib. El permiso de comercialización del *zanubrutinib* para tratar la macroglbulinemia de Waldenström se basa principalmente en el ensayo clínico aleatorizado sin enmascaramiento “Aspen” que lo comparó con el *ibrutinib* e incluyó a 201 pacientes (mediana de edad de 70 años). Treinta y siete pacientes no habían recibido un tratamiento previo, pero los investigadores no consideraron que la combinación de quimioterapia citotóxica + *rituximab* fuera más apropiada, debido a los factores de riesgo o a las comorbilidades [8,13].

Cuando se había dado seguimiento a la mitad de los pacientes durante al menos 44 meses, el 12% en el grupo *zanubrutinib* había muerto, versus el 17% en el grupo *ibrutinib*, mientras que la proporción de pacientes que habían muerto o en quienes la

enfermedad había empeorado fue del 20% versus el 30%. Estas diferencias no son estadísticamente significativas. No se demostró que el *zanubrutinib* fuera más eficaz que el *ibrutinib* para otros criterios de valoración —incluyendo el principal—, que eran resultados indirectos basados en pruebas de laboratorio [8,14].

Linfoma de la zona marginal: un ensayo clínico no comparativo, por lo que no puede demostrar si el zanubrutinib representa una ventaja. La evaluación del *zanubrutinib* para tratar el linfoma de la zona marginal se basa principalmente en un ensayo clínico no comparativo en 68 pacientes, que evaluó principalmente resultados indirectos basados en pruebas de laboratorio. Todos habían recibido al menos una línea de tratamiento, que consistió de quimioterapia citotóxica + *rituximab* en casi todos los casos [6,7]. Al no haber un control, este ensayo clínico no puede demostrar si el *zanubrutinib* representa un avance terapéutico.

Los efectos adversos de los inhibidores de la tirosina cinasa Bruton, con menos casos de fibrilación auricular, pero más de neutropenia. Se puede prever que el *zanubrutinib* tenga los mismos efectos adversos que otros inhibidores de la tirosina cinasa Bruton, en particular: diarrea; trombocitopenia y hemorragias, neutropenia e infecciones, incluyendo reactivación viral; fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca, hipertensión o muerte súbita; trastornos oculares y de la visión; cánceres; enfermedad pulmonar intersticial; síndrome de Stevens-Johnson; e insuficiencia hepática [1,9,15].

Los ensayos clínicos del *zanubrutinib* descritos arriba solo aportan evidencia de baja calidad sobre sus efectos adversos porque no tuvieron enmascaramiento. La mayoría de los efectos adversos previsibles se notificaron en los grupos *zanubrutinib*. En el ensayo clínico Sequoia, aproximadamente un 37% de los pacientes en el grupo *zanubrutinib* padeció al menos un evento adverso grave, versus el 50% en el grupo *bendamustina + rituximab* [4,13].

En los ensayos clínicos Alpine y Aspen, una proporción similar de pacientes en los grupos *zanubrutinib* e *ibrutinib* padecieron al menos un evento adverso grave: aproximadamente un 23% en el ensayo clínico Alpine y un 54% en el ensayo clínico Aspen. Se notificó fibrilación auricular con menos frecuencia en los grupos *zanubrutinib*: del 1,9% versus el 8% con *ibrutinib* en el ensayo clínico Alpine, y del 7,9% versus el 23% en el ensayo clínico Aspen. Se notificó neutropenia con más frecuencia con el *zanubrutinib*: del 21% versus el 17% con el *ibrutinib* en el ensayo clínico Alpine, y del 36% versus el 20% en el ensayo clínico Aspen [4,8,13,14].

Probabilidades altas de interacciones farmacológicas. El *zanubrutinib* es metabolizado principalmente por la isoenzima CYP3A4 del citocromo P450. Induce a esta isoenzima y a CYP2C9. También inhibe a la glucoproteína P, una proteína transportadora. Por lo tanto, es probable que el *zanubrutinib* produzca numerosas interacciones farmacocinéticas, al igual que sucede con otros inhibidores de la tirosina cinasa Bruton [1,9].

También se deberían tomar en cuenta las interacciones farmacodinámicas, en particular con medicamentos que aumenten el riesgo de hemorragias y de fibrilación auricular.

Un antineoplásico que se comercializa en frascos multidosis.

El *zanubrutinib* se administra por vía oral. Las cápsulas duras de Brukinsa se suministran sueltas en frascos multidosis. Es lamentable que la farmacéutica no decidiera comercializar este medicamento en blísteres a prueba de niños, que es una opción más adecuada para un antineoplásico con un alto nivel de toxicidad [9].

En la práctica

La evaluación del *zanubrutinib* no mostró que represente un avance terapéutico para la leucemia linfocítica crónica, la macroglobulinemia de Waldenström o el linfoma de la zona marginal, en particular sobre el *ibrutinib*, en términos de mejoría de los efectos clínicos de estas enfermedades, la calidad de vida o la supervivencia. Su perfil de efectos adversos parece similar al del *ibrutinib*, pero posiblemente con menos casos de fibrilación auricular y más de neutropenia.

Revisión de la literatura hasta el 8 de febrero de 2024

En respuesta a nuestra solicitud de información, BeiGene nos proveyó documentos administrativos y documentos publicados, información administrativa y una foto del envase.

1. Prescrire Editorial Staff “Acalabrutinib (Calquence^o) in chronic lymphocytic leukaemia” *Prescrire Int* 2022; **31** (236): 95.
2. Prescrire Editorial Staff “Ibrutinib and Waldenström’s macroglobulinaemia. Uncertain efficacy but real dangers” *Prescrire Int* 2016; **25** (175): 232.

3. HAS - Commission de la Transparence “Avis-Brukinsa. Leucémie lymphoïde chronique” 6 September 2023: 37 pages.
4. EMA - CHMP “Public assessment report for Brukinsa. EMEA/H/C/004978/II/0003” 13 October 2022: 181 pages.
5. Ansell SM et al. “Treatment and prognosis of Waldenström macroglobulinemia” UpToDate. www.uptodate.com accessed 9 January 2023: 46 pages.
6. HAS - Commission de la Transparence “Avis-Brukinsa. Lymphome de la zone marginale” 19 July 2023: 17 pages.
7. EMA - CHMP “Public assessment report for Brukinsa. EMEA/H/C/004978/II/0002” 15 September 2022: 124 pages.
8. EMA - CHMP “Public assessment report for Brukinsa. EMEA/H/C/004978/0000” 16 September 2021: 165 pages.
9. EMA “SmPC-Brukinsa” 6 February 2024.
10. BeiGene “Clinical research protocol. NCT03336333” 10 February 2021: 162 pages.
11. Tam CS et al. “Zanubrutinib versus bendamustine and rituximab in untreated chronic lymphocytic leukaemia and small lymphocytic lymphoma (Sequoia): a randomised, controlled, phase 3 trial” *Lancet Oncol* 2022; **23** (8): 1031-1043.
12. Brown JR et al. “Zanubrutinib or ibrutinib in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia” *N Engl J Med* 2023; **388** (4): 319-332.
13. HAS - Commission de la Transparence “Avis-Brukinsa. Macroglobulinémie de Waldenström” 22 November 2023: 26 pages.
14. Dimopoulos MA et al. “Zanubrutinib versus ibrutinib in symptomatic Waldenström macroglobulinemia: Final analysis from the randomized phase III Aspen study” *J Clin Oncol* 2023; **41** (33): 5099-50106.
15. Prescrire Editorial Staff “Ibrutinib: increased risk of sudden death” *Prescrire Int* 2023; **32** (247): 104-105.

Cannabis Medicinal**Consumo de cannabis prenatal y resultados del embarazo materno**

(*Prenatal Cannabis Use and Maternal Pregnancy Outcomes*)

Young-Wolff KC, Adams SR, Alexeeff SE, Zhu Y, Chojolan E, Slama NE, et al.

JAMA Intern Med. 1 de septiembre de 2024;184(9):1083

<https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2821358>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2024; 27 (4)

Importancia: Muchos estudios han evaluado si la exposición al cannabis en el útero se asocia con resultados fetales y neonatales, pero se sabe poco sobre si el consumo de cannabis durante el periodo prenatal está asociado con la salud materna durante el embarazo.

Objetivo: Evaluar si el consumo de cannabis prenatal se asocia a resultados salud materna durante el embarazo.

Diseño, escenario y participantes: Este estudio retrospectivo de una cohorte basada en la población incluyó los embarazos que se presentaron en el norte de California, entre enero de 2011 y diciembre de 2019, que duraron 20 semanas o más y en los que se evaluó el consumo prenatal de cannabis.

Exposiciones: El consumo prenatal de cannabis se definió como cualquier consumo autoinformado durante los primeros meses de embarazo o con un resultado positivo en la prueba de toxicología basado al hacer la detección de rutina al iniciar la atención prenatal (aproximadamente 8-10 semanas de gestación). Se examinó la frecuencia de consumo autoinformada (diaria, semanal, mensual o menos, nunca, desconocida), el consumo

teniendo en cuenta el autoinforme y el consumo definido solo por los resultados de la prueba toxicológica.

Resultados y mediciones principales: Los datos de la historia clínica electrónica se utilizaron para definir los siguientes resultados: hipertensión gestacional, preeclampsia, eclampsia, diabetes gestacional, aumento de peso gestacional superior e inferior al que indican las pautas, placenta previa, desprendimiento de placenta, acretismo placentario y morbilidad materna grave. Los cocientes de riesgos ajustados (aRR) se calcularon utilizando una regresión de Poisson modificada.

Resultados: La muestra (n = 316.722 embarazos; 250.221 individuos únicos) incluyó 84.039 (26,5 %) asiáticos/isleños del Pacífico, 20.053 (6,3 %) negros, 83.145 (26,3 %) hispanos y 118.333 (37,4 %) individuos blancos; la edad media (DE) fue de 30,6 (5,4) años.

En general, 20.053 (6,3 %) dieron positivo para el consumo prenatal de cannabis. El 2,9% informaron que habían consumido, el 5,3% dieron resultado positivo a las pruebas toxicológicas y el 1,8% dijeron que habían consumido y dieron positivo a las pruebas toxicológicas. La frecuencia de consumo de cannabis

fue: 1.930 (0,6%) diaria, 2.345 (0,7%) semanal, 4.892 (1,5%) mensual o menos y 10 886 (3,4%) desconocida.

El consumo prenatal de cannabis se asoció con un mayor riesgo de hipertensión gestacional (aRR, 1,17; IC del 95 %, 1,13-1,21), preeclampsia (aRR, 1,08; IC del 95 %, 1,01-1,15), aumento de peso inferior al indicado en las guías (aRR, 1,05; IC del 95 %, 1,01-1,08) y superior al indicado (aRR, 1,09; IC del 95 %, 1,08-1,10) y desprendimiento de placenta (aRR, 1,19; IC del 95 %, 1,05-1,36).

El patrón de resultados fue similar al determinar el consumo prenatal de cannabis solo por autoinforme o solo por pruebas toxicológicas, y las asociaciones entre la frecuencia del consumo prenatal de cannabis y los resultados variaron según el resultado.

Conclusiones y relevancia: Los resultados de este estudio de cohorte sugieren que el consumo prenatal de cannabis se asoció con varios resultados adversos para la salud materna durante el embarazo. Se necesitan más investigaciones para comprender si las características del consumo prenatal de cannabis (por ejemplo, dosis, modo y momento) moderan estas asociaciones.

Young-Wolff dijo que los médicos deberían "ofrecer atención y educación coordinadas y no estigmatizantes para ayudar a las embarazadas a tomar decisiones informadas sobre el uso de cannabis durante el embarazo".

Nota de Salud y Fármacos. Al comentar este artículo en MedPage Today [1] Rachel Robertson añade que otra investigación reciente ha demostrado un mayor riesgo de muerte infantil tras el uso de cannabis y nicotina durante el embarazo, en comparación con no usarlo [2], mientras que otro estudio vinculó el uso de cannabis prenatal con resultados adversos en el embarazo, incluyendo bebés pequeños para la edad gestacional, parto prematuro, muerte fetal y trastornos hipertensivos del embarazo [3].

En un editorial que acompaña al estudio, Jamie Lo, MD, de la Oregon Health & Science University en Portland, y Catherine Spong, MD, del University of Texas Southwestern Medical Center en Dallas, señalaron que el Colegio Estadounidense de Obstetras y Ginecólogos (ACOG) recomienda no usar cannabis durante el embarazo, aunque un número cada vez mayor de mujeres usa cannabis para aliviar los síntomas del embarazo [4].

Previamente, Young-Wolff realizó otro estudio de la misma cohorte y encontró que la exposición al cannabis en el útero estaba vinculada a resultados neonatales adversos, y que la probabilidad de que ocurrieran estos efectos adversos era mayor con el consumo más frecuente de cannabis [5].

Sin embargo, Lo y Spong [4] señalaron que este estudio no comparó "resultados asociados con el consumo de cannabis antes y después de la legalización del cannabis recreativo", que ocurrió durante el período del estudio, y algunos de los resultados maternos estudiados no se asocian con el consumo prenatal de cannabis, específicamente placenta previa y acretismo placentario.

Además, si bien el estudio "ajustó por consumo prenatal de otras sustancias distintas del cannabis (por ejemplo, alcohol, nicotina, opioides, estimulantes y medicamentos para la ansiedad y el sueño), no especificó otras sustancias (por ejemplo, barbitúricos, alucinógenos y éxtasis) que también pueden confundir los hallazgos del estudio", dijeron [1].

Futuras investigaciones deberían examinar la biología que subyace a estas asociaciones, concluyeron Lo y Spong [4], así como los resultados relacionados con el consumo conjunto de cannabis y otras sustancias, para informar el desarrollo de pautas clínicas y futuras políticas de salud pública.

Los autores señalaron algunas limitaciones, incluyendo que el tamaño de la muestra se limitó a pacientes embarazadas aseguradas en el norte de California y puede no ser generalizable a pacientes sin seguro o a las de otros estados. Además, los autores no pudieron determinar si el uso prenatal finalizaba en el momento del reconocimiento del embarazo y es posible que las pruebas de toxicología de orina detectaran el consumo de cannabis antes del embarazo. No se evaluó la cantidad, la potencia, el método y la duración del consumo de cannabis.

Referencia

1. Robertson, Rachael. Cannabis Use in Pregnancy May Mean Worse Outcomes for Moms— Retrospective study suggests greater risk of preeclampsia, other adverse maternal health outcomes). MedPage Today 22 de julio del 2024
<https://www.medpagetoday.com/obgyn/pregnancy/111197>
2. Crosland BA, Garg B, Bandoli GE, et al. Risk of Adverse Neonatal Outcomes After Combined Prenatal Cannabis and Nicotine Exposure. *JAMA Netw Open*. 2024;7(5):e2410151. doi:10.1001/jamanetworkopen.2024.10151
3. Susman Ed. Cannabis May Interfere With Pregnancy. Medpage, 10 de febrero de 2023
<https://www.medpagetoday.com/meetingcoverage/smf/103063>
4. Spong CY and Lo JO "Associations between prenatal cannabis use and maternal health outcomes" *JAMA Intern Med* 2024; DOI: 10.1001/jamainternmed.2024.3276.
5. Avalos, Lyndsay A. et al Neonatal outcomes associated with in utero cannabis exposure: a population-based retrospective cohort study. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, Volume 231, Issue 1, 132.e1 - 132.e13

Consumo de cannabis y cáncer de cabeza y cuello

(*Cannabis Use and Head and Neck Cancer*)

Gallagher TJ, Chung RS, Lin ME, Kim I, Kokot NC.

JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. Published online August 08, 2024. doi:10.1001/jamaoto.2024.2419

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2024; 27 (4)

Tags: Tasa de nuevos diagnósticos de cáncer de cabeza y cuello fue mayor en la cohorte de trastornos por consumo de cannabis

Puntos clave

Pregunta: El consumo de cannabis ¿se asocia con un mayor riesgo de cáncer de cabeza y cuello (CCE)?

Hallazgos: En este estudio de cohorte con 116.076 personas, las personas con trastorno por consumo de cannabis tenían un mayor riesgo de sufrir cualquier tipo de CCE, así como cáncer oral, orofaríngeo, nasofaríngeo, de glándulas salivales y laríngeo, en comparación con un grupo de personas emparejadas.

Significado: Los resultados de este estudio sugieren que los pacientes con trastorno relacionado con el cannabis pueden tener un mayor riesgo de CCE, y se requieren más estudios para explorar más a fondo la fuerza y los posibles mecanismos que median esta asociación.

Resumen

Importancia: El cannabis es la sustancia ilícita más utilizada en todo el mundo. No está claro si el consumo de cannabis se asocia al cáncer de cabeza y cuello (CCE).

Objetivo: Evaluar la asociación clínica entre el consumo de cannabis y el CCE.

Diseño, entorno y participantes: Este gran estudio de cohorte multicéntrico utilizó las historias clínicas de una base de datos que incluía 20 años de datos (hasta abril de 2024) de 64 organizaciones de atención médica. Se realizó una búsqueda en la base de datos de las historias clínicas de adultos estadounidenses con y sin trastorno relacionado con el cannabis que habían registrado visitas a clínicas hospitalarias para pacientes ambulatorios y sin antecedentes de CCE. Se realizó un emparejamiento por puntaje de propensión para controlar por características demográficas, trastornos relacionados con el alcohol y uso de tabaco. Posteriormente, se calcularon los riesgos relativos (RR) para explorar el riesgo de CCE, incluyendo lugares relacionados con los CCE. Este análisis se repitió entre los menores de 60 años y los mayores de 60 años.

Exposición: Trastorno relacionado con el cannabis.

Resultados y medidas principales: Diagnóstico de CCE y de cualquier lugar relacionado con el CCE.

Resultados: La cohorte de trastorno relacionado con el cannabis incluyó 116.076 individuos (51.646 mujeres [44,5%]) con una edad media (DE) de 46,4 (16,8) años. La cohorte de trastorno no relacionado con el cannabis incluyó 3.985.286 individuos (2.173.684 mujeres [54,5%]) con una edad media (DE) de 60,8 (20,6) años. La tasa de nuevos diagnósticos de cáncer de cabeza y cuello en cualquiera de los sitios fue mayor en la cohorte de trastornos relacionados con el cannabis. Después de la comparación (n = 115.865 por grupo), los pacientes con trastornos relacionados con el cannabis tenían un mayor riesgo de cualquier cáncer de cabeza y cuello (RR, 3,49; IC del 95 %, 2,78-4,39) que aquellos sin trastorno relacionado con el cannabis. Un análisis específico del lugar del cáncer documentó que aquellos con trastornos relacionados con el cannabis tenían un mayor riesgo de cáncer oral (RR, 2,51; IC del 95 %, 1,81-3,47), orofaríngeo (RR, 4,90; IC del 95 %, 2,99-8,02) y laríngeo (RR, 8,39; IC del 95 %, 4,72-14,90). Los resultados fueron consistentes al estratificar según grupo de edad: mayor y más joven.

Conclusiones y relevancia: Este estudio de cohorte destaca una asociación entre el trastorno relacionado con el cannabis y el desarrollo de cáncer de cabeza y cuello en pacientes adultos. Dadas las limitaciones de la base de datos, las investigaciones futuras deberían analizar el mecanismo de esta asociación y la respuesta a la dosis utilizando controles fuertes para respaldar aún más la evidencia del uso de cannabis como un factor de riesgo para los CCE.

Resistencia Antimicrobiana

Los líderes mundiales aprueban un compromiso histórico para reducir las muertes por resistencia a los antibióticos en un 10% para 2030

(World Leaders Approve Milestone Commitment to Reduce Deaths from Antibiotic Resistance by 10% by 2030)

Elaine Ruth Fletcher.

Health Policy Watch. 26 de septiembre de 2024

<https://healthpolicy-watch.news/un-high-level-meeting-approves-milestone-commitment-to-reduce-deaths-from-antibiotic-resistance-10-by-2030/>

Traducido y resumido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2024; 27 (4)*

Tag: antimicrobianos, resistencia a los antimicrobianos, antibióticos en animales, superbacterias

En una reunión de alto nivel de la ONU sobre la resistencia a los antimicrobianos (RAMI), se asumió el compromiso de reducir en un 10% las muertes causadas por bacterias resistentes a los medicamentos en los próximos seis años. Esta nueva declaración aborda la «pandemia silenciosa y en cámara lenta» que, de no controlarse, podría causar 39 millones de muertes adicionales para 2050. También se tomó el compromiso de recaudar US\$100 millones para financiar la actualización de los planes de acción de los países contra la RAMI y su implementación.

Además, formaliza la posición de la secretaría cuatripartita, formada por la Organización Mundial de la Salud (OMS), el

Programa de las Naciones Unidas para el Medio Ambiente (PNUMA), la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO) y la Organización Mundial de Sanidad Animal (OMAA), como organismo coordinador de la respuesta mundial a la RAMI en los sectores humano, animal y medioambiental.

Un paso adelante a pesar de que no se tiene como objetivo reducir el uso de antibióticos en animales

El borrador final de la declaración no incluyó un objetivo previo de reducir el uso de antibióticos en animales en un 30% para 2030, debido a la presión de los países productores de carne y la industria agrícola.

Esto, según los críticos, sigue siendo una grave carencia del borrador final, ya que el uso de antibióticos en la cría de ganado supone hasta el 73% de las ventas mundiales de una serie de agentes antimicrobianos (incluidos antibióticos, antivirales y antiparasitarios).

Aun así, la iniciativa fue aclamada como un gran paso adelante para impulsar acciones más enérgicas sobre las tendencias que pocos gobiernos habían reconocido plenamente hasta hace muy poco.

Mientras que el 90% de los países han desarrollado planes de acción contra la resistencia a los antimicrobianos, sólo el 11% de los países han asignado presupuestos para implementar esos planes, dijo Tedros Adhanom Ghebreyesus, director general de la OMS.

Como próximos pasos, Tedros dijo que la OMS y otros miembros del Cuatripartito crearían un grupo científico independiente para elaborar un importante informe en el que se sintetizarían las pruebas para emprender más acciones contra la RAMI en 2025. La OMS también actualizará su estrategia mundial sobre la resistencia a los antimicrobianos para 2026.

Muertes por superbacterias

Tras la introducción de nuevos antibióticos surgen, cada vez más rápidamente, nuevas cepas bacterianas resistentes a los medicamentos: OMS

Se calcula que las bacterias resistentes a los medicamentos habrían matado a 1,14 millones de personas en 2021, y de alguna manera se asociaron con la muerte de 4,71 millones de personas, según las estimaciones publicadas en *The Lancet* a mediados de septiembre [1].

En la declaración, los países se comprometieron a reducir las muertes anuales por RAMI en un 10%, tomando como referencia el nivel de mortalidad de 2019. En ese año, 1,27 millones de muertes se atribuyeron a bacterias resistentes a los medicamentos, mientras que 4,95 millones de fallecimientos se asociaron de algún modo a infecciones resistentes a los medicamentos.

Si fracasan los esfuerzos mundiales para frenar la RAMI, los patógenos farmacorresistentes podrían convertirse en la primera causa de muerte en 2050, advirtió Mottley en una rueda de prensa previa a la Reunión de Alto Nivel.

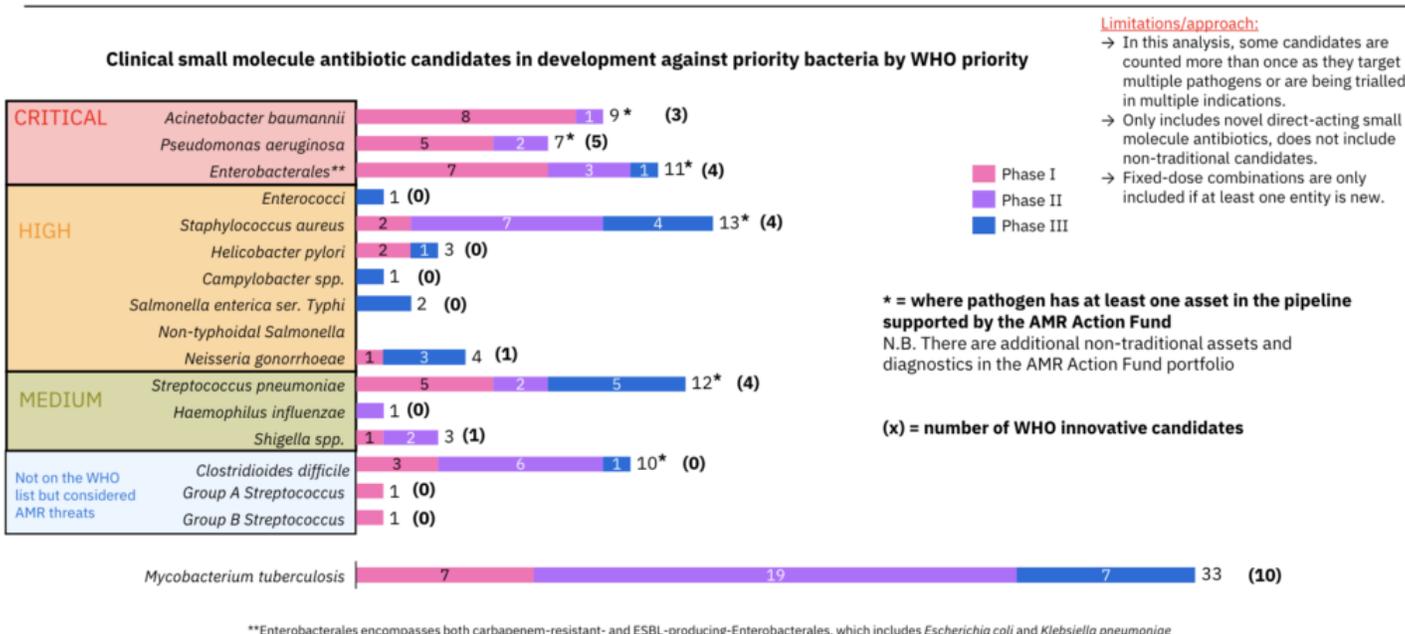
Ataque en cuatro frentes: prioridades para el sector sanitario y medioambiental

La declaración esboza una estrategia en cuatro partes para combatir la RAMI. Pide un uso más cuidadoso de los agentes antimicrobianos en los sectores sanitario, ganadero y animal, junto con una mejor gestión de las aguas residuales no tratadas y las emisiones de los hospitales. Estas emisiones crean entornos en los que los microbios de la orina y las heces pueden mutar y desarrollar resistencia a los antibióticos, que también son liberados por hospitales y comunidades.

airfinity

Many critical and high-priority bacterial pathogen require further development and stronger pipeline

Overview of clinical candidates in development for priority bacteria by threat level (assigned by the WHO, 2017)



Llama la atención la alarmante escasez de nuevos antimicrobianos en la cartera de productos en desarrollo. El número de empresas farmacéuticas que trabajan en nuevos antibióticos ha disminuido sustancialmente desde el año 2000, debido a la percepción de que es poco rentable producir nuevos productos que no se puedan utilizar en grandes volúmenes,

precisamente porque eso puede desencadenar una espiral de nuevos riesgos de resistencia.

La Asociación Global de Salud Animal (World Organization of Animal Health or WOAH) cita sus planes de acción en el sector animal

Cada vez se reconoce más que el uso excesivo de antibióticos y otros antimicrobianos también representa una amenaza económica para la industria de la carne y los lácteos, ya que los medicamentos también perderán eficacia en las poblaciones animales, afirmó la nueva directora general de la WOAAH, Emmanuelle Soubeyran.

“Los impactos de la RAMI en el ganado podrían reducir el PIB mundial en US\$40.000 millones por año”, dijo. “Pero lograr una reducción global del 30% en el uso de antimicrobianos en animales en cinco años puede aumentar el PIB [mundial] en 2050 en €14.000 millones.

Finalmente, se señala que una de las alternativas para abordar esta problemática es mejorar el acceso a la vacunación animal

contra enfermedades prevenibles, lo que podría disminuir el uso innecesario de antimicrobianos.

A pesar de la resistencia al cambio, los nuevos datos económicos que muestran cómo el abuso de antimicrobianos en el ganado podría conducir a grandes pérdidas económicas con el tiempo, mientras que el uso juicioso rendirá beneficios económicos, podrían generar cambios en la industria y los responsables de las políticas.

Referencia

1. Cirillo D, Anthony R, Gagneux S, Horsburgh CR, Hasan R, Darboe S, et al. A successful UN High-Level Meeting on antimicrobial resistance must build on the 2023 UN High-Level Meeting on tuberculosis. *Lancet Glob Health*. agosto de 2024;12(8):e1225-6.

Principales conclusiones de la mesa redonda sobre gobernanza mundial de la resistencia a los antibióticos, en los países de medianos y bajos ingresos

(Key takeaways from LMIC roundtable on global governance on antibiotic resistance)

ReAct, 12 de julio de 2024

<https://www.reactgroup.org/news-and-views/news-and-opinions/year-2024/key-takeaways-from-lmic-roundtable-on-global-governance-on-antibiotic-resistance/>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2024; 27 (4)*

Tags: mejorar la futura gobernanza de la respuesta mundial a la resistencia a los antibióticos, Global Challenges Foundation, principales brechas de la estructura actual de gobernanza mundial, reducir en un 10% las muertes asociadas a la resistencia a los antibióticos para 2030.

Los días 2 y 3 de julio, la Acción contra la Resistencia a los Antibióticos (ReAct Action on Antibiotic Resistance) celebró en la Fundación Dag Hammarskjöld, en Upsala, una mesa redonda titulada "Para mejorar la futura gobernanza de la respuesta mundial a la resistencia a los antibióticos". Al debate asistió un grupo selecto de expertos y representantes de países de medianos y bajos ingresos.

La reunión, que se prolongó durante un día y medio, congregó a participantes de ocho países del sur de Asia, África y Sudamérica, con un amplio acervo de conocimientos, entre ellos expertos en resistencia a los antibióticos, funcionarios públicos y representantes de la sociedad civil y de organismos técnicos regionales y nacionales.

La reunión contó con el apoyo de la Fundación Global Challenges (*Global Challenges Foundation*) y sigue una tradición de una década de colaboración amistosa entre ReAct y la Fundación Dag Hammarskjöld que organiza reuniones de expertos de todo el mundo y actores centrales, para debatir cuestiones fundamentales como los Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS), la movilización de la financiación, el papel de las Naciones Unidas y el fortalecimiento de las estructuras de gobernanza mundial para mejorar la respuesta a la resistencia a los antibióticos.

Para identificar las principales brechas de la estructura actual de gobernanza mundial

Los debates del primer día se centraron en la capacidad del régimen actual de gobernanza mundial, formado por las agencias técnicas de la Alianza Cuatripartita (la Organización Mundial de

la Salud [OMS], la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura [FAO], Organización Mundial de Salud Animal [OMSA], el Programa de las Naciones Unidas para el Medio Ambiente [PNUMA] y otras entidades (Grupo de Liderazgo Mundial, Plataforma de Asociación de Múltiples Partes Interesadas, Fondo Fiduciario de Asociados Múltiples), junto con el conjunto existente de planes de acción, documentos de orientación y herramientas para impulsar y apoyar los esfuerzos a nivel mundial y nacional, para abordar la resistencia a los antibióticos. En estos debates se identificaron una serie de deficiencias en la estructura actual, entre ellas:

- Falta de claridad sobre “quién hace qué” en el régimen actual de gobernanza mundial y cómo se relacionan entre sí. Se observó que a menudo no se entiende bien qué hacen entidades como el Grupo de Líderes Mundiales y la Plataforma de Asociación de Múltiples Partes Interesadas a nivel nacional, y que los ministerios y los países no saben cómo pueden trabajar con ellas.
- Limitada responsabilidad sobre los compromisos, prioridades y medidas/falta de medidas para gestionar el problema del desarrollo de la resistencia bacteriana por parte de los Estados miembros, la Alianza Cuatripartita y otras entidades como el Grupo de Líderes Mundiales, la Plataforma de Asociación de Múltiples Partes Interesadas y el Fondo Fiduciario de Asociados Múltiples. Se enfatizó el hecho de que no se ha desarrollado un marco de rendición de cuentas para la resistencia a los antibióticos, como se observa en otras áreas y enfermedades, como por ejemplo, la tuberculosis.
- Limitada comprensión política de las causas y el impacto del problema y, por lo tanto, el débil compromiso de alto nivel frente a la necesidad de tomar medidas urgentes. Un factor agravante es la carencia de datos nacionales y más específicos de contexto sobre el impacto del problema en los distintos sectores, que pueden ser de especial prioridad en los países.

- Una consecuencia de la escasa aceptación política de alto nivel es la limitada financiación disponible, tanto a nivel nacional como internacional, que sigue siendo un verdadero obstáculo para que los planes de acción nacionales se implementen. Es especialmente difícil aumentar la financiación nacional cuando el problema aún no se considera una prioridad política. Aparte de más datos específicos de cada país, se debatieron sugerencias como la cofinanciación (una práctica utilizada por el Fondo Global), la financiación externa catalizadora para iniciar la acción nacional y el análisis de cómo la creciente carga de la deuda en muchos países de medianos y bajos ingresos afecta a la capacidad de inversión y al gasto nacional en materia de salud.
- Aunque el reciente caso de inversión de la Alianza Cuatripartita ha sido útil para generar cifras globales sobre el coste de la inacción, su aplicación a nivel nacional es limitada [1]. Como siguiente paso, existe la necesidad de realizar un análisis similar a nivel nacional y específico de cada país. También se señaló que sería útil realizar un mejor análisis de los beneficios colaterales de las inversiones, así como de los costes de oportunidad de elegir invertir en un área en lugar de en otra.
- La financiación internacional disponible en la actualidad se considera fragmentada, aislada y descoordinada. Los financiadores no están coordinados y a menudo muchas inversiones se destinan a los mismos países. Al mismo tiempo, para muchos países no está claro dónde está disponible la financiación internacional para las intervenciones destinadas a combatir la resistencia a los antibióticos.
- Falta de una perspectiva sistémica más allá de "Una sola salud" (*One Health*) y coordinación intersectorial inadecuada. La resistencia a los antibióticos sobrepasa los objetivos y mandatos de la alianza cuatripartita, pero el compromiso del sistema de las Naciones Unidas en general, y de otras organizaciones internacionales, sigue siendo limitado. Sin embargo, la Alianza Cuatripartita (OMS, FAO, PNUMA y OMSA), en colaboración a través de un Memorando de Entendimiento, se compromete con diferentes ministerios de los países. La colaboración y coordinación intersectorial, limitada y complicada, también se refleja a nivel regional y nacional.

Lecciones útiles del sector de la prevención, preparación y respuesta frente a pandemias

Las pandemias, al igual que la resistencia a los antibióticos, son un problema grave para la salud, cuyas causas y consecuencias van más allá de la salud humana. Ambos son problemas transfronterizos e intersectoriales con carácter de "Una sola salud" (*One Health*).

Por extensión, para abordarlos con eficacia ambos requieren claramente la adopción de medidas globales, coordinadas y colectivas. Sin embargo, a pesar de las recientes y devastadoras experiencias vividas con la pandemia de covid-19, los gobiernos fracasaron hace tan solo unas semanas en la reunión de la OMS en Ginebra en su intento de encontrar puntos en común suficientes, para concluir un acuerdo global jurídicamente vinculante para la prevención, preparación y mejor respuesta

frente a futuras pandemias en el plazo de dos años que inicialmente se estableció para el proceso.

En este contexto, los participantes en la reunión evaluaron las lecciones que podían obtenerse de ese proceso, así como del proceso de la reunión de alto nivel de las Naciones Unidas celebrada el año pasado, para negociar una declaración política sobre prevención, preparación y respuesta frente a la pandemia. Las reflexiones sobre las lecciones aprendidas incluyeron:

- El impulso y la aceptación política son fundamentales para poner en marcha un proceso. La resistencia a los antibióticos aún no ha sido objeto de prioridad política universal.
- ¡El proceso es importante! Una alineación política generalizada sobre la necesidad de actuar corre el riesgo de acelerar el proceso y omitir pasos básicos importantes. Antes de iniciar las negociaciones, es preciso evaluar a fondo los méritos de la acción —lo que se ha hecho anteriormente en otros foros—, hasta qué punto son suficientes los marcos actuales (y si es necesario un tratado), así como tener claro qué debe conseguir un acuerdo mundial de manera específica. En otros tratados internacionales que han tenido más éxito, esto se ha hecho creando una comisión específica encargada de evaluar estas cuestiones. Si no se hace así (como no se hizo en el caso del tratado sobre pandemias), la falta de claridad sobre la necesidad, y lo que realmente se está negociando, complicará las negociaciones en el futuro.
- ¡La elección del foro importa! Los ministerios y los ministros de salud no suelen ser tratados como uno de los ministerios fundamentales del gobierno. Para problemas como las pandemias, que exceden el mandato de la OMS (y para el problema de la resistencia a los antibióticos, que excede los mandatos de la Alianza Cuatripartita), se debatió si la sede de la ONU en Nueva York debía tener un papel más central para coordinar la respuesta multiinstitucional necesaria, así como el coste de oportunidad que este cambio supondría para el problema. Se debería abordar el hecho de que en la sede de la ONU en Nueva York se tiene la impresión de que los problemas relacionados con la salud son menos prioritarios, sobre todo en aquellos casos en los que el problema va claramente más allá del mandato de la OMS.
- ¡Pensar de forma creativa sobre cómo abordar los grandes problemas mundiales intersectoriales más allá de lo convencional! En este sentido, se debatió la idea de crear un consejo de alto nivel para tratar las amenazas para la salud mundial por encima de todas las estructuras de las agencias de la ONU. También se señaló que los acuerdos globales jurídicamente vinculantes no necesariamente tienen que negociarse dentro del sistema de la ONU. Ya sea con solo dos países, o con todos, es posible crear un tratado.

¿La nueva declaración política abordará las carencias en materia de gobernanza?

Dadas las negociaciones en curso, en la sede de la ONU en Nueva York, la mesa redonda también evaluó la última versión del borrador de declaración política de la reunión de alto nivel sobre la Resistencia a los Antimicrobianos y valoró hasta qué punto es capaz de abordar las carencias y necesidades detectadas. La propuesta de crear el "panel independiente sobre evidencia

para la acción contra la resistencia a los antimicrobianos", así como el mecanismo de coordinación para la financiación internacional, añaden nuevos elementos a la estructura de gobernanza mundial. Si bien el panel sobre evidencia está actualmente establecido para una evaluación más exhaustiva del mandato y su configuración en 2025, el borrador de la declaración no menciona, sin embargo, una evaluación más amplia del mandato, el objetivo, el papel, la financiación y, lo que es más importante, las líneas de rendición de cuentas del régimen de gobernanza restante.

Más objetivos y compromisos que en 2016. La versión actual contiene nueve objetivos (mensurables en diversos grados), así como 47 compromisos. Aunque puede considerarse una evolución positiva con respecto a la declaración de 2016, la cual expone solo siete compromisos (de los cuales prácticamente ninguno se ha cumplido), en estos debates se identificaron algunos problemas, entre ellos:

- la falta de detalles sobre cómo deben alcanzarse estos objetivos y compromisos
- la variabilidad en las pretensiones que se expone en los objetivos actuales
- la falta de estipulaciones que garanticen no solo el balance de los avances, sino también la rendición de cuentas por las acciones y la falta de acciones, en relación con los objetivos y compromisos.

Por ejemplo, actualmente el borrador de la declaración dice que el secretario general de la ONU deberá informar en 2026 sobre los avances hacia el objetivo global de reducir en un 10% las muertes asociadas a la resistencia a los antibióticos para 2030 (respecto a los niveles de 2019). Sin embargo, no se explica detalladamente cómo puede y debe medirse este avance. A menos que se repita el estudio GRAM (*Global Research on Antimicrobial Resistance* o Investigación Global sobre la Resistencia a los Antimicrobianos) —del que procede el nivel de base de 2019—, es cuestionable que sea posible informar de algo significativo sobre este objetivo.

El objetivo de que 95% de los países informen a la TrACSS (*Tracking Antimicrobial Resistance Country Self-Assessment Survey* o encuesta tripartita de autoevaluación nacional sobre la resistencia a los antimicrobianos) para 2030, o de que el 60% de los países destinen fondos nacionales a abordar la resistencia a los antibióticos, parece ambicioso. Sin embargo, en 2023, 91% de los países ya han informado a la TrACSS, lo que indica que el objetivo propuesto pretende elevar los estándares en un 4% en 6 años.

El objetivo de 60% relativo a los fondos exige que 115 países dispongan de un presupuesto asignado para la aplicación del Plan Nacional de Acción contra la Resistencia Antimicrobiana (NAP o national action plan). Sin embargo, este objetivo puede alcanzarse incluso si ninguno de los países del G77 destina financiación nacional. Por lo tanto, los países con mayor carga podrían ignorar por completo este objetivo y, a escala mundial, seguiríamos consiguiéndolo si todos los demás países destinaran financiación nacional. Es probable que esta no sea la intención del objetivo, pero señala la importancia de la evaluación

cualitativa y periódica de los avances y de la rendición de cuentas a nivel político, para lograr este objetivo.

¡Responsabilidad, responsabilidad, responsabilidad!

Los debates también evaluaron cómo reforzar las estructuras de gobernanza, aclarando no solo el rol del panel independiente, sino los mandatos, funciones, tareas y líneas de responsabilidad de todo el régimen de gobernanza actual. Es poco probable que un sistema, en el que las principales partes interesadas no tienen claro quién hace qué resulte eficaz. Se hizo énfasis en la necesidad de establecer un marco de rendición de cuentas más claro para hacer un seguimiento de los avances, y alimentar un foro político de rendición de cuentas, para analizar en donde se está retrasando la respuesta.

También se observó que la financiación global es difícil de conseguir, incluso cuando se comprende bien un problema. En el caso de la resistencia a los antibióticos, ni siquiera existe el problema de la alfabetización. En este contexto, se señaló que no todo puede resolverse poniendo dinero, y que el intercambio de conocimientos, ideas y mejores prácticas a nivel nacional es insuficiente. En este sentido, la sociedad civil tiene un papel clave que desempeñar informando y apoyando a los gobiernos con acciones y análisis contextualizados. En la actualidad, no existe un foro formal para el intercambio de conocimientos, y se asume que los países con una buena experiencia en la gestión del problema no comparten sus conocimientos de forma amplia o sistemática. Por ello, podría considerarse la posibilidad de que la Plataforma de Asociación de Múltiples Partes Interesadas desempeñe ese papel en el intercambio de ideas para el futuro.

Evaluación de los pros y los contras de un tratado jurídicamente vinculante para gestionar la resistencia a los antibióticos

En esta parte de la reunión se evaluaron las posibilidades y limitaciones de lo que puede lograrse a través de leyes blandas y duras, incluyendo cuándo es apropiado aplicar cada una de ellas. Se observó que los argumentos a favor de las leyes duras (es decir, un acuerdo multilateral internacionalmente vinculante sobre la resistencia a los antibióticos) aumentan cuando el coste del incumplimiento de las medidas de las leyes blandas es demasiado elevado.

También se señaló que a menudo no se trata de uno u otro caso, y que el lenguaje de la ley blanda con el tiempo puede de hecho convertirse en ley dura, en caso de que se tome la decisión de proceder a la vía del tratado multilateral. Por ello, el lenguaje específico de las declaraciones políticas no vinculantes, que actualmente no son jurídicamente vinculantes, puede ser muy importante más adelante.

Los tratados mundiales no surgen de la nada, por lo que es crucial crear un entorno propicio para ello. Entre los elementos fundamentales para crear un entorno de este tipo se incluyen:

- Aumentar la conciencia pública: es importante conseguir que la gente hable del tratado —no solo los gobiernos y los expertos, sino también incrementar el debate público—. "Hay que lograr que la gente se interese por aquello sobre lo que se quiere legislar".

- Colaboración entre el gobierno y la sociedad civil: las organizaciones de la sociedad civil tienen experiencia con respecto a los problemas, y los gobiernos tienen el privilegio de forjar un tratado y oponerse a los estados que intentan retrasar el proceso. La creación de un grupo de ideas afines, por ejemplo, ha sido una forma eficaz de avanzar en otros procesos de tratados.
- La urgencia y la claridad en la política plantean las preguntas: ¿qué necesitamos y cuándo lo necesitamos? Los acontecimientos de crisis no bastan para obtener un mandato.

El camino a seguir a corto y largo plazo

Para avanzar hacia una gobernanza más sólida y eficaz en la respuesta mundial a la resistencia a los antibióticos, el grupo debatió las acciones prioritarias a corto y largo plazo.

A largo plazo, se sugirió priorizar los esfuerzos para establecer un pequeño grupo de países y actores de la sociedad civil con ideas afines, que defendieran juntos esta cuestión. Dicho grupo debería apoyarse en los que ya están comprometidos y centrarse en garantizar la participación de varios países de medianos y bajos ingresos.

También se sugirió empezar a trabajar para garantizar que la resistencia a los antibióticos ocupará un lugar más central en el futuro marco de desarrollo que seguirá la Agenda 2030, para corregir el pasado error de no incluir la resistencia a los antibióticos en los Objetivos de Desarrollo Sostenible desde el principio.

En cuanto a lo más inmediato, también se debatió si las preocupaciones y perspectivas de los países de medianos y bajos ingresos están suficientemente reflejadas en el texto actual de la declaración, y si el texto final de la declaración tendrá la legitimidad necesaria y una amplia aceptación por parte de los países.

El grupo se unió en torno a un par de prioridades antes de la reunión de alto nivel de las Naciones Unidas de septiembre, así como de la Cuarta Reunión Ministerial Mundial de Alto Nivel que se celebrará en Arabia Saudita en noviembre, bajo el título "De la declaración a la implementación". Estas prioridades incluían centrarse en la mejora de la rendición de cuentas en el texto de la declaración política, para garantizar la clarificación de

"quién hace qué" en el actual régimen de gobernanza mundial y el posicionamiento de nuevas incorporaciones como el panel independiente sobre evidencia y el mecanismo de coordinación de la financiación.

En los debates quedó claro que la rendición de cuentas no puede recaer únicamente en los organismos cuatripartitos. Los gobiernos son los que formulan los objetivos y los compromisos en la declaración política. Por lo tanto, también los gobiernos son responsables de lograr lo que se proponen. Siguiendo esta línea de pensamiento, el grupo apoyó de manera especial la sugerencia de crear un foro político de alto nivel en el que los gobiernos se reunieran anual o bianualmente en todos los sectores, para evaluar los avances a partir de los datos disponibles e identificar las áreas que se estuvieran quedando rezagadas en la respuesta.

Este foro de responsabilidad política podría estar en consonancia con los resultados del panel independiente sobre evidencia, el balance del secretario general de la ONU en 2026 y los informes bianuales de los avances de los organismos cuatripartitos que ya se han establecido en la declaración política. Y lo que es más importante: enviaría una señal muy necesaria de que la gestión del creciente problema de la resistencia a los antibióticos y, por lo tanto, la garantía de un acceso sostenible a antibióticos eficaces ahora y en el futuro, para todos en todas partes, es finalmente una prioridad política firme de la que los países están realmente dispuestos a rendir cuentas.

Referencias

1. Annex to the GLG Report: Towards specific commitments and action in the response to antimicrobial resistance. Global Leaders Group on Antimicrobial Resistance. April 4, 2024.
<https://www.amrleaders.org/resources/m/item/annex-to-the-glg-report>
2. Por leyes blanda puede entenderse por lo general: "fenómenos jurídicos caracterizados por carecer de fuerza vinculante pero que poseen al menos cierta relevancia jurídica", otros autores conservadores señalan con énfasis que la característica básica con que ha sido dotado el derecho (hard law, o derecho duro) es la obligatoriedad. No obstante, no niegan la posibilidad de que el derecho suave llegue a convertirse en hard law o derecho duro. Elizarrarás, J. C. V. (s/f). *EVOLUCIÓN E INTERDISCIPLINA EN EL DEBATE ACTUAL DE LAS NUEVAS FUENTES DEL DERECHO INTERNACIONAL: DERECHO SUAVE Y DERECHO DURO ¿CONTRAPOSICIÓN O COMPLEMENTO?* Unam.mx. Recuperado el 30 de octubre de 2024, de <https://archivos.juridicas.unam.mx/www/bjv/libros/11/5143/11.pdf>

Aún no hay consenso sobre la Declaración Política sobre la RAMI para la Asamblea General de la ONU

(No consensus yet on Political Declaration on AMR for UN General Assembly)

Third World Network, 27 de agosto de 2024

<https://twon.my/title2/health.info/2024/hi240802.htm>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2024; 27 (4)*

Tags: financiación sostenible de la cooperación internacional, múltiples estrategias para abordar la resistencia a los antimicrobianos, "Una sola salud" (One Health), cofacilitadores del proceso de negociación de la declaración política sobre la RAMI

Ginebra, 27 de agosto (TWN) - Los principales países desarrollados se han opuesto a los compromisos de financiación y el intercambio de tecnología para combatir la resistencia a los antimicrobianos (RAMI), impidiendo alcanzar el consenso en

una declaración política que se adoptará en septiembre, en una reunión de alto nivel de la Asamblea General de las Naciones Unidas.

Los cofacilitadores del proceso de negociación presentaron la versión del borrador de declaración política sobre la RAMI del 9 de agosto de 2024 fue, conforme al "procedimiento del silencio", el cual es un proceso de toma de decisiones cada vez más

habitual para concluir negociaciones intergubernamentales difíciles en la ONU.

[El procedimiento del silencio se instituyó durante la pandemia de covid-19, cuando no fue posible celebrar reuniones en persona, debido al cierre de las instalaciones de la sede de la ONU en Nueva York. Según este procedimiento, si un país apoya una resolución (en este caso una declaración), no hace nada. Si se opone a una resolución, envía un correo electrónico rompiendo el silencio; una sola acción de este tipo detiene la aprobación de la resolución y podría desencadenar una prórroga para hacer revisiones o resolver las objeciones. Para más detalles, véase Global Policy Watch] [1].

TWN ha descubierto que el G77 y China, Canadá, Australia, Nueva Zelanda, la Unión Europea (UE), México, Suiza, Ucrania y EE UU rompieron el silencio sobre el borrador de declaración política, y los cofacilitadores planean presentar otra versión esta semana.

Las consultas informales se han estado llevando a cabo desde mayo de 2024, con Vanessa Frazier y Francois Jackman, representantes permanentes de Malta y Barbados ante las Naciones Unidas, respectivamente, como cofacilitadores.

La Declaración Política está estructurada de la siguiente manera: Preámbulo; Parte I: Gobernanza; Parte II: Financiación; Parte III: Acceso; Parte IV: Estrategia Multisectorial Coordinada; Parte V: Investigación y Desarrollo, Formación, Innovación y Fabricación; Parte VI: Vigilancia y Monitoreo; Parte VII: Seguimiento. Cada Parte consta de considerandos y compromisos.

Si desea observar una evaluación anterior del debate, puede leer la nota del enlace titulada: "El proyecto de declaración de la Asamblea General de las Naciones Unidas sobre la resistencia a los antimicrobianos mantiene el silencio sobre las flexibilidades de los ADPIC y el control de las empresas multinacionales" [2].

Objeciones de los países desarrollados al texto del 9 de agosto

La UE y EE UU se pronunciaron sobre los párrafos relativos a las finanzas. Principalmente en relación con el párrafo 36 relativo a la financiación, que: "Facilitar la financiación sostenible de la cooperación internacional para apoyar la implementación de los planes de acción nacionales sobre la resistencia a los antimicrobianos, con el objetivo de alcanzar los US\$100 millones para lograr que al menos el 60% de los países que hayan conseguido planes financiados para 2030, a través de, entre otras cosas, la diversificación de las fuentes de financiación y el aumento del número de contribuyentes al Fondo Fiduciario de Asociados Múltiples para la RAMI".

Esto sería coherente con el rechazo de los países desarrollados a los objetivos cuantificables de financiación, como medio crucial de aplicación en todo el mundo de la agenda de desarrollo sostenible de EE UU, y con el nuevo objetivo cuantificado obligatorio sobre financiación climática, que se determinará este año, en el marco del Acuerdo de París sobre el cambio climático.

Según las fuentes, Suiza se opuso al párrafo 89 relativo a la transferencia de tecnología, que establece: "Promover la transferencia de tecnología y conocimientos técnicos y fomentar

la investigación, la innovación y los compromisos de concesión voluntaria de licencias, cuando sea posible, en los acuerdos en los que se hayan invertido fondos públicos en la investigación y el desarrollo de antimicrobianos, con el fin de fortalecer las capacidades locales y regionales de fabricación, regulación y adquisición de las herramientas necesarias para el acceso equitativo y efectivo a vacunas, tratamientos terapéuticos, pruebas diagnósticas y suministros esenciales, así como para ensayos clínicos, y aumentar el suministro mundial facilitando la transferencia de tecnología en el marco de los acuerdos multilaterales pertinentes".

Según los observadores, el párrafo ya es bastante débil porque prioriza la concesión voluntaria de licencias, incluso cuando se proporciona financiación pública a la investigación y la innovación. Suiza, sede de muchas multinacionales farmacéuticas, parece oponerse a la idea de que los Estados "faciliten la transferencia de tecnología en el marco de los acuerdos multilaterales pertinentes", ya que los países desarrollados están rechazando enérgicamente los compromisos de transferencia de tecnología en acuerdos jurídicamente vinculantes, incluyendo los relativos al cambio climático y la biodiversidad.

Las fuentes revelaron que tanto la UE como EE UU se han opuesto a los párrafos 69 y 70, que tratan de la regulación del uso de productos contra la resistencia a los antimicrobianos, en la industria agroalimentaria, incluida la cárnica. Este es un sector que consume cantidades masivas de antibióticos, lo que refleja la vulnerabilidad de la industria ganadera a las enfermedades.

El párrafo 69 establece: "Esforzarse por que la cantidad de antimicrobianos utilizados a nivel mundial en el sistema agroalimentario se reduzca significativamente para 2030, con respecto al nivel actual, teniendo en cuenta los contextos nacionales, mediante la inversión en salud animal y vegetal, para prevenir y controlar las infecciones, la reducción de la necesidad y el uso inadecuado de antimicrobianos, entre otras cosas, en particular mediante la inversión y la promoción de alternativas a los antimicrobianos y el aumento de la implementación de las guías de gestión adecuada, teniendo en cuenta el Codex Alimentarius y las normas, orientaciones y recomendaciones de la Organización Mundial de Sanidad Animal (OMSA o World Organisation for Animal Health)...".

El párrafo 70 establece: "Esforzarse aún más, para 2030, por garantizar que el uso de antimicrobianos en los animales y la agricultura se efectúe de manera prudente y responsable y seguir eliminando gradualmente el uso de antimicrobianos de importancia médica para la promoción del crecimiento, en consonancia con las normas del Codex Alimentarius sobre resistencia a los antimicrobianos, y las normas, orientaciones y recomendaciones de la Organización Mundial de Sanidad Animal".

Aparte de estas objeciones, se sabe que México y Ucrania se opusieron a la referencia al grupo de países BRICS (Brasil, Rusia, India, China y Sudáfrica) en el párrafo 12 del preámbulo, que dice lo siguiente: "Tomar nota de las contribuciones de las Conferencias Ministeriales sobre Resistencia Antimicrobiana en 2014 y 2019 en los Países Bajos, la Tercera Conferencia Ministerial Mundial de Alto Nivel sobre Resistencia

Antimicrobiana en 2022 en Omán —durante la cual 47 Estados miembros respaldaron el Manifiesto Ministerial de Mascate—, y los esfuerzos liderados por los Estados miembros, como la Primera Conferencia Internacional sobre Resistencia Antimicrobiana de los países BRICS en 2024, en la Federación de Rusia, y el compromiso continuo de tener “Una sola salud” (*One Health*) y la resistencia antimicrobiana como una prioridad del G20 y el G7”.

[El bloque de los BRICS se creó en 2009 como una plataforma de cooperación entre economías en rápido desarrollo, integrada por Brasil, Rusia, India y China, a los que se unió Sudáfrica en 2010. Irán, Egipto, Etiopía y los Emiratos Árabes Unidos se unieron al grupo el 1 de enero de 2024. Otros países en desarrollo, entre ellos Malasia, han manifestado que también les gustaría ser miembros].

El G-77 y China

Se ha sabido que el G-77 y China también rompieron el silencio respecto a varios párrafos y al encabezamiento del borrador de declaración política del 9 de agosto.

El encabezamiento expresa: "Nosotros, los Jefes de Estado y de Gobierno y los representantes de Estados y Gobiernos, estamos reunidos en las Naciones Unidas el 26 de septiembre de 2024, de conformidad con la resolución 78/269 de la Asamblea General, para analizar los avances en los esfuerzos mundiales, regionales y nacionales para hacer frente a la resistencia a los antimicrobianos, determinar las deficiencias e invertir en soluciones sostenibles para fortalecer y acelerar los avances multisectoriales a todos los niveles, mediante un enfoque de “Una sola salud” (*One Health*), con el fin de intensificar el esfuerzo mundial para construir un mundo más sano que se base en la equidad sin dejar a nadie atrás, y en este sentido nosotros: ..."

El G77 y China han propuesto que se añada la palabra "incluyendo" antes de las palabras "a través de la estrategia de “Una sola salud” (*One Health*). Esta sugerencia pretende transmitir que se necesitan múltiples estrategias para abordar la resistencia a los antimicrobianos, entre ellas “Una sola salud” (*One Health*).

La Declaración Política de 2016 de la reunión de alto nivel de la Asamblea General sobre la resistencia a los antimicrobianos adoptó esta redacción: "Desarrollar, en consonancia con la resolución 68.7.1 de la Asamblea Mundial de la Salud, planes de acción, programas e iniciativas políticas nacionales multisectoriales, en consonancia con la *estrategia de “Una sola salud”* (*One Health*) y el plan de acción mundial sobre la resistencia a los antimicrobianos, ..." (Cursiva añadida).

Otra objeción tiene que ver con la supresión del párrafo relativo a las medidas coercitivas unilaterales. El párrafo 43 de la versión del 17 de julio de la declaración política decía: "Reconocer la necesidad de abstenerse de promulgar y aplicar medidas económicas, financieras o comerciales unilaterales, que no estén en consonancia con el derecho internacional y la Carta de las Naciones Unidas, y que impidan la plena consecución del desarrollo económico y social, en particular en los países en desarrollo".

Los países que se enfrentan a medidas coercitivas unilaterales suelen tener dificultades para cumplir sus obligaciones en materia de derecho a la salud. A los habitantes de esos países a menudo se les niega el acceso a medicamentos vitales. Un informe del relator especial, sobre el impacto negativo de las medidas coercitivas unilaterales en el disfrute de los derechos humanos, dice claramente [3]: "Las sanciones unilaterales y el exceso de cumplimiento tienen un impacto perjudicial en la implementación de todos los aspectos del derecho a la salud de todas las personas en los países sancionados, incluyendo el acceso a medicamentos adecuados, instalaciones de atención médica, equipos médicos, acceso a asistencia médica cualificada, prevención y control de decesos, escasez de profesionales de la salud, acceso a instalaciones de salud, formación y acceso a conocimientos científicos actualizados, tecnologías, investigación e intercambio de buenas prácticas".

El informe reveló que "en Venezuela, más del 85% de los medicamentos disponibles en el mundo, incluyendo hemoderivados, antibióticos, insulina, suministros para diálisis, antirretrovirales, vacunas y medicamentos contra la malaria, el cáncer y otras enfermedades cardiopatías congénitas, tuberculosis, enfermedades crónicas y transmisibles, no llegan al país, y a veces ni siquiera el agua, incluso si están dentro de los programas autorizados por la Organización Panamericana de la Salud”.

[OPS, la Organización Panamericana de la Salud actúa como Oficina Regional para las Américas de la Organización Mundial de la Salud. Junto con la OMS, la OPS es miembro del sistema de las Naciones Unidas].

El comunicado de prensa de la ONU del 13 de junio de 2024 sobre el debate en la Asamblea General de la ONU, para poner fin a las medidas coercitivas unilaterales, señalaba [4]: "El representante de Venezuela, hablando en nombre del Grupo de Amigos en Defensa de la Carta de las Naciones Unidas, señaló que las medidas coercitivas unilaterales se aplican contra más de 30 naciones en todo el mundo, incluidas muchas de su grupo; por lo tanto, afectan directamente la vida cotidiana de más de un tercio de la humanidad".

El G77 y China también se opusieron al párrafo 82 en relación con la frase "que sean inconsistentes con los acuerdos de la Organización Mundial del Comercio". La justificación es no limitar el alcance de las barreras a las que se enfrentan los países en desarrollo, ya que van más allá de las normas de la OMC, especialmente las medidas comerciales unilaterales que se imponen cada vez más, y la incapacidad de las normas de la OMC para abordar los retos actuales. El párrafo 82 dice: "Reconocer la necesidad de eliminar las barreras comerciales que son inconsistentes con los acuerdos de la Organización Mundial del Comercio, fortalecer las cadenas de suministro, facilitar el movimiento de bienes médicos y de salud pública, y diversificar las capacidades de fabricación entre regiones, especialmente durante pandemias y otras emergencias de salud, entre países y dentro de ellos".

Se espera que los cofacilitadores presenten la próxima versión de la declaración política esta semana.

Referencias

1. UN monitor: covid-19 & UN silence procedure. TWN. April 17, 2020.
https://www.twn.my/title2/intellectual_property/info.service/2020/ip200406.htm
2. Health: UNGA draft AMR declaration silent on TRIPS flexibilities, entrenched MNC hold. TWN. August 7, 2024.
<https://twn.my/title2/health.info/2024/hi240801.htm>
3. A/HRC/54/23: Impact of unilateral coercive measures on the right to health - Report of the Special Rapporteur on the negative impact of unilateral coercive measures on the enjoyment of human rights, Alena F. Douhan - Advance Unedited Version. The Office of the High Commissioner for Human Rights. July 19, 2023.
<https://www.ohchr.org/en/documents/thematic-reports/ahrc5423-impact-unilateral-coercive-measures-right-health-report-special>
4. As General Assembly debates ending unilateral economic coercive measures, several speakers say they hinder development, others view as tool for maintaining peace | Meetings coverage and press releases. United Nations. June 13, 2024.
<https://press.un.org/en/2024/ga12607.doc.htm>

Analizar la resistencia a los antimicrobianos como parte de una serie de problemas que requieren respuesta colectiva

(Analyzing antimicrobial resistance as a series of collective action problems)

Weldon I, Liddell K, Rogers Van Katwyk S, Hoffman SJ, Minssen T, Outterson K, et al.

Policy Stud J. 9 de agosto de 2024;psj.12552. (de libre acceso en inglés)

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/psj.12552>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2024; 27 (4)*

Resumen

La resistencia a los antimicrobianos (RAMI) causa más de 1,27 millones de muertes al año, lo que la convierte en una de las amenazas sanitarias más urgentes de la actualidad. Dada su urgencia, a menudo surgen llamados a adoptar iniciativas globales a gran escala para abordar la RAMI. Sin embargo, las teorías de la acción colectiva aún no se han aplicado al problema de manera sistemática y holística.

Es necesario un compromiso más fuerte con la teoría de la acción colectiva para evitar tres riesgos, a saber: 1. Caracterizar erróneamente los tipos de desafíos que presenta la RAMI; 2. Simplificar excesivamente el problema reduciéndolo a un solo

tipo de problema de acción colectiva mientras se ignoran otros; y 3. Exagerar la capacidad de la teoría de la acción colectiva para formular soluciones efectivas.

Este artículo se basa en el trabajo de Elinor Ostrom para desarrollar un marco analítico para los problemas de acción colectiva en torno a los bienes públicos y comunes.

Este marco más granular de la RAMI proporciona, en nuestra opinión, una mejor base para desarrollar soluciones políticas para abordar este desafío multifacético. Concluimos con propuestas para futuras investigaciones.

Catalizar la acción política para abordar la resistencia a los antimicrobianos: Próximos pasos para la gobernanza mundial

(Catalyzing Policy Action to Address Antimicrobial Resistance: Next Steps for Global Governance)

Anthony D. So.

South Centre. 10 de septiembre de 2024

<https://www.southcentre.int/research-paper-208-10-september-2024/>

La Asamblea General de las Naciones Unidas ha abordado el tema de la resistencia a los antimicrobianos en dos ocasiones en la última década, pero la implementación de los compromisos y la financiación de los planes de acción mundiales y nacionales sobre la resistencia a los antimicrobianos sigue rezagada con respecto a las declaraciones de los responsables políticos. Actualizar el enfoque intersectorial del Plan de Acción Mundial sobre la Resistencia a los Antimicrobianos requiere una atención urgente si se quiere avanzar de forma mensurable en la lucha contra este reto con un enfoque de Una Sola Salud. En este

documento se identifican los puntos en los que se debe avanzar y se esboza cómo la acción intersectorial podría catalizar los próximos pasos necesarios.

El documento de investigación 208 del 10 de septiembre de 2024 lo encuentra disponible en el siguiente enlace:

https://www.southcentre.int/wp-content/uploads/2024/09/RP-208_Catalyzing-Policy-Action-to-Address-AMR-Next-Steps-for-Global-Governance_EN-FINAL.pdf

La OMS lanza una guía para frenar la contaminación por antibióticos en la producción. Esta polución puede contribuir al desarrollo de bacterias resistentes, poniendo en riesgo la efectividad de estos medicamentos a nivel mundial

El Global, 3 de septiembre de 2024

<https://elglobal.es/politica/la-oms-lanza-una-guia-para-frenar-la-contaminacion-por-antibioticos-en-la-produccion/>

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha publicado por primera vez una guía global destinada a abordar la contaminación por antibióticos generada en el proceso de fabricación. Esta nueva directriz, que se enfoca en la gestión de aguas residuales y residuos sólidos, se presenta como una

respuesta a un problema significativo y hasta ahora desatendido en la lucha contra la resistencia a los antimicrobianos (RAMI).

El lanzamiento de esta guía llega en un momento crítico, justo antes de la Reunión de Alto Nivel sobre la RAM en la Asamblea General de las Naciones Unidas, programada para el 26 de

septiembre de 2024. La OMS advierte que la contaminación por antibióticos puede contribuir al desarrollo de bacterias resistentes, lo que pondría en riesgo la efectividad de estos medicamentos a nivel mundial.

Un tema no regulado

A pesar de la gravedad del problema, la contaminación por antibióticos sigue siendo en gran medida un tema no regulado, y los estándares de calidad actuales no suelen incluir medidas para controlar las emisiones ambientales. Además, existe una falta de información disponible para los consumidores sobre cómo desechar de manera segura los antibióticos no utilizados, lo que agrava el problema.

“La contaminación farmacéutica puede facilitar la aparición de nuevas bacterias resistentes que pueden propagarse globalmente y poner en riesgo la salud pública. Controlar esta contaminación es esencial para mantener la efectividad de los antibióticos”, afirmó Yukiko Nakatani, directora general adjunta interina de la OMS para la RAM.

La guía también busca “llenar un vacío en la información accesible sobre el impacto ambiental de la fabricación de medicamentos”, afirman desde la OMS. Según María Neira, directora del departamento de Medio Ambiente, Cambio Climático y Salud de la OMS, “esta guía ofrece una base científica independiente e imparcial para que reguladores, inspectores y la industria incluyan un control riguroso de la contaminación por antibióticos en sus estándares”.

Apoyo a la iniciativa

Diversas organizaciones internacionales, incluyendo el G7 y el Programa de las Naciones Unidas para el Medio Ambiente (PNUMA), han expresado su apoyo a esta iniciativa, subrayando la necesidad de abordar el papel del medio ambiente en la propagación de la RAM.

El desarrollo de la guía ha involucrado la colaboración de un grupo diverso de expertos internacionales y recibió aportes valiosos de la industria y otros sectores durante un proceso de consulta pública. La guía establece objetivos específicos para reducir los riesgos para la salud humana y el medio ambiente, cubriendo todas las etapas del proceso de producción de antibióticos.

Un problema creciente

La resistencia a los antimicrobianos es un problema creciente que ocurre cuando bacterias, virus, hongos y parásitos ya no responden a los medicamentos, lo que dificulta el tratamiento de infecciones y aumenta el riesgo de enfermedades graves y muertes. La OMS destaca que, aunque el uso inadecuado de antimicrobianos es un factor clave, millones de personas en todo el mundo aún carecen de acceso a estos medicamentos esenciales.

Con esta nueva guía, la OMS pretende que tanto la industria farmacéutica como los reguladores adopten medidas más estrictas para controlar la contaminación por antibióticos, ayudando así a preservar la efectividad de estos medicamentos vitales para las futuras generaciones.

Tendencias en el desarrollo de productos antibacterianos y recomendaciones para mejorar la investigación y el desarrollo: informe de políticas

(Antibacterial pipeline trends and recommendations to enhance research and development: policy brief)

Antimicrobial Resistance Division

World Health Organization. 5 de agosto de 2024

<https://www.who.int/publications/i/item/9789240097735>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2024; 27(4)*

Descripción general

El documento de políticas de la Organización Mundial de la Salud (OMS), "Tendencias en la cartera de productos antibacterianos y recomendaciones para mejorar la investigación y el desarrollo (I+D)" ofrece recomendaciones para fortalecer la I+D de antibacterianos en función de las tendencias actuales en la cartera de productos antibacterianos en desarrollo, como parte de un esfuerzo integral para abordar el persistente desafío que plantea la resistencia a los antimicrobianos (RAMI) para la salud mundial.

Este documento de políticas de la OMS se basa en el último informe de la OMS sobre la cartera de productos "2023 - *Antibacterial agents in clinical and preclinical development: an overview and analysis*" y tiene como objetivo servir como herramienta para los desarrolladores de medicamentos, los encargados de la formulación de políticas y los financiadores de la investigación y el desarrollo (I+D) para responder a la RAMI y la investigación básica sobre la RAMI.

El objetivo de este documento de políticas es guiar la implementación de estrategias para responder a los desafíos

persistentes de I+D y fortalecer la cartera de productos antibacterianos.

Destaca la necesidad urgente y continua de contar con medicamentos innovadores para combatir las infecciones resistentes a los medicamentos, en particular contra los patógenos prioritarios identificados en la "Lista de patógenos bacterianos prioritarios de la OMS para 2024" y otras lagunas cruciales en el proceso de desarrollo, incluyendo los medicamentos para tratar las infecciones bacterianas graves en las poblaciones más afectadas, como las poblaciones de pacientes vulnerables.

El informe de políticas de la OMS hace hincapié en la coordinación y la colaboración mundial para avanzar en la I+D de agentes antibacterianos.

El informe de políticas lo encuentra disponible en el siguiente enlace:

<https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/378316/9789240097735-eng.pdf?sequence=1>

Prescripción

Revisión del bloqueador del factor de necrosis tumoral, adalimumab (HUMIRA)

(Review of the Tumor Necrosis Factor Blocker Adalimumab [HUMIRA])

Worst Pills, Best Pills. Agosto de 2024

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2024; 27(4)*

Tags: análisis de la seguridad a largo plazo adalimumab, Efectos adversos graves del adalimumab, eficacia adalimumab

El *adalimumab* (Humira y biosimilares) es un anticuerpo monoclonal de origen humano y modificado genéticamente que fue aprobado por primera vez por la FDA en 2002 para el tratamiento de la artritis reumatoide. El anticuerpo bloquea la actividad del factor de necrosis tumoral, que desempeña un papel importante en muchas enfermedades reumatológicas e inflamatorias [1]. El factor de necrosis tumoral es una citocina, una clase de proteínas que contribuyen a procesos tanto beneficiosos (fisiológicos) como perjudiciales (patológicos) en el organismo.

Adalimumab pertenece a una clase de fármacos conocidos como Sustancias Modificadoras de la Artritis Reumatoide (disease-modifying antirheumatic drugs o DMARD). Se aprobó inicialmente para el tratamiento de la artritis reumatoide en pacientes con una respuesta inadecuada a uno o más DMARD sintéticos más antiguos (como el *metotrexato* [Jylamvo, Otrexup, Rasuvo, Trexall, Xatmep y genéricos]), un requisito que ya no figura en el etiquetado. Posteriormente, el *adalimumab* se ha aprobado para tratar diversas enfermedades autoinmunes, como la artritis psoriásica, la espondilitis anquilosante, la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa. En total, la información para la prescripción enumera nueve enfermedades diferentes. El *adalimumab* se inyecta por vía subcutánea (bajo la piel) una vez a la semana o cada dos semanas, según la indicación.

Humira es también uno de los medicamentos más vendidos en EE UU. En 2022, Humira ocupó el cuarto lugar en gastos entre todos los medicamentos de la Parte D de Medicare (con un total de US\$3.700 millones en gastos brutos) [2]. Sin embargo, en la actualidad existen biosimilares menos costosos. Los biosimilares son semejantes en cuanto a la eficacia, seguridad e indicaciones para tratar la enfermedad, pero no son idénticos [3]. Humira también se ha promocionado mucho entre los médicos [4]. Entre agosto de 2013 y diciembre de 2022, Humira ocupó el tercer lugar entre los 25 principales medicamentos que tenían relación con pagos de la industria a médicos estadounidenses, con la suma total en pagos de alrededor de US\$100 millones [5].

Los DMARD reducen el dolor y la inflamación y pueden ayudar a prevenir el daño en las articulaciones y la piel. El metotrexato sigue siendo el tratamiento de primera elección que se recomienda a los pacientes con artritis reumatoide, porque es uno de los DMARD más seguros [6]. Si los síntomas no mejoran empleando únicamente un DMARD sintético (como el *metotrexato*), el tratamiento con *metotrexato* se puede complementar o sustituir con un DMARD biológico (como un bloqueador del factor de necrosis tumoral) [7]. Otros bloqueadores del factor de necrosis tumoral son *certolizumab pegol* (Cimzia), *etanercept* (Enbrel y biosimilares), *golimumab* (Simponi) e *infliximab* (Remicade, Zymfentra y biosimilares).

El Grupo de Investigación en Salud de Public Citizen ha designado anteriormente al *adalimumab*, y a todos los bloqueadores del factor de necrosis tumoral, como medicamentos de Uso Limitado. La excepción es el *certolizumab pegol*, que designamos como fármaco de No Usar, porque se asocia a riesgos únicos y graves —como un mayor riesgo de caída total del cabello, insuficiencia renal y enfermedades cardiovasculares— y no existe ninguna evidencia de que sea más eficaz que otros DMARD biológicos.

Eficacia del adalimumab

Casi todos los ensayos clínicos con *adalimumab* han recibido financiación de la industria. La aprobación del *adalimumab* para la artritis reumatoide se basó en cinco ensayos a corto plazo, aleatorizados de doble ciego controlados con placebo, en los que participaron 2.869 adultos con artritis reumatoide, cuyos síntomas en general no mejoraron con el *metotrexato* [8]. Todos los ensayos demostraron que el tratamiento con *adalimumab*, o la combinación de metotrexato y *adalimumab*, produjo mejorías significativamente mayores, en comparación con el placebo. Más tarde, en estudios adicionales se observó en general que los pacientes que no mejoran con *metotrexato* solo presentan mejores índices de alivio de los síntomas y remisión, cuando se agrega *adalimumab* a su tratamiento [9, 10]. Los motivos más frecuentes para interrumpir el *adalimumab* son la incapacidad de mantener la respuesta inicial al tratamiento o presentar una respuesta inadecuada (43% por cualquiera de los dos motivos) [11]. Además, las investigaciones indican que para otras indicaciones, como la psoriasis en placas, las diferencias de eficacia entre el tratamiento con *adalimumab*, y los demás bloqueadores del factor de necrosis tumoral, solos o combinados con *metotrexato*, son mínimas [12, 13].

Un factor de complicación es la dificultad de evaluar la eficacia de los medicamentos biológicos para la artritis reumatoide [14]. La mayoría de los ensayos clínicos han sido controlados con placebo y no han comparado diferentes fármacos. Además, muchos ensayos tienen períodos de seguimiento limitados e inscriben a sujetos que no representan a todos los pacientes con artritis reumatoide. Muchos de los estudios están patrocinados por la industria, y los fabricantes de los medicamentos se ocupan de la recopilación y el análisis de los datos.

Efectos adversos graves del adalimumab

Los bloqueadores del factor de necrosis tumoral, entre ellos el *adalimumab*, están asociados a efectos adversos graves y potencialmente mortales. El tratamiento requiere un estrecho monitoreo y a veces se debe suspender. La información para la prescripción incluye una advertencia de caja negra —la advertencia más destacada de la FDA— para infecciones graves y neoplasias malignas.

Infecciones

Dado que el tratamiento con bloqueadores del factor de necrosis tumoral puede disminuir la capacidad del sistema inmunitario para combatir las infecciones, la advertencia de caja negra señala que el *adalimumab* aumenta el "riesgo de infecciones graves que pueden ocasionar la hospitalización o la muerte" [15]. Estas infecciones incluyen la tuberculosis, las micosis invasivas (como la histoplasmosis), la sepsis por bacterias y las infecciones causadas por otros patógenos oportunistas.

En varios estudios, la tasa de incidencia de infecciones graves fue de unos cuatro eventos por cada 100 años-paciente de tratamiento con *adalimumab*, en comparación con tres eventos por cada 100 años-paciente con placebo [16, 17]. Por este motivo, el tratamiento con *adalimumab* no se debe iniciar durante infecciones activas, y se debe evitar el uso de vacunas vivas durante el tratamiento. Los pacientes también se deben someter a pruebas de detección de la tuberculosis y a un seguimiento durante todo el tratamiento, incluso si la prueba inicial para la tuberculosis fue negativa. En raras ocasiones, el tratamiento con *adalimumab* puede provocar una reactivación de la infección por hepatitis B potencialmente mortal, en portadores crónicos de este virus.

Neoplasias malignas

En un análisis de la seguridad a largo plazo del *adalimumab* en varias indicaciones, que incluyó a casi 30.000 sujetos en 77 ensayos clínicos, se observó que se produjeron neoplasias malignas (excluyendo linfomas, melanomas, cáncer de piel no melanoma y otros) a una tasa de 0,6 episodios por cada 100 años-paciente [18]. El fabricante de Humira financió el estudio y contribuyó a su diseño y a la recopilación e interpretación de los datos. En un estudio observacional sobre la seguridad del *adalimumab* a largo plazo se notificó una tasa de incidencia similar (de nuevo, excluyendo algunos tipos de cáncer); este estudio también fue financiado por el fabricante de Humira [19]. Según la información para la prescripción, entre los adultos que recibieron *adalimumab* para diferentes indicaciones, la tasa de linfomas fue de aproximadamente 0,11 por 100 años-paciente, aproximadamente tres veces más de lo que cabría esperar en la población general de EE UU [20]. La advertencia de caja negra destaca el riesgo de linfoma y otras neoplasias malignas en niños y adolescentes, así como los casos de un tipo poco frecuente de linfoma de células T.

Insuficiencia cardíaca congestiva

El tratamiento con *adalimumab* también puede ocasionar insuficiencia cardíaca congestiva o su agravamiento [21]. En el estudio observacional financiado por la industria, la tasa de incidencia de hospitalización por insuficiencia cardíaca congestiva fue de 0,15 por 100 años-paciente [22].

Otros efectos adversos

Otros efectos adversos del *adalimumab* incluyen reacciones en la zona de la inyección, reacciones de hipersensibilidad (incluyendo anafilaxia), daño hepático (incluyendo insuficiencia hepática) y, en raras ocasiones, síndrome similar al lupus y nuevos casos o exacerbación de ciertas enfermedades del sistema nervioso central (como la esclerosis múltiple) [23].

Qué hacer

Si su médico le prescribe *adalimumab*, hable detenidamente con él sobre los beneficios y los riesgos. Pregunte qué vacunas se

recomiendan antes o durante el tratamiento, cuáles deben evitarse y qué pruebas de detección (por ejemplo, para la tuberculosis latente) son necesarias. Busque atención médica inmediatamente si cree que tiene una infección, una reacción alérgica (síntomas como mareos, urticaria y dificultad para respirar o tragar) o insuficiencia cardíaca (síntomas como fatiga, dificultad para respirar, taquicardia e hinchazón alrededor de las piernas y los tobillos).

Referencias

- AbbVie Inc. Label: adalimumab (HUMIRA). November 2023. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/125057s423lbl.pdf. Accessed May 31, 2024.
- Medicare spending on Ozempic and other GLP-1s is skyrocketing. *KFF Health News*. March 22, 2024. <https://www.kff.org/policy-watch/medicare-spending-on-ozempic-and-other-glp-1s-is-skyrocketing/>. Accessed May 30, 2024.
- Lu X, Hu R, Peng L, et al. Efficacy and safety of adalimumab biosimilars: current critical clinical data in rheumatoid arthritis. *Front Immunol*. 2021;12(April 6):638444.
- Ioannidis JP, Karassa FB, Druyts E, et al. Biologic agents in rheumatology: unmet issues after 200 trials and \$200 billion sales. *Nat Rev Rheumatol*. 2013;9(11):665-673.
- Sayed A, Ross JS, Mandrola J, et al. Industry payments to US physicians by specialty and product type. *JAMA*. 2024;331(15):1325-1327.
- New biologic drugs for rheumatoid arthritis: Which are safe? *Worst Pills, Best Pills News*. March 2016. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/1024>. Accessed May 31, 2024.
- Brown P, Pratt AG, Hyrich KL. Therapeutic advances in rheumatoid arthritis. *BMJ*. 2024;384(January 17):e070856.
- AbbVie Inc. Label: adalimumab (HUMIRA). November 2023. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/125057s423lbl.pdf. Accessed May 31, 2024.
- Brown P, Pratt AG, Hyrich KL. Therapeutic advances in rheumatoid arthritis. *BMJ*. 2024;384(January 17):e070856.
- Janke K, Biester K, Krause D, et al. Comparative effectiveness of biological medicines in rheumatoid arthritis: systematic review and network meta-analysis including aggregate results from reanalysed individual patient data. *BMJ*. 2020;370(June 7):m2288.
- Harrold LR, Griffith J, Zueger P, et al. Longterm, real-world safety of adalimumab in rheumatoid arthritis: analysis of a prospective US-based registry. *J Rheumatol*. 2020;47(7):959-967.
- Adalimumab: A last resort for treating plaque psoriasis: just another TNF alpha antagonist. *Prescrire Int*. 2017;17(98):240.
- Adalimumab: ankylosing spondylitis: just another TNF alpha antagonist. *Prescrire Int*. 2007;16(91):193.
- Ioannidis JP, Karassa FB, Druyts E, et al. Biologic agents in rheumatology: unmet issues after 200 trials and \$200 billion sales. *Nat Rev Rheumatol*. 2013;9(11):665-673.
- AbbVie Inc. Label: adalimumab (HUMIRA). November 2023. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/125057s423lbl.pdf. Accessed May 31, 2024.
- Ibid*.
- Brown P, Pratt AG, Hyrich KL. Therapeutic advances in rheumatoid arthritis. *BMJ*. 2024;384(January 17):e070856.
- Burmester GR, Gordon KB, Rosenbaum JT, et al. Long-term safety of adalimumab in 29,967 adult patients from global clinical trials across multiple indications: an updated analysis. *Adv Ther*. 2020;37(1):364-380.
- Harrold LR, Griffith J, Zueger P, et al. Longterm, real-world safety of adalimumab in rheumatoid arthritis: analysis of a prospective US-based registry. *J Rheumatol*. 2020;47(7):959-967.
- AbbVie Inc. Label: adalimumab (HUMIRA). November 2023. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/125057s423lbl.pdf. Accessed May 31, 2024.
- Ibid*.

22. Harrold LR, Griffith J, Zueger P, et al. Longterm, real-world safety of adalimumab in rheumatoid arthritis: analysis of a prospective US-based registry. *J Rheumatol.* 2020;47(7):959-967.

23. AbbVie Inc. Label: adalimumab (HUMIRA). November 2023. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/125057s423lbl.pdf. Accessed May 31, 2024.

Bedaquilina para el tratamiento de la tuberculosis

AIS Perú, 30 de octubre de 2024

<https://aisperu.org.pe/bedaquilina-para-el-tratamiento-de-tuberculosis/>

La tuberculosis a nivel global

La tuberculosis (TB) continúa siendo una de las enfermedades infecciosas más mortales, afectando a más de 10 millones de personas en todo el mundo cada año. Antes de la pandemia de covid-19, era la principal causa de muerte por un solo agente infeccioso, superando al VIH/SIDA. La TB es prevenible y curable, tiene una alta incidencia en la población económicamente activa y está estrechamente vinculada a factores sociales y comorbilidades como el VIH, la diabetes [1,2] y las enfermedades mentales, representando un desafío para la salud pública mundial [3].

El bacilo *Mycobacterium tuberculosis*, que causa la TB, afecta principalmente los pulmones y se propaga por el aire al toser o estornudar. El tratamiento incluye antibióticos como la *isoniazida*, *rifampicina*, *pirazinamida* y *etambutol* [4]. Sin embargo, la resistencia a los medicamentos, provocada por una prescripción inadecuada, el mal uso, mala calidad de los medicamentos o la interrupción prematura del tratamiento, ha dado lugar a formas resistentes como la TB resistente a la rifampicina (TB-RR), TB multirresistente (TB-MDR), pre-TB-XDR y la TB extremadamente resistente (TB-XDR), cuyas opciones de tratamiento son menos eficaces [5].

Según el informe mundial sobre tuberculosis, en el año 2022, más de 10,6 millones de personas se enfermaron de TB, superando los 10,3 millones del año anterior. Una persona con TB activa puede infectar entre cinco y quince personas en un año. Sin tratamiento, la probabilidad de muerte es del 45%. Esta cifra se dispara cuando la TB se combina con el VIH, volviéndose aún más mortal. Aunque las muertes en 2022 disminuyeron ligeramente (1,3 millones comparado con 1,4 millones en 2021), las interrupciones causadas por la pandemia de covid-19 entre 2020 y 2022 resultaron en casi medio millón de muertes adicionales relacionadas con la TB [6].

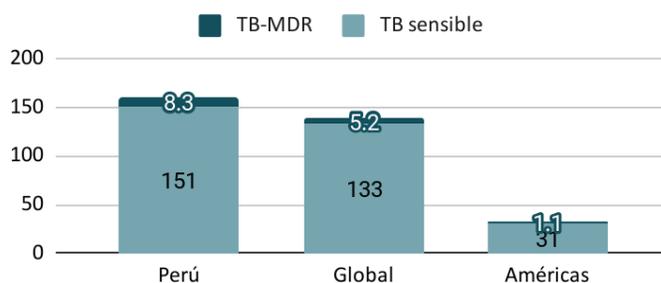
La tuberculosis en Perú

Según el informe regional de la Organización Panamericana de la Salud de 2021, en el año 2020 se registraron 291.000 nuevos casos y recaídas de tuberculosis en la Región de las Américas, lo que equivale al 3% de la carga global de la enfermedad (9,8 millones de casos). Además, se estimó que más del 50% de los casos se concentran en Brasil, Perú y México. No obstante, en lo que respecta a TB-RR/MDR, Perú lidera la región con la tasa de incidencia más alta, superando a Brasil. Además, referente a la notificación de casos de TB-XDR y pre-TB-XDR, Perú concentra más del 55% de los casos entre los 14 países que informaron en la región [7].

Al 2022, la incidencia de TB en Perú se estimó en 151 por 100.000 habitantes para TB (comparado a 133 por 100.000 habitantes global y 31 por 100.000 habitantes en la región de las Américas), y de 8,3 por 100.000 habitantes para la TB-MDR

(comparado a 5,2 por 100.000 global y 1,1 por 100.000 habitantes en la región de las Américas) [8] (**Gráfico N°1**).

Gráfico N°1: Incidencia de TB y TB-MDR en Perú, 2022

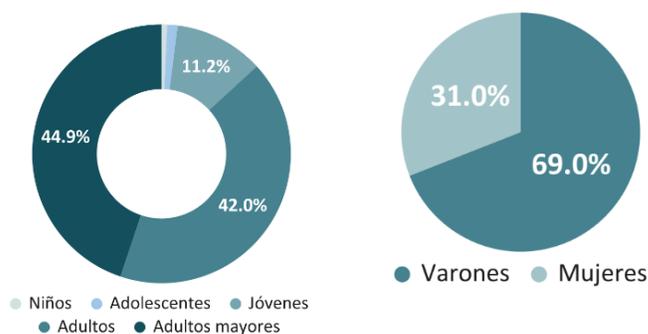


Fuente: Elaboración propia a partir de datos sobre TB calculados por la OMS | World Health Org

El Ministerio de Salud (MINSA) señaló que, en ese mismo año, se diagnosticaron 29.292 casos de TB en todo el Perú, de los cuales, el 56 % se concentró en Lima Metropolitana y Callao. En tanto, el 79% de los de TB-MDR y 83% de TB-XDR se identificaron en dichas localidades [9].

Conforme al Boletín de Tuberculosis N°05 del MINSA, al 2022, casi el 90% de las defunciones se concentró en adultos y adultos mayores. Además, los varones fueron predominantes entre los fallecidos [10].

Gráfico N°2: Distribución de fallecimientos por TB según sexo y sub etapa de desarrollo



Fuente: Elaboración propia a partir de datos del Boletín TB N° 05 del MINSA

En relación con los riesgos y factores sociales vinculados a la mortalidad por TB en el Perú, según la Organización Mundial de la Salud (OMS), el consumo nocivo de alcohol encabeza la lista, seguido por la desnutrición, el VIH, el tabaquismo y la diabetes [11]. La TB demanda tanto el abordaje médico-asistencial como el de determinantes sociales de la salud como la pobreza, la malnutrición, el desempleo, la carencia de servicios básicos, la

exclusión social, un bajo nivel educativo y la presencia de comorbilidades, entre otros, que favorecen su transmisión y dificultan la adherencia a tratamientos [12]. Además, la percepción deficiente de los problemas de salud, los costos asociados al tratamiento y la distancia física a los centros de salud representan obstáculos adicionales que impiden que los pacientes busquen atención médica.

Tratamiento de TB en el Perú

La situación actual de la TB en el Perú indica que se ha cumplido con la meta de sobrepasar el 90% de los pacientes con TB que reciben tratamiento desde el 2018 (**Cuadro N°1**). Sin embargo, el panorama es menos favorable en cuanto a la cobertura de

detección de casos de TB RR/MDR. El objetivo era alcanzar una cobertura del 60%, pero en 2022 sólo se llegó al 55%, con una tendencia decreciente [13].

El numerador en este caso corresponde al número de casos detectados de TB RR/MDR, mientras que el denominador es la estimación total de casos esperados. Por ejemplo, hasta junio del 2022, de los 1.767 casos estimados, solo se detectaron 726, lo que equivale al 41,1% de cobertura, como se muestra en la tabla. Cabe resaltar que esta estimación (de 1.767 casos) era la meta prevista para alcanzar al finalizar el 2022, conforme a las recomendaciones de la OMS.

Cuadro N°1: TB: Indicadores de monitoreo mensual 2018-2022, Perú [14]

Indicador	2018	2019	2020	2021	2022 (hasta junio)	Meta 2022*
N° y % pacientes con TB en tratamiento	99,1% 32.365/32.642	95,9% 32.583/32.970	98,9% 24.316/24.581	98,1% 25.941/26.437	93,2% 12.740/13.674	≥ 90%
N° y % cobertura de detección de casos TB RR/MDR**	55,2% (1.932/3.500)	50,4% (1.767/3.500)	42,5% (1.489/3.500)	44,5% (1.557/3.500)	41,1% (726/1.767)	1.767

Fuente: Elaboración propia a partir de datos de la Situación actual de la TB en el Perú 2022

Bedaquilina

La *bedaquilina* es un agente antimicrobiano con potente actividad bactericida y esterilizante, pues interfiere en el metabolismo del *Mycobacterium tuberculosis* [15]. Este fármaco, administrado por vía oral, representa un avance significativo en el tratamiento de la TB, ya que sustituye a los medicamentos inyectables que pueden provocar efectos secundarios graves [16], como psicosis, sordera irreversible y náuseas persistentes [17]. Aprobada por la Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos en 2012 para el tratamiento de la TB multirresistente (TB-MDR), la *bedaquilina* ha recibido el respaldo de la OMS desde 2013 y obtuvo la aprobación de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) en 2014 [18].

En 2018, las Guías de Prácticas Clínicas (GPC) de Paraguay y Francia incluyeron la *bedaquilina* en el listado de medicamentos recomendados para el manejo de la TB-MDR. En 2019, las "Directrices unificadas de la OMS sobre el tratamiento de las TB farmacorresistentes" respaldaron el uso de un esquema acortado y completamente oral con *bedaquilina*, destacando mejores resultados terapéuticos [19]. A la fecha, la *bedaquilina* figura en la lista de medicamentos esenciales de la OMS, sigue siendo el eje de los regímenes de tratamiento de la tuberculosis multirresistente [20] e investigaciones sugieren que podría ser considerada un recurso global de interés público.

Introducción de nuevos tratamientos contra la TB

Los tratamientos para TB resistente son costosos, extensos, complicados e implican el uso de drogas anti-tuberculosas tóxicas, lo que conlleva a un aumento en el riesgo de fracaso del tratamiento y de la mortalidad [21]. En el 2022, la OMS actualizó sus recomendaciones basándose en la evidencia más reciente. La modificación clave fue la priorización del régimen oral BPALM de 6 meses, que consiste en *bedaquilina*, *pretomanida*, *linezolid* y *moxifloxacin*, en lugar de los esquemas

de 9 o 18 meses en pacientes con TB-RR/MDR. En pacientes con pre-TB-XDR, este esquema se puede utilizar sin *moxifloxacin* (BPAL) cuando existe resistencia a las fluoroquinolonas [22].

Inclusión en la Norma Técnica de Perú

En 2018, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) llevó a cabo una evaluación de la *bedaquilina* y concluyó que su aplicación en la Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis debería estar limitada a pacientes adultos con pre-TB-XDR y TB-XDR pulmonar confirmada mediante pruebas de laboratorio, cuando no sea factible utilizar otro régimen terapéutico. En el mismo año, el MINSA actualizó la Norma Técnica Sanitaria N°104-MINSA/DGSP-V.01, la cual establece directrices para la atención integral de personas afectadas por la TB. Los esquemas de tratamiento especificados en esta normativa únicamente incluían la *bedaquilina* para casos de TB-XDR, excluyendo así a aquellos pacientes con TB-RR/MDR. En 2020, el Instituto Nacional de Salud evaluó la *bedaquilina* y concluyó, según las Guías Prácticas Clínicas y Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias (ETS), recomendando su uso como alternativa para el tratamiento de pacientes con TB-MDR y TB con resistencias a otros fármacos [23].

A partir de julio de 2022, el Observatorio Social de TB del Perú (ObservaTB), conformado por 21 entidades de la sociedad civil, demandó la actualización de la Norma Técnica para el Cuidado Integral de la Persona Afectada de Tuberculosis, Familia y Comunidad. La Unidad de Gestión de la Dirección de Prevención y Control de Tuberculosis del MINSA, señaló que la coyuntura sociopolítica había retrasado su aprobación. La Defensoría del Pueblo, instó al MINSA a acelerar la aprobación del nuevo documento para incorporar criterios técnicos que faciliten el uso adecuado de nuevos fármacos, ya que, sin la actualización de la norma, las mejoras en tratamientos y ajustes beneficiosos para

los pacientes no podrían aplicarse de manera consistente a nivel nacional [24].

En febrero de 2023, el Comité Nacional de Evaluación de Retratamientos (CNER) del MINSA cambió la situación al recomendar un esquema de tratamiento totalmente oral para pacientes con TB-MDR. La Dra. Julia Ríos, exdirectora ejecutiva de la Dirección de Prevención y Control de Tuberculosis del Minsa, indicó que el uso progresivamente descontinuado de inyectables y la inclusión de nuevas drogas como *bedaquilina*, *linezolid*, *clofazimina* y *delamanid* para el tratamiento de pre-TB-XDR/XDR ha tenido altas tasas de éxito, sustentando que este enfoque oral no solo mejora la atención integral, sino también la adherencia al tratamiento y la satisfacción del paciente [25].

Finalmente, un mes más tarde, a través de la Resolución Ministerial N.º 339-2023-MINSA, se publicó la Norma Técnica de Salud N.º 200-MINSA/DIGIESP-2023 para el Cuidado Integral de la Persona Afectada por Tuberculosis, Familia y

Comunidad, la cual incluye mejoras tecnológicas, como la introducción de la metodología molecular en el diagnóstico de la enfermedad, así como nuevas formas de tratamiento preventivo y recuperativo mediante el uso de medicamentos orales como la *bedaquilina* para tratar casos de TB-RR/MDR y pre-TB-XDR/XDR [26].

Personas en tratamiento con *bedaquilina* en los últimos 5 años

Aunque en la Norma Técnica del 2018 se recomendó el uso de la *bedaquilina* para TB XDR, durante el periodo 2019-2021, no se usó dicho medicamento. En 2019, el 80,9% (72 de 89) de los casos de TB-XDR recibieron tratamiento. En 2020, esta cifra fue del 100% (51 de 51), mientras que en 2021 disminuyó al 74,4% (61 de 82). Recién en 2022, todos los casos de TB-XDR detectados recibieron tratamiento, de los cuales el 80,4% (37 de 46) fueron tratados con *bedaquilina*. A pesar de estos avances, solo un 7,4% del total de casos de TB-MDR (90 de 1211) recibió este medicamento (**Cuadro N.º2**).

Cuadro N.º2: Casos de TB-MDR y TB-XDR que iniciaron tratamiento con *bedaquilina* al 2023

Año	Total de casos MDR	Total de casos XDR por PS*	Casos XDR que iniciaron tratamiento	Casos MDR tratados con <i>bedaquilina</i> **	Casos XDR tratados con <i>bedaquilina</i> **
2019	1.464	89	72		
2020	1.205	51	51		
2021	1.256	82	61		
2022	1.211	46	46	90	37
2023	1.315		5	91	0

*PS: Prueba de sensibilidad

**Los espacios indican que no se cuenta con información de los casos en esos periodos de tiempo

Fuente: Elaboración propia a partir de datos proporcionados por MINSA/DGIESP/DPCTB/SIGTB

En 2023, los casos de TB-MDR aumentaron a 1.315, pero no se cuenta con el total de casos XDR detectados, lo que limita el análisis. De los 5 casos de TB-XDR detectados, todos iniciaron tratamiento, aunque ninguno recibió *bedaquilina*. En cuanto a TB-MDR, solo el 6,9% (91 de 1.315) fue tratado con *bedaquilina*, manteniendo un nivel similar al año anterior.

Situación de la *bedaquilina* en el mercado peruano

En 2012, Janssen, división de Johnson & Johnson (J&J) presentó globalmente a SIRTURO® (*bedaquilina*), el primer medicamento novedoso contra la tuberculosis en casi cinco décadas. En Perú, este medicamento está bajo patente con el nombre de fumarato de *bedaquilina* y tiene protección hasta el 05 de diciembre de 2027, lo que le otorga monopolio hasta esa fecha. No obstante, es importante destacar que la patente de SIRTURO® expiró en muchos países de ingresos bajos y medianos en julio de 2023 [27].

La *bedaquilina* que se comercializa en el Perú es SIRTURO®, fabricada en India por RECIPHARM PHARMASERVICES y es comercializada por J&J PRODUCTOS MEDICOS & FARMACEUTICOS DEL PERU S.A [28]. Los medicamentos innovadores como este, pueden gozar de la protección de datos de prueba [29] (Decreto Legislativo N.º 1072). En el caso de este

fármaco, DIGEMID le otorgó la protección de datos de prueba desde el 13 de diciembre del 2014 hasta el 28 de diciembre del 2017. Es decir, ya no cuenta con protección de datos vigente.

En 2019, el Estado Peruano adquirió SIRTURO® a un precio de S/53.78 por tableta de 100 mg. Sin embargo, en 2020 y 2021, debido a la creciente presión global sobre el acceso a este medicamento, el precio se redujo significativamente a S/10.85 por tableta [30] Cuadro N.º3).

En 2022 no se reportaron adquisiciones de *bedaquilina*. En 2023, el Centro Nacional de Abastecimiento de Recursos Estratégicos en Salud (CENARES) emitió una orden de compra para adquirir 5 frascos de *bedaquilina* (188 tabletas por frasco) a un monto de S/ 17.762,00 mediante la modalidad de compra directa al proveedor LABORATORY SUPPLY S.A.C., para el Programa TBC – VIH/SIDA [31]. Llama la atención que el proveedor no sea una empresa dedicada a la venta de medicamentos [32], pagándose por tableta S/18,89; casi el doble de lo que se había pagado antes, situación que debe ser explicada por la entidad pública comprometida.

Más tarde, en diciembre de 2023, el gobierno peruano autorizó una compra de *bedaquilina* a través de la OPS (**Cuadro N.º4**).

Cuadro N°3: Compras públicas de *bedaquilina* en el Sistema Electrónico de Contrataciones del Estado

Año	Postor	Cantidad adjudicada	Monto adjudicado	Precio unitario	Proceso
2019	20204441007 - JOHNSON & JOHNSON DEL PERU S.A	23.124,00	1.243.608,72	53,39	DIRECTA-PROC-9-2019-CENARES/MINSA-1
2020	20204441007 - JOHNSON & JOHNSON DEL PERU S.A	25.568,00	277.412,80	10,85	DIRECTA-PROC-190-2020-ESSALUD/CEABE-1
2020	20204441007 - JOHNSON & JOHNSON DEL PERU S.A	24.440,00	265.174,00	10,85	DIRECTA-PROC-78-2020-CENARES/MINSA-1
2021	20204441007 - JOHNSON & JOHNSON DEL PERU S.A	20.680,00	224.378,00	10,85	DIRECTA-PROC-159-2021-CENARES/MINSA-1

Fuente: Elaboración propia a partir de datos proporcionados por el Sistema Electrónico de Contrataciones del Estado (SEACE) | <https://prod2.seace.gob.pe/seacebus-uiwd-pub/buscadorPublico/buscadorPublico.xhtml>

Cuadro N°4: Transferencia financiera del Pliego 011 para la adquisición de *bedaquilina* y *clofazimina* del 15/12/2023

Organismo cooperante	Item	Cantidad	Presentación/unidad de medida	Importe
Organización Panamericana de la Salud (OPS/OMS)	Bedaquilina 100 mg tableta	247.032 tabletas	Frasco x 188 tabletas	1.549.198
	Clofazimina 100 mg tableta	368.000 tabletas	Frasco x 100 tabletas	

Fuente: Elaboración propia a partir de la [Resolución Ministerial N.° 1150-2023-MINSA](#)

Si bien en la transferencia financiera no se puede desagregar el precio pagado por tableta de *bedaquilina*, por información remitida por OPS, el precio de *bedaquilina* es de US\$122.20 por frasco de 188 tabletas (precio FOB). Así, se estima un precio aproximado [33] de S/ 2.47 por tableta.

Acceso a *bedaquilina* a través del Mecanismo Mundial de Medicamentos/Global Drug Facility

Como ha sido previamente mencionado, en 2023, la patente de *bedaquilina* expiró en la mayoría de países, pero J&J extendió su control mediante nuevas patentes en países con alta carga de TB [34], prolongando su monopolio hasta 2027. Este hecho generó críticas de organizaciones como Médicos Sin Fronteras (MSF) y *Treatment Action Group*, que exigieron acceso a versiones genéricas más asequibles.

Ante la crítica, J&J otorgó licencias al *Stop TB Partnership* para que el *Global Drug Facility* (GDF) pudiera suministrar versiones genéricas de SIRTURO® a 44 países de ingresos bajos y medios. Sin embargo, esta acción fue considerada insuficiente, ya que J&J continuaría controlando el acceso al medicamento y podría mantener precios altos en países no incluidos en el acuerdo. En septiembre de 2023, tras llegar a un nuevo acuerdo con el GDF, J&J anunció su intención de no hacer cumplir las patentes que posee para SIRTURO® en 134 países de ingresos bajos y medianos, lo que se espera facilite una mayor producción de genéricos y una reducción en los precios de la *bedaquilina* [35].

Esto también puede explicar que el gobierno peruano pueda comprar el medicamento a través de la OPS.

Precios

La *bedaquilina* fue aprobada inicialmente en 2012, con un costo aproximado de US\$900 por tratamiento. Sin embargo, en marzo de 2019, el medicamento se ofreció a través del *Global Drug Facility* (GDF) a un precio reducido de US\$400 por tratamiento de seis meses, que incluía 188 tabletas [36], lo que equivalía a S/ 1.326.4 o S/ 7.05 por tableta en ese momento. Luego, desde julio de 2020, GDF aplicó un acuerdo de 'compra 10 tratamientos, llévate 2 gratis' para pedidos de *bedaquilina* de 100 mg a US\$272 por tratamiento de seis meses, equivalente a S/ 961,24 que significa S/ 5,11 por tableta, **basado en compromisos de compra entre 125,000 y 200,000 tratamientos por año [37]**, lo que sugeriría la necesidad de articulación entre los países afectados para realizar compras conjuntas.

La *bedaquilina* es la base de casi todas las combinaciones de tratamiento recientemente recomendadas por la OMS, formando parte del 35 a 40% de los esquemas de tratamiento más cortos, y el 35 a 70% de los más largos. Sin embargo, luego del anuncio de J&J en el 2023, los precios de *bedaquilina* lograron una reducción del 55% en el caso de J&J y del 33% para Lupin, compañía farmacéutica elegida en la licitación de GDF, comparados con el precio anteriormente ofertado. Según informa *Stop TB Partnership*, este precio representa una reducción de

28% para el régimen BPaLM, que antes costaba US\$588 y 29% para el régimen BPaL, que antes costaba US\$560 [38].

Cuadro N°5: Características y precios de la *bedaquilina* proporcionada por el GDF

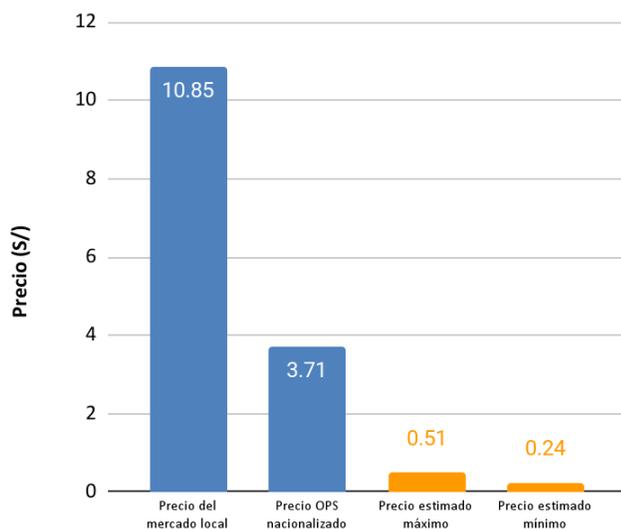
	Johnson & Johnson (precio FOB)	Lupin (precio FOB)
Presentación	188 tabletas por frasco	100 tabletas por blister (10x10)
Vida útil	36 meses	24 meses
Precio por presentación	US\$122.20 S/ 2.47 por tableta	US\$96,97 S/. 3,69 por tableta

Fuente: Resultados de la licitación internacional de *bedaquilina* de Global Drug Facility

*Precios estimados según la tasa de cambio en Perú a septiembre del 2024 (TC: 3.814).

El precio FOB por tableta de *kofrecido* por la OPS es de aproximadamente S/ 2,47. Si se asume que los costos adicionales por transporte, gastos administrativos e impuestos incrementan en un 50%, el precio nacionalizado estimado sería de S/ 3,71 por tableta. Esto representaría una reducción del 65,85% en comparación con el precio pagado previamente en el mercado local, que fue de S/ 10,85.

Gráfico N°3: Comparación de precios por tableta de *bedaquilina*



Fuente: Elaboración propia a partir del análisis del hallazgo de los precios

Estudios recientes indican que, al eliminar obstáculos como las restricciones de fabricación, promoviendo la competencia de precios, el precio de las versiones genéricas de *bedaquilina* podría oscilar entre US\$8 y 17 mensuales para un tratamiento de seis meses [39]. Este costo incluye márgenes de rentabilidad y se traduce en un precio por tableta de entre S/ 0,16 y S/ 0,34. Si consideramos que este es un precio FOB, y añadimos un 50% en concepto de costos de nacionalización, el precio final aproximado sería de entre S/ 0,4 y S/ 0,51 por tableta. Esto representaría una reducción del 96,54% al 97,70% en comparación con el precio pagado actualmente (**Gráfico N°3**).

Conclusiones:

1. En Perú, el precio de la *bedaquilina* por tableta en el mercado local fue de S/ 10,85 hasta 2021. Sin embargo, en 2023 se realizó una compra a un proveedor no especializado, pagándose S/ 18,89, lo que requiere una explicación del

CENARES. Como se observa, Perú está adquiriendo *bedaquilina* de la marca SIRTURO® a través del Fondo Rotatorio de la OPS, a pesar de que la patente vigente se extiende hasta 2027. Esto sugiere que se podía importar el medicamento en virtud del anuncio de J&J de no reclamar sus derechos de patentes.

- Durante años, activistas y organizaciones a nivel mundial han presionado al fabricante J&J para que no bloqueara el acceso a versiones genéricas de *bedaquilina* y para que redujera su precio. Esta presión resultó en acuerdos significativos, incluyendo la decisión de J&J en 2023 de no hacer valer sus derechos de patente. Para el Perú, esto ha significado una reducción del precio de aproximadamente 65,85%, con un estimado de S/ 3,71 por tableta.
- La compra conjunta por parte de los países afectados y en grandes volúmenes podría llevar a reducciones adicionales de entre 96,54% al 97,70%, con precios más asequibles de hasta S/ 0,24 por tableta.

Recomendaciones:

- Realizar esfuerzos para acceder a versiones genéricas de nuevas tecnologías, logrando precios más asequibles. Se debe considerar el uso de las salvaguardas establecidas en el Acuerdo sobre los ADPIC, en caso de medicamentos patentados.
- Perú, como país afectado, debe articular esfuerzos con iniciativas globales para el acceso a medicamentos, como la impulsada por Médicos Sin Fronteras, que ha hecho un llamado a la farmacéutica japonesa Otsuka, fabricante de delamanid, para que no haga valer patentes secundarias en países de ingresos bajos y medios. Este medicamento, junto con *bedaquilina*, es particularmente importante para el tratamiento de niños y niñas afectados por TB.

Referencias

- MINSA. Norma técnica de salud para el cuidado integral de la persona afectada por tuberculosis, familia y comunidad. Norma técnica de salud N° 200-MINSA/DGIESP-2023
- Global Tuberculosis Report 2023 [Internet]. Who.int. 2023 [cited 2024 Sep 20]. Available from: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2023>
- Duarte R, Aguiar A, Pinto M, Furtado I, Tiberi S, Lönnroth K, et al. Different disease, same challenges: Social determinants of tuberculosis and covid-19. *Pulmonology* [Internet]. 2021 Jul [cited 2024 Sep 20];27(4):338–44. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7894090/>

- 4 WHO. Tuberculosis [Internet]. Who.int. World Health Organization: WHO; 2023 [cited 2024 Sep 20]. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>
- 5 Norma técnica de salud para el cuidado integral de la persona afectada por tuberculosis, familia y comunidad. Norma técnica de salud N° 200-MINSA/DGIESP-2023
- 6 Global Tuberculosis Report 2023
- 7 Tuberculosis en las Américas. Informe regional 2021. Paho.org [Internet]. 2021 [cited 2024 Sep 20]; Available from: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/57084>
- 8 WHO. TB profile [Internet]. Shinyapps.io. 2024 [cited 2024 Sep 20]. Available from: https://worldhealthorg.shinyapps.io/tb_profiles/?_inputs_&entity_type=%22country%22&iso2=%22PE%22&lan=%22ES%22
- 9 El Peruano. El 56 % de casos de tuberculosis se concentra en Lima Metropolitana y Callao [Internet]. Elperuano.pe. 2024 [cited 2024 Sep 20]. Available from: <https://www.elperuano.pe/noticia/208390-el-56-de-casos-de-tuberculosis-se-concentra-en-lima-metropolitana-y-callao>
- 10 Boletín TB N° 05 - abril de 2023. [cited 2024 Sep 20]. Available from: [https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/4551267/Boletin%20TB%20N%C2%B0%2005%20-%20abril%20de%202023%20\(2\).pdf](https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/4551267/Boletin%20TB%20N%C2%B0%2005%20-%20abril%20de%202023%20(2).pdf)
- 11 WHO. TB profile [Internet]. Shinyapps.io. 2024 [cited 2024 Sep 20]. Available from: https://worldhealthorg.shinyapps.io/tb_profiles/?_inputs_&entity_type=%22country%22&iso2=%22PE%22&lan=%22ES%22
- 12 Norma técnica de salud para el cuidado integral de la persona afectada por tuberculosis, familia y comunidad. Norma técnica de salud N° 200-MINSA/DGIESP-2023
- 13 MINSA. Situación actual de la TB en el Perú. 2022. [cited 2024 Sep 20]; Available from: <https://www.dge.gob.pe/portal/docs/tools/teleconferencia/2022/SE272022/04.pdf>
- 14 Calderón M, Gutiérrez E, Caballero P. Bedaquilina para el tratamiento de pacientes con tuberculosis resistente. Lima: Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública, Instituto Nacional de Salud; 2020. Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria – Rápida N° 32-2019.
- 15 Cox V, Furin J, Frick M, Lessem E. *Bedaquilina: una guía para activistas*. Actualización de septiembre de 2018. Treatment Action Group; 2018.
- 16 Salud y Fármacos. Tuberculosis: acceso a la bedaquilina, declaración política y puntos pendientes. Boletín Fármacos: Economía, Acceso y Precios. 2023;26(4). Disponible en: https://www.saludyfarmacos.org/boletin-farmacos/boletines/nov202302/31_tu/
- 17 Instituto Nacional de Salud (Perú). Bedaquilina para el tratamiento de pacientes con tuberculosis resistente. Lima: Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública, Instituto Nacional de Salud; 2020. Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria-Rápida N° 32-2019.
- 18 Calderón M, Gutiérrez E, Caballero P. Bedaquilina para el tratamiento de pacientes con tuberculosis resistente. Lima: Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública, Instituto Nacional de Salud; 2020. Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria – Rápida N° 32-2019.
- 19 Cohen J. Major drug company bends in battle over access to key TB treatment. Science [Internet]. 2023 [cited 2024 sep 20]. Disponible en: <https://www.science.org/content/article/major-drug-company-bends-battle-over-access-key-tb-treatment>
- 20 Calderón M, Gutiérrez E, Caballero P. Bedaquilina para el tratamiento de pacientes con tuberculosis resistente. Lima: Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública, Instituto Nacional de Salud; 2020. Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria – Rápida N° 32-2019.
- 21 Organización Panamericana de la Salud. Comunicación rápida: principales modificaciones del tratamiento de la tuberculosis farmacorresistente. Washington, DC: OPS; 2022.
- 22 Observatorio Social de Tuberculosis Perú, Acción Internacional para la Salud, Red Peruana por una Globalización con Equidad. TB MDR al margen de tratamientos efectivos [Internet]. Lima, Perú: Observatorio Social de Tuberculosis Perú; 2022 [citado el 14 de octubre de 2024]. Disponible en: https://www.redge.org.pe/sites/default/files/Documento%20sobre%20OTB%20y%20tratamientos_0.pdf
- 23 Ojopúblico. Perú retrocede en la lucha contra la tuberculosis. *Ojopúblico* [Internet]. 2023 [cited 20 sep 2024]. Disponible en: <https://ojo-publico.com/derechos-humanos/salud/peru-retrocede-la-lucha-contra-la-tuberculosis>
- 24 El Peruano. Minsa inicia tratamiento totalmente oral para la tuberculosis estrictamente multidrogorresistente. *El Peruano* [Internet]. 2023 [cited 20 sep 2024]. Disponible en: <https://www.elperuano.pe/noticia/204054-minsa-inicia-tratamiento-totalmente-oral-para-la-tuberculosis-estrictamente-multidrogorresistente>
- 25 Gobierno del Perú. Minsa dio inicio a un nuevo tratamiento para la tuberculosis resistente con menor tiempo de duración y sin inyectables. *Gob.pe* [Internet]. 2023 [cited 20 sep 2024]. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/noticias/905210-minsa-dio-inicio-a-un-nuevo-tratamiento-para-la-tuberculosis-resistente-con-menor-tiempo-de-duracion-y-sin-inyectables>
- 26 Kupferschmidt K. Major drug company bends in battle over access to key TB treatment [Internet]. Science.org; 2023 [cited el 14 de octubre de 2024]. Disponible en: <https://www.science.org/content/article/major-drug-company-bends-battle-over-access-key-tb-treatment>
- 27 DIGEMID. Productos farmacéuticos [Internet]. Lima: Ministerio de Salud del Perú. Disponible en: <https://www.digemid.minsa.gob.pe/rsProductosFarmaceuticos/>
- 28 La protección de datos de prueba impide que otros usen los datos clínicos de una empresa para aprobar medicamentos, garantizando exclusividad y protegiendo su inversión.
- 29 Acción Internacional para la Salud. Bedaquilina: romper el monopolio para mejorar tratamiento de TBC [Internet]. Lima, Perú: Acción Internacional para la Salud (AIS Perú); 2022 [citado el 14 de octubre de 2024]. Disponible en: <https://aisperu.org.pe/wp-content/uploads/2022/03/bedaquilina.pdf>
- 30 Centro Nacional de Abastecimiento de Recursos Estratégicos en Salud (CENARES). Atención de solicitud de acceso a la información pública N° 24-000160.
- 31 Portal de Contrataciones Abiertas OSCE. [Proveedor: PE-RUC-20565468392](https://www.osce.org/pe/contrataciones-abiertas/20565468392).
- 32 Precio teniendo en cuenta la tasa actual de 3.814 (Tipo de cambio oficial - SUNAT)
- 33 Médicos Sin Fronteras (MSF). MSF exige a J&J que renuncie al monopolio de la patente de un medicamento contra la tuberculosis y dé prioridad a las vidas por encima de las ganancias. Salud y Fármacos [Internet]. 2023 ago [cited 2024 sep 20];26(3). Disponible en: https://www.saludyfarmacos.org/boletin-farmacos/boletines/ago202302/18_la/
- 34 Johnson & Johnson. Johnson & Johnson confirms intent not to enforce patents for SIRTURO (bedaquiline) for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis in 134 low- and middle-income countries [Internet]. 2023 jun 30 [cited 2024 sep 20]. Disponible en: <https://www.jnj.com/media-center/press-releases/johnson-johnson-confirms-intent-not-to-enforce-patents-for-sirturo-bedaquilina-for-the-treatment-of-multidrug-resistant-tuberculosis-in-134-low-and-middle-income-countries>
- 35 Cox V, Furin J, Frick M, Lessem E. *Bedaquilina: una guía para activistas*. Treatment Action Group; 2018.
- 36 Médecins Sans Frontières (MSF). DR-TB drugs under the microscope, 8th edition [Internet]. 2022 nov 8 [cited 2024 sep 20]. Disponible en: <https://msfaccess.org/dr-tb-drugs-under-microscope-8th-edition>
- 37 Stop TB Partnership. Stop TB's Global Drug Facility announces historic price reductions up to 55% for Bedaquiline, a life-saving

drug to treat drug-resistant TB [Internet]. 2023 ago 30 [citado 2024 sep 20]. Disponible en: <https://www.stoptb.org/news/stop-tbs-global-drug-facility-announces-historic-price-reductions-to-55-bedaquiline-life-saving>

38 Pont ali E, Raviglione MC, Migliori GB. Bedaquiline and multidrug-resistant tuberculosis: a systematic and critical analysis of the evidence. J Antimicrob Chemother [Internet]. 2017 abr 1 [citado

2024 sep 20];72(4):1243–53. Disponible en:

<https://academic.oup.com/jac/article/72/4/1243/2884272>

39 Médicos Sin Fronteras (MSF). Tuberculosis: J&J no hará valer las patentes de la bedaquilina en los países de renta baja y media [Internet]. 2023 oct 2 [citado 2024 sep 20]. Disponible en: <https://msf-spain.prezly.com/tuberculosis-jj-no-hara-valer-las-patentes-de-la-bedaquilina-en-los-paises-de-renta-baja-y-media>

benfluorex Apelación del juicio por Mediator: una sentencia que refleja mejor el daño que causó

(*Mediator trial appeal: a judgement that better reflects the harm done*)

Prescrire International 2024; 33 (261): 194

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2024; 27(4)

Tags: Laboratorio Servier culpable de engaño agravado, lesiones culposas y homicidio culposo, obtención indebida del permiso de comercialización (PC) y obtención fraudulenta de las renovaciones del PC, y defraudación de los proveedores de seguros médicos. Mediator una nueva anfetamina que tenía un efecto supresor del apetito y que se metabolizaba en norfenfluramina, la causante de los efectos adversos que afectan en particular a las válvulas cardíacas.

- Un tribunal de apelaciones francés declaró a Servier culpable de cuatro acusaciones y dictó una sentencia que respeta más las décadas de engaños organizados y constantes que han padecido las víctimas.

En marzo de 2021, tras el primer proceso penal por el desastre de Mediator (*benfluorex*) en Francia, la farmacéutica Servier y su anterior director ejecutivo, Jean-Philippe Seta, fueron condenados por “*engaño agravado*” y “*lesiones culposas y homicidio culposo*”. Pero no se los declaró culpables de “*fraude*” contra los proveedores de seguros médicos obligatorios y complementarios que reembolsaban las prescripciones de Mediator, ni de “*obtener indebidamente el permiso de comercialización*”. No se dictaron penas privativas de la libertad [1,2]. La sentencia de la apelación interpuesta para impugnar la sentencia original se dictó el 20 de diciembre de 2023 [2-4].

El juez del tribunal de apelaciones expuso con muchos detalles legales y científicos las razones por las que el juzgado dictó la sentencia sobre las cuatro acusaciones: engaño agravado, lesiones culposas y homicidio culposo, obtención indebida del permiso de comercialización (PC) y obtención fraudulenta de las renovaciones de los permisos de comercialización y fraude a los proveedores de seguros médicos [1,2,4]. Se probó que, para obtener el permiso de comercialización de Mediator en 1974, Servier se arriesgó a desarrollar y promocionar una nueva anfetamina ocultando que tenía un efecto supresor del apetito y que se metabolizaba en *norfenfluramina*, la causante de los efectos adversos que afectan en particular a las válvulas cardíacas. Durante las décadas siguientes, Servier no solo negó que el medicamento tuviera efectos adversos graves, sino que también intentó ampliar sus indicaciones, a pesar de que habría sido retirado del mercado si la farmacéutica no hubiera ocultado

información a los pacientes, a los profesionales de la salud y a las autoridades regulatorias [2-4].

El juzgado de apelaciones determinó que las acciones de Servier ilustran un concepto peculiar del balance riesgo-beneficio: el del “*beneficio económico para la empresa, riesgo de muerte para los pacientes*” [2,4]. Con su sentencia, fue más allá que el juzgado de la primera instancia y declaró a Servier culpable de todas las acusaciones [2-5]. Sentenció a Jean-Philippe Seta a cuatro años de prisión en suspenso (con un año de prisión domiciliaria con monitoreo electrónico) y ordenó que Servier pagara una multa de más de €9 millones. También ordenó que la farmacéutica pagara €420 millones para reembolsar a los prestadores de seguros médicos [2,3].

Esta sentencia —que Servier y su anterior director ejecutivo apelaron nuevamente, esta vez a la Corte Suprema— refleja mejor el daño que causaron.

El juzgado de apelaciones reprobó con firmeza la conducta de Jacques Servier, quien falleció en 2014: determinó que este actuó de una manera deliberadamente fraudulenta durante un período de varias décadas. Esperemos que esta sentencia envíe un mensaje no solo a las demás farmacéuticas, sino también a los muchos profesionales de la salud y a los legisladores que pusieron demasiada confianza en Servier y en el “gigante” que la dirigía.

Referencias seleccionadas de la búsqueda bibliográfica de *Prescrire*

1. *Prescrire* Rédaction “Mediator°: procès d’un entre-soi entre des acteurs de l’Agence du médicament et une firme influente” *Rev Prescrire* 2021; **41** (454): 610-618.
2. “Notes d’audience prises par deux rédacteurs de *Prescrire*” 21 December 2023: 2 pages.
3. APM “Mediator°: condamnation aggravée en appel de Servier et son ancien numéro 2 Jean Philippe Seta” 20 December 2023: 3 pages.
4. APM “Mediator°: l’escroquerie de Servier à l’as surance maladie et aux mutuelles était “parfaite ment caractérisée” (cour d’appel)” 20 December 2023: 3 pages.
5. APM “Mediator°: une sanction “exemplaire” pour restituer les “fonds escroqués” par Servier au sys tème de santé” 20 December 2023: 3 pages.

Caftores para tratar la fibrosis quística: hipervitaminosis A e hipertensión intracraneal

(*Caftors in cystic fibrosis: hypervitaminosis A and intracranial hypertension*)

Prescrire International 2024; 33 (261): 189

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2024; 27(4)

Tags: niños con fibrosis quística que fueron tratados con ivacaftor + tezacaftor + elexacaftor y que padecieron hipertensión intracraneal, potencial mecanismo tras la aparición de la hipertensión intracraneal es la hipervitaminosis A

Bajo la marca Kaftrio, se comercializa una combinación de tres moduladores de CFTR (regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística), o “caftores”, (*ivacaftor*, *tezacaftor* y *elexacaftor*) para tratar la fibrosis quística, un trastorno genético provocado por las mutaciones en el gen CFTR [1]. Se han notificado cefaleas desde que se empezó a evaluar esta terapia triple en ensayos clínicos.

En 2023, se publicaron los casos clínicos de tres niños con fibrosis quística que recibieron tratamiento con *ivacaftor* + *tezacaftor* + *elexacaftor* y que padecieron hipertensión intracraneal: dos niñas de 7 y 9 años y un niño de 9 años. Los primeros síntomas se presentaron de uno a seis meses después de empezar la terapia triple. En un caso, los trastornos consistieron en cefaleas y vómitos; en los otros dos casos, se presentó papiledema y visión borrosa, o estrabismo causado por la parálisis del sexto par craneal [2].

En dos casos, se interrumpió la terapia triple, se realizó una punción lumbar para reducir la presión intracraneal y se inició el tratamiento con acetazolamida. Los trastornos se resolvieron, exceptuando el de la parálisis del sexto par craneal en uno de los dos pacientes con trastornos oculares. En esos dos casos, las concentraciones séricas de vitamina A eran más altas de lo normal [2].

No se proporcionaron datos sobre la evolución del tercer caso descrito en esa publicación, pero se continuó la terapia triple en las mismas dosis, y la concentración plasmática de vitamina A estaba dentro de los valores normales [2].

Se han publicado varios informes, incluyendo dos en 2023 sobre dos niñas de 12 años tratadas con *ivacaftor* + *tezacaftor* + *elexacaftor* que padecieron papiledema e hipertensión intracraneal algunos meses después de que comenzara la exposición. En ambos casos, la concentración plasmática de vitamina A era elevada [3]. Otro caso fue el de una niña de 11 años que presentó cefalea y visión borrosa con desviación del ojo izquierdo ocho meses después de empezar el tratamiento. El

papiledema y la medición de la presión con una punción lumbar confirmaron la presencia de hipertensión intracraneal, y se observó hipervitaminosis A. Se continuó el tratamiento con caftores. Después de tratar la hipertensión intracraneal e interrumpir los suplementos de vitamina A, las alteraciones visuales se resolvieron con lentitud. La hipertensión intracraneal no reapareció después de suspender los diuréticos [4].

Se sugiere que el mecanismo tras la aparición de la hipertensión intracraneal es la hipervitaminosis A. La fibrosis quística provoca esteatorrea con reducción de la absorción intestinal de vitaminas liposolubles. Por lo tanto, se proporciona suplementos vitamínicos a los pacientes, sobre todo con vitamina A. El tratamiento con caftores mejora la absorción de la vitamina A, lo que provoca un aumento de los niveles plasmáticos de esta vitamina. Además de la hipervitaminosis, no se puede descartar que los caftores produzcan un efecto directo, aunque, a comienzos de 2024, no se conocía ningún mecanismo que pudiera explicar tal efecto [1-5].

En la práctica, si un paciente tratado con caftores presenta cefalea, es importante considerar que puede tratarse de hipertensión intracraneal y de un exceso de vitamina A. Se deberían realizar mediciones constantes de las concentraciones plasmáticas de vitamina A, aunque no se ha establecido una frecuencia óptima para el monitoreo.

Referencias

1. Prescrire Editorial Staff “Ivacaftor + tezacaftor + elexacaftor (Kaftrio®) in cystic fibrosis with at least one delta F508 mutation from 6 years of age” *Prescrire Int* 2023; 32 (249): 151-152.
2. Southern KW et al. “Raised intracranial pressure in three children with cystic fibrosis receiving elexacaftor-tezacaftor ivacaftor modulator therapy” *Am J Respir Crit Care Med* 2023; 208 (1): 103-105.
3. Miller MJ and Foroozan R “Papilledema and hypervitaminosis A after elexacaftor / tezacaftor / ivacaftor for cystic fibrosis” *Can J Ophthalmol* 2022; 57 (1): 5 (online).
4. Wisniewski BL et al. “Hypervitaminosis A with fulminant secondary intracranial hypertension following personalized medicine-based Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor initiation in a preadolescent with cystic fibrosis” *J Cyst Fibros* 2022; 21 (online): 4 pages.
5. Schembri L et al. “Impact of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor on fat soluble vitamin levels in children with cystic fibrosis” *J Cyst Fibros* 2023 (online): 4 pages.

Caftores: depresión, ansiedad, suicidio (*Caftors: depression, anxiety, suicide*)

Prescrire International 2024; 33 (262): 218

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2024; 27(4)

Existe una combinación de tres moduladores de CFTR (o “caftores”), *ivacaftor*, *tezacaftor* y *elexacaftor*, que se comercializa bajo la marca Kaftrio. Se usa para tratar la fibrosis quística, un trastorno genético provocado por las mutaciones en el gen CFTR. Se ha demostrado que esta terapia triple es eficaz a corto plazo, sobre todo para los síntomas respiratorios, en los casos de fibrosis quística con al menos una mutación F508del en el gen CFTR [1].

En 2023, un equipo de EE UU publicó los resultados de la revisión de los registros médicos de 148 adultos con fibrosis quística tratados con *ivacaftor* + *tezacaftor* + *elexacaftor*. Tras un promedio de aproximadamente dos años de tratamiento (de 5 a

43 meses), 31 pacientes habían participado en al menos una consulta médica por trastornos neuropsiquiátricos. En 16 de estos pacientes, la aparición o el empeoramiento de tales trastornos se atribuyó a la combinación de *ivacaftor* + *tezacaftor* + *elexacaftor* [2].

Los trastornos fueron los siguientes: deterioro cognitivo (10 pacientes), como dificultad para expresar ciertas palabras, niebla mental, alteración de la memoria o problemas de atención/concentración; ansiedad (6 pacientes), incluyendo 2 con síntomas de pánico; depresión (6 pacientes); pensamientos suicidas (3 pacientes); síntomas hipomaníacos (3 pacientes); alteraciones del sueño, incluyendo pesadillas (4 pacientes); fatiga

(3 pacientes); así como preocupación sobre la imagen corporal con bulimia (2 pacientes), culpa del sobreviviente (2 pacientes), estrés por los cambios en la vida relacionados con la mejoría de la función pulmonar (2 pacientes), y disminución de la libido [2].

Quince pacientes recibieron psicotrópicos. Nueve redujeron la dosis de la combinación de caftores, uno cambió el momento del día en que la tomaba, y cuatro dejaron de tomarla (dos temporalmente y dos permanentemente) [2].

En 2022, otro equipo publicó un análisis de los registros médicos de 100 pacientes tratados con caftores, que mostró que 22 pacientes habían aumentado la dosis de los psicotrópicos que tomaban, habían añadido uno nuevo o habían cambiado el tratamiento psicotrópico. Veintitrés pacientes notificaron alteraciones del sueño nuevas. Dos pacientes abandonaron el tratamiento con caftores debido a insomnio, depresión o ansiedad [3].

No se ha establecido el mecanismo que subyace estos trastornos. Sin embargo, los caftores son lipofílicos y penetran fácilmente en

el sistema nervioso central, donde también se encuentran los receptores de CFTR. Además, *in vitro*, se ha mostrado que los caftores se unen al subtipo 5HT_{2C} de los receptores de serotonina [2,4].

En la práctica, es importante informar a los pacientes que los efectos adversos de los caftores pueden incluir alteraciones del estado de ánimo u otros trastornos de la salud mental.

Referencias

1. Prescrire Editorial Staff “Ivacaftor + tezacaftor + elexacaftor (Kaftrio®) in cystic fibrosis with at least one delta F508 mutation from 6 years of age” *Prescrire Int* 2023; 32 (249): 151-152.
2. Baroud E et al. “Management of neuropsychiatric symptoms in adults treated with elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor” *Pediatr Pulmonol* 2023; 58: 1920-1930 + Suppl.: 2 pages.
3. Zhang L et al. “Impact of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor on depression and anxiety in cystic fibrosis” *Ther Adv Respir Dis* 2022; 16: 10 pages.
4. Heo S et al. “Mental status changes during elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor therapy” *J Cyst Fibros* 2022; 21: 339-343.

Ceftriaxona por vía subcutánea: necrosis cutánea grave (Ceftriaxone by the subcutaneous route: severe skin necrosis) *Prescrire International* 2024; 33 (261): 190

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2024; 27(4)

Tags: necrosis cutánea grave por inyección subcutánea de ceftriaxona

- En Francia, entre 1985 y 2022 se notificaron 18 casos de necrosis cutánea grave atribuidos a la inyección subcutánea de ceftriaxona. En tres casos, los pacientes necesitaron tratamiento quirúrgico por la necrosis.

La *ceftriaxona* es un antibiótico de cefalosporina de “tercera generación” que se utiliza en forma inyectable [1,2]. En 2014, en la UE, el uso de productos que contienen *ceftriaxona* se restringió a las vías intravenosa o intramuscular. La vía subcutánea dejó de estar autorizada por falta de evaluación en humanos. Sin embargo, en 2019, en Francia, la Agencia francesa de Productos para la Salud (ANSM) consideró que “*en algunas situaciones, el médico puede determinar que la administración subcutánea de ceftriaxona es indispensable (...) siempre que el paciente o su familia estén informados*” [1,3-5].

Un centro regional de farmacovigilancia francés realizó un estudio en el que examinó 18 informes de necrosis cutánea atribuida a la *ceftriaxona* inyectada por vía subcutánea, registrados en la base de datos de farmacovigilancia francesa entre 1985 y julio de 2022 [6].

Se analizaron 18 casos de necrosis cutánea. La media de la edad de los pacientes fue de 78,7 años, y aproximadamente tres cuartas partes eran mujeres [6]. La *ceftriaxona* se usó para tratar infecciones pulmonares, gastrointestinales y urinarias, o sepsis. En 16 pacientes, la *ceftriaxona* fue el único medicamento sospechoso. En dos pacientes, la *ceftriaxona* se combinó con otro medicamento: un aminoglucósido o *lidocaína*. La dosis diaria fue de 1g en el 44% de los pacientes y de 2g en el 33%, es decir, cumplieron con la dosis recomendada en el resumen de las

características del producto francés (RCP) del Rocephin para uso intravenoso o intramuscular. La mayoría de los informes no especificaron el disolvente utilizado para la dilución. En el envase de algunos productos que contienen *ceftriaxona* para administración intramuscular se suministra un disolvente, y a menudo contiene lidocaína porque la inyección intramuscular es dolorosa [7].

Dependiendo del caso, la necrosis se asoció con eritema, formación de ampollas o hematomas, u otras reacciones locales. Todos los casos fueron graves, y seis pacientes tuvieron que ser hospitalizados o se prolongó la hospitalización. Tres pacientes se sometieron a una cirugía [6].

La mediana del intervalo hasta la aparición de la necrosis cutánea fue de 4 días después del inicio de la exposición (desde el día de la inyección hasta 16 días después). En siete pacientes, la necrosis cutánea apareció el día de la primera inyección o al día siguiente [6].

El RCP francés de Rocephin no advierte sobre los riesgos de la inyección subcutánea [7]. El mecanismo subyacente a la aparición de la necrosis sigue siendo desconocido. Los autores no especificaron el número de casos de necrosis registrados después de 2014 (fecha a partir de la cual la vía subcutánea dejó de estar autorizada en la UE) o después de 2019 (cuando la ANSM planteó la posibilidad de utilizar la vía subcutánea en determinadas situaciones).

En la práctica. La vía subcutánea: sólo en casos raros. Estas observaciones recuerdan que la *ceftriaxona* por vía subcutánea expone a los pacientes al riesgo de necrosis cutánea, además de los efectos adversos comunes a las otras vías de administración. Estos casos de necrosis suelen ser lo suficientemente graves

como para requerir tratamiento quirúrgico. Son muy raras las situaciones clínicas que requieren tratamiento con antibióticos en las que la inyección subcutánea es la única vía factible y en las que la *ceftriaxona* es la mejor opción.

Referencias seleccionadas de la búsqueda bibliográfica de Prescrire

1. Prescrire Rédaction “Ceftriaxone par voie sous-cutanée: une pratique incertaine très peu évaluée” Rev Prescrire 2020; 40 (436): 107.
2. Prescrire Rédaction “Céfalosporines” Interactions Médicamenteuses Prescrire 2024.
3. Janosch L et al. “Enquête de pratique sur l’utilisation de la voie sous-cutanée pour administrer des antibiotiques en médecine ambulatoire” Infect Dis Now 2021; 51 (5) Suppl.: S50-S51.

4. Forestier E et al. “Subcutaneously administered antibiotics: a national survey of current practice from the French Infectious Diseases (SPILF) and Geriatric Medicine (SFGG) society networks” Clin Microbiol Infect 2015; 21 (4): 370-373.
5. ANSM “Lettre aux professionnels de santé – Mise à jour de la lettre envoyée le 22 octobre 2019. Ceftriaxone (Rocéphine® et génériques). Rappel sur les voies d’administration” November 2019. Published online at www.ansm.sante.fr 14 April 2021: 2 pages.
6. Pecquet PE et al. “Skin necrosis after subcutaneously administered ceftriaxone: Cases notified to the French national pharmacovigilance database” Poster PS-011 Fundam Clin Pharmacol 2023; 37 (suppl.1): 97 + poster + abstract PS-011: full version 1 page.
7. ANSM “RCP-Rocéphine 1 g/10 ml, poudre et solvant pour solution injectable (IM)” 10 November 2023 + “RCP-Rocéphine 1 g/3,5 ml, poudre et solvant pour solution injectable (IM)” 10 November 2023 + “RCP-Ceftriaxone Viatrix” 16 February 2022.

Recapite sobre la clindamicina y la seguridad del paciente dental

Therapeutics Letter 2024; 148

<https://www.ti.ubc.ca/es/2024/04/10/148-recapite-sobre-la-clindamicina-y-la-seguridad-del-paciente-dental/>

(de libre acceso en español)

Resumen en Lenguaje Sencillo

¿Es la clindamicina un buen antibiótico para las infecciones dentales?

Antecedentes: Los dentistas a veces recetan el antibiótico *clindamicina* en British Columbia para las infecciones dentales, a pesar de que puede causar daños graves. En ocasiones, incluso se administra para prevenir infecciones antes de realizar un trabajo dental. Este número de *Therapeutics Letter* hace hincapié en la seguridad del paciente a la hora de elegir el mejor antibiótico para el cuidado dental.

¿Por qué la clindamicina no suele ser el mejor fármaco para las infecciones dentales?

La mayoría de las infecciones dentales provienen de bacterias de la boca. La *clindamicina* no es mejor que otros antibióticos para tratar estas infecciones dentales y puede causar más daños. Algunos estudios recientes muestran que otros antibióticos son igual de eficaces para curar infecciones dentales.

¿Cuáles son los riesgos de usar clindamicina?

La clindamicina puede causar diarrea, inflamación del estómago y otros problemas. El riesgo más grave es desarrollar colitis por *Clostridioides difficile*. Se trata de una infección grave del colon. Los estudios han encontrado que es mucho más probable que la clindamicina cause esta infección en comparación con otros antibióticos. Incluso, una sola dosis puede provocar reacciones graves amenazantes para la vida.

¿Qué pasa con los pacientes que dicen ser alérgicos a la penicilina?

Muchos pacientes creen, o les dijeron cuando eran niños, que son alérgicos a la penicilina. Muchos estudios han demostrado que es posible que no sean realmente alérgicos o que hayan superado la alergia. Los dentistas deben preguntar sobre las alergias y valorar la posibilidad de usar cefuroxima, que es segura para la mayoría de las personas con alergia a la penicilina.

Los antibióticos se utilizan en exceso en odontología

Los estudios muestran que se puede recetar antibióticos antes de los procedimientos dentales para tratar de evitar una infección. Las guías de práctica clínica recomiendan no utilizar antibióticos para este fin. También se ha cuestionado si los antibióticos son realmente necesarios para prevenir infecciones antes de la manipulación dental en pacientes con enfermedades cardíacas.

Elegir el antibiótico adecuado

El programa [Bugs & Drugs](https://www.bugsanddrugs.org) <https://www.bugsanddrugs.org> actualiza los consejos para el uso de antibióticos en el cuidado dental. Los dentistas deben evitar el uso de clindamicina como primera opción para las infecciones dentales. Se deben emplear alternativas más seguras, como la cefuroxima, especialmente en pacientes con alergia a la penicilina.

Conclusión

Para proteger a los pacientes de posibles daños, la clindamicina para las infecciones dentales no es una buena opción. Se deben utilizar otros antibióticos, y sólo cuando sea necesario. Para obtener más información, visite la página web de [Bugs & Drugs](https://www.bugsanddrugs.org).

Resumen

Antecedentes: Los dentistas de British Columbia recetan con frecuencia clindamicina para infecciones dentales a pesar de su importante propensión a causar daños, particularmente colitis por *Clostridioides difficile*. La clindamicina representa el 12% de las prescripciones de antibióticos de los dentistas de British Columbia, en comparación con el 5% en Australia y apenas el 0,5% en el Reino Unido. Estas disparidades no pueden explicarse únicamente por diferencias en la salud dental.

Objetivos: Este número de *Therapeutics Letter* destaca los riesgos asociados al uso de clindamicina en la práctica dental, ofrece orientación sobre el uso de antibióticos en infecciones dentales y recomienda alternativas para pacientes con alergia documentada a la penicilina.

Recomendaciones: Se desaconseja a los dentistas el uso de clindamicina para la profilaxis o el tratamiento inicial de

infecciones dentales debido a su alto riesgo de causar colitis por *Clostridioides difficile*, mayor mortalidad en comparación con la amoxicilina y su potencial de reacciones adversas graves. Dada la alta prevalencia de alergias a la penicilina notificadas, se anima a los dentistas a considerar el uso de cefuroxima como una alternativa segura para la mayoría de los pacientes. El

programa Bugs & Drugs ofrece información actualizada para la profilaxis dental preoperatoria y el tratamiento de infecciones activas, alineada con la orientación de la Asociación Dental Estadounidense (*American Dental Association [ADA]*) y otros organismos autorizados.

Corticosteroides inhalados para el EPOC: infecciones pulmonares

(*Inhaled corticosteroids in COPD: lung infections*)

Prescrire International 2024; 33 (261): 192

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2024; 27(4)

Tags: pacientes expuestos a las dosis más altas de un corticoesteroide inhalado tuvieron un riesgo hasta tres veces mayor de padecer una infección sintomática por *Moraxella catarrhalis* que los pacientes no expuestos, corticoesteroide inhalado reduce el riesgo de hospitalizaciones relacionadas con la exacerbación del EPOC

En 2023, un estudio que usó las bases de datos danesas de servicios médicos investigó el riesgo de infección pulmonar por *Moraxella catarrhalis* en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) tratados con un corticoesteroide inhalado [1].

La bacteria *M. catarrhalis* es una de las que con mayor frecuencia produce infecciones que provocan una exacerbación del EPOC [1,2]. En este estudio, se consideró que los pacientes tenían una infección sintomática por *M. catarrhalis* si habían sido hospitalizados o se les había prescrito antibióticos durante el período de 7 días antes a 14 días después de que un cultivo de las vías respiratorias bajas fuera positivo para *M. catarrhalis* [1].

La exposición a corticosteroides se expresó en dosis equivalentes de *budesónida*. La exposición baja se definió como una dosis equivalente de budesónida menor a 328 microgramos por día; la exposición moderada como una dosis de entre 328 microgramos y 821 microgramos por día; y la exposición alta, como una dosis mayor a 821 microgramos por día [1].

Se incluyó a 18.867 pacientes con EPOC, de los cuales 521 tuvieron un cultivo positivo para *M. catarrhalis* durante la media del período de seguimiento de 332 días. 455 pacientes

presentaron una infección sintomática tal como se ha definido previamente; de ellos, 309 fueron hospitalizados y 258 recibieron una prescripción para un antibiótico [1].

Después de ajustar por varios factores de riesgo, los pacientes expuestos a las dosis más altas de un corticoesteroide inhalado tuvieron un riesgo hasta tres veces mayor de padecer una infección sintomática por *M. catarrhalis* que los pacientes no expuestos (razón de riesgos [HR] 2,8; intervalo de confianza del 95% [IC95] 2,1-3,8; diferencia estadísticamente significativa). Incluso las dosis bajas se asociaron a un aumento del riesgo (HR 1,6; IC95 1,2-2,3) [1]. El riesgo pareció ser dependiente de la dosis.

En la práctica, este estudio nos recuerda que los corticosteroides, incluso los inhalados, son inmunosupresores que conllevan un riesgo de infección. Un corticoesteroide inhalado reduce el riesgo de hospitalizaciones relacionadas con la exacerbación del EPOC, pero dado el aumento del riesgo de infección, se debería usar solo para tratar los síntomas persistentes y en la dosis mínima eficaz.

Referencias

1. Johnsen RH et al. "Inhaled corticosteroids and risk of lower respiratory tract infection with *Moraxella catarrhalis* in patients with chronic obstructive pulmonary disease" *BMJ Open Respir Res* 2023; 10: e001726, 8 pages.
2. Prescrire Rédaction "Bronchopneumopathie chronique obstructive" *Premiers Choix Prescrire*, updated November 2022: 9 pages.

Minimizando los corticoides inhalados para EPOC

Therapeutics Initiative, diciembre 2023

<https://www.ti.ubc.ca/es/2023/12/21/145-minimizando-los-corticoides-inhalados-para-epoc/> (de libre acceso en español)

Resumen en términos sencillos

¿Qué es la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC)?

La EPOC puede convertirse en una enfermedad pulmonar grave que dificulta la respiración. Las vías respiratorias de los pulmones se inflaman y estrechan, lo que dificulta el paso del aire hacia adentro y afuera del pulmón.

¿Cuál es la causa de la EPOC?

La causa principal es el tabaco. Respirar aire contaminado o sustancias químicas también puede resultar dañino.

¿Cómo podemos ayudar a las personas con EPOC?

Existen medicamentos que pueden ayudar en la EPOC. Sin embargo, a largo plazo no suponen una ayuda si se sigue fumando. Los medicamentos pueden contribuir a la mejora de los síntomas, de modo que las personas puedan estar más activas y saludables.

¿Qué sabemos acerca de los corticoides inhalados (CIs)?

Debido a que los inhaladores mejoraban la respiración en el asma, se pensó que los CIs podrían ser útiles para la EPOC. Algunos estudios posteriores demostraron que los CIs tampoco mejoraban los síntomas o la calidad de vida. Tampoco aumentaban la esperanza de vida. Por otro lado, los CIs pueden

tener efectos secundarios graves, como neumonía y debilitamiento de los huesos, que aumenta el riesgo de fracturas. Aunque los CIs pueden mejorar los síntomas del asma, la EPOC es una enfermedad diferente y no son de utilidad.

¿Quién debería utilizar CIs?

Ahora se recomienda que los médicos receten CIs sólo en los casos más graves de EPOC. En la mayoría de las ocasiones, se utilizan diferentes medicamentos que ensanchan las vías respiratorias y ayudan a respirar (broncodilatadores).

¿Existen riesgos al usar CIs?

Sí. Incluso el uso a corto plazo de CIs puede aumentar el riesgo de neumonía y fracturas por debilitamiento de los huesos.

¿Qué deberían hacer los médicos??

Para los casos más leves de EPOC, los pacientes deben comenzar a utilizar solo broncodilatadores. Para casos avanzados, con dificultad para respirar grave o si ha tenido infecciones y hospitalizaciones por EPOC, entonces podrían añadirse los CIs. En el caso de personas con enfermedad más leve a quienes se les recetaron CIs en el pasado, los médicos deberían proponerles la suspensión gradual los CIs.

Conclusiones:

Para la mayoría de las personas con EPOC, los estudios muestran que los daños asociados al uso de CIs superan los beneficios.

Resumen

Antecedentes: el número de TL 145 aborda la evidencia de los corticoides inhalados (CIs) en el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Esta enfermedad se caracteriza por la inflamación de las vías respiratorias y obstrucción irreversible del flujo aéreo que condiciona la aparición de síntomas respiratorios importantes y una reducción de la calidad de vida. El tabaquismo es la causa principal. Dejar

de fumar mejora los síntomas y retrasa la progresión de la enfermedad. El tratamiento con medicamentos tiene como objetivo aliviar los síntomas, mejorar capacidad funcional y prevenir las exacerbaciones, pero no ha demostrado reducir la mortalidad o mejorar la calidad de vida en ensayos aleatorizados.

Resultados: los CIs han demostrado que aportan un beneficio limitado en la mejora de los síntomas de la EPOC y las exacerbaciones, pero aumentan el riesgo de reacciones graves. Las guías de práctica clínica recomiendan limitar el uso de CIs a casos de EPOC grave y solo si se producen exacerbaciones frecuentes. Algunos estudios muestran que la retirada de CIs se puede realizar de forma segura en pacientes con EPOC estable con exacerbaciones poco frecuentes, especialmente en casos con recuentos de eosinófilos más bajos. Las directrices provinciales, nacionales e internacionales recomiendan limitar la prescripción CIs a pacientes en estadios graves de EPOC. El uso prolongado de puede provocar efectos secundarios graves como neumonía y fracturas.

Conclusiones: el tratamiento inicial de la EPOC debe basarse en broncodilatadores de acción corta, no en CIs. Se recomienda la utilización de broncodilatadores de acción prolongada antes de considerar los CIs, debido a sus beneficios potenciales y limitado riesgo de producir daños graves. En el caso de síntomas persistentes, se recomienda el uso de agonistas muscarínicos de acción prolongada o beta agonistas de acción prolongada, reservando la adición de CIs exclusivamente para los pacientes con exacerbaciones de repetición. Se puede plantear la de prescripción de CIs en casos clínicamente estables, particularmente si las exacerbaciones son poco frecuentes. Se recomienda la suspensión gradual de CIs a lo largo de varios meses en pacientes con recuentos bajos de eosinófilos. En general, el riesgo de sufrir daños graves asociados al uso de CIs para la EPOC es mayor que el de obtener beneficios, de por sí limitados.

Inyección de corticotropina de depósito (Acthar Gel) para enfermedades autoinmunes e inflamatorias: Uso Limitado

(Repository Corticotropin Injection (ACTHAR GEL) for Autoimmune and Inflammatory Diseases: Limited Use)

Worst Pills, Best Pills. Agosto de 2024

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2024; 27(4)*

Tags: precio corticotropina, eficacia y la seguridad corticotropina, ensayos aleatorizados controlados revelaron que la corticotropina no era superior a los corticosteroides para tratar las recaídas de la esclerosis múltiple o los espasmos infantiles

Aprobada por primera vez por la FDA en 1952, la inyección de *corticotropina* de depósito (Acth, Acthar Gel, Gel de Cortrofina Purificada) es un medicamento caro y de acción prolongada para el tratamiento de más de una docena de enfermedades autoinmunes e inflamatorias, como las exacerbaciones de la esclerosis múltiple en adultos. Sin embargo, pocos ensayos clínicos aleatorizados controlados respaldan el beneficio clínico de la *corticotropina* de depósito (de aquí en adelante denominada corticotropina) para la mayoría de las indicaciones que ha aprobado la FDA. La *corticotropina* no suele dar mejores resultados que los glucocorticoides, como la *prednisona* (Rayos y genéricos) y la *prednisolona* (Omnipred, Orapred ODT, Padiapred, Pred Forte, Pred Mild, Prelone y genéricos), para la mayoría de las mismas indicaciones. No obstante, los médicos

prescriben con frecuencia la *corticotropina*, la cual se promociona en gran medida. Entre agosto de 2013 y diciembre de 2022, Acthar Gel ocupó el puesto 14 entre los 25 principales medicamentos que estaban relacionados con pagos de la industria a médicos estadounidenses, con una suma total en pagos superior a US\$50 millones [1].

El Grupo de Investigación en Salud de Public Citizen ha clasificado a la corticotropina como medicamento de Uso Limitado; no se debería recetar salvo en contadas ocasiones.

La *corticotropina* se administra bajo la piel (vía subcutánea) o en el músculo (vía intramuscular). Está disponible en viales multidosis y en dispositivos autoinyectores precargados de dosis única para inyecciones subcutáneas.

Las enfermedades para las que se ha autorizado el tratamiento con corticotropina son las que afectan el cerebro (por ejemplo, espasmos infantiles —una forma de epilepsia— en lactantes y

niños menores de dos años), el cerebro y el sistema nervioso (esclerosis múltiple), las articulaciones y el tejido conjuntivo (artritis reumatoide y lupus eritematoso sistémico), la piel (eritema multiforme), los ojos (iritis y uveítis), los pulmones (sarcoidosis) y los riñones (estado edematoso) [2].

La *corticotropina* es una mezcla de análogos de la hormona adrenocorticotrópica o moléculas más pequeñas, extraídas de las glándulas pituitarias porcinas [3]. Esta mezcla se formula con gelatina para crear una sustancia viscosa inyectable que se libera del músculo o la piel durante un período prolongado. Aunque su mecanismo de acción no se comprende del todo, se cree que la *corticotropina* hace que las glándulas suprarrenales secreten más cortisol, la hormona del estrés, y otros esteroides naturales [4], y que además disminuye la proliferación y la actividad de varias células (células B, células T y macrófagos) implicadas en la respuesta inmunitaria.

Historia de la regulación e indicaciones

La primera aprobación de la *corticotropina* en 1952 para muchas indicaciones precedió a las enmiendas de la Ley Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos de 1962; no había normas de eficacia para estas primeras indicaciones. En la década de 1970, la información para la prescripción de *corticotropina* incluía 52 indicaciones [5]. En 1979, la FDA aprobó la *corticotropina* para las exacerbaciones de la esclerosis múltiple en adultos.

En la década de 1980, el medicamento fue sustituido en gran medida por tratamientos con glucocorticoides (especialmente *prednisona*) para muchas enfermedades. En la década de 1990, se produjo una escasez de *corticotropina*, en parte debido a problemas de purificación, y Aventis vendió los derechos del medicamento a Questcor. En 2010, Questcor obtuvo la aprobación de la FDA para la *corticotropina* como tratamiento para los espasmos infantiles, y la empresa aceptó eliminar 33 de las 52 indicaciones de la etiqueta.

En 2014, Mallinckrodt Pharmaceuticals compró los derechos de la *corticotropina* a Questcor y entonces "se centró en modernizar la fabricación [del fármaco] y ... seguir [evaluando] su seguridad y eficacia".

En 2021 se modificó la información para la prescripción del medicamento para diferenciar el perfil de reacciones adversas de la *corticotropina* del de los glucocorticoides. En la actualidad, las reacciones adversas que suelen notificarse para Acthar Gel, según la información para la prescripción, incluyen "reacción en la zona de inyección, estados asténicos (debilidad) —que incluyen fatiga, malestar general, astenia y letargo—, retención de líquidos —que incluye hinchazón periférica, insomnio, cefalea y aumento(s) de la glucosa en sangre—". En al menos el 5% de los lactantes tratados con el medicamento se producen infecciones, convulsiones, hipertensión arterial, irritabilidad y pirexia (fiebre)..

Ensayos clínicos aleatorizados controlados de la *corticotropina*†

Primer autor	Año*	n**	Indicación	Elemento de comparación	Cegamiento	Resultado***	
Hrachovy	1983	24	espasmos infantiles	glucocorticoide	doble	sin diferencias	
Baram	1996	29			simple	positivo	
Miller	1967	350	esclerosis múltiple	placebo	simple	sin diferencias	
Rose	1970	197			doble	positivo	
Barnes	1985	25		glucocorticoide	simple	negativo	
Milanese	1989	30		glucocorticoides	doble	negativo	
Thompson	1989	61		glucocorticoide	doble	sin diferencias	
Berkovich	2017	23			simple	positivo	
Fleischmann	2020	154		artritis reumatoide	placebo	doble	positivo
Wordsworth	1984	21		espondilitis anquilosante		doble	sin diferencias
Furie	2017	38	lupus eritematoso sistémico		doble	positivo	

†Ensayos clínicos que se analizaron en el artículo de revisión publicado en 2022 en la revista *JAMA Internal Medicine*

*Año de publicación

**Número de pacientes estudiados

***Positivo significa que la *corticotropina* fue superior; negativo significa que el elemento de comparación fue superior.

Incremento del precio, pagos a los médicos

El precio del vial de 400 unidades (de cinco a diez dosis) de *corticotropina* se ha disparado en los últimos años. En 2001 era de US\$36; en 2021 era de US\$39.864, un aumento de más de 1.000 veces [6].

En 2017, un estudio publicado en la revista médica, *JAMA*

Internal Medicine, revisó el gasto de la Parte D de Medicare en *corticotropina*, efectuado entre 2011 y 2015. Durante este período de cinco años, el costo anual para los beneficiarios de Medicare aumentó de US\$57.980 a US\$162.371, y el número de beneficiarios de Medicare a los que se les recetó *corticotropina* aumentó de 853 a 3.014 [7]. Cabe destacar que 203 reumatólogos, neurólogos y nefrólogos representaron el 42% de

todo el gasto de Medicare en el medicamento. Según el informe, estos prescriptores frecuentes solo representaban entre el 0,4% y el 2,1% de todos los médicos especialistas.

En 2018, un estudio de seguimiento en JAMA Network Open reveló que entre 235 nefrólogos, neurólogos y reumatólogos que escribieron al menos 10 recetas de *corticotropina* en 2015, 207 (88%) de ellos recibieron al menos un pago relacionado con la corticotropina por parte de Mallinckrodt; más del 20% de estos prescriptores frecuentes recibieron pagos superiores a US\$10.000 [8]. Los investigadores encontraron que cada US\$10.000 en pagos se asoció con un aumento del 79% (aproximadamente US\$53,000) en el gasto de Medicare en corticotropina. Los pagos se destinaron a comidas, material educativo y honorarios por conferencias y consultorías. El estudio concluyó: "Los conflictos de intereses financieros pueden estar promoviendo el uso de corticotropina en el programa Medicare".

Datos comparativos sobre la eficacia y la seguridad

En 2022, un artículo de revisión publicado en JAMA Internal Medicine determinó las evidencias clínicas que respaldaban el uso de la *corticotropina* para las indicaciones que la FDA había aprobado. En el cuadro siguiente se resumen los ensayos clínicos aleatorizados utilizados para evaluar la seguridad y eficacia del medicamento [9]. Solo se incluyen ensayos simples ciegos (el paciente está cegado) o dobles ciegos (el paciente y el médico están cegados) con un grupo de tratamiento con glucocorticoides o placebo

Los investigadores descubrieron que la mayoría de los ensayos eran antiguos, de tamaño reducido, a menudo no cegados en cuanto al conocimiento de la asignación de grupos por parte del investigador, y que normalmente mostraban que la *corticotropina* no era más eficaz que los glucocorticoides; en el estudio más amplio, no era mejor que el placebo. Específicamente, la mayoría de los ensayos aleatorizados controlados revelaron que la *corticotropina* "no era superior a los corticosteroides para tratar las recaídas de la esclerosis múltiple o los espasmos infantiles" [10].

Basándose en la opinión de expertos, la base de datos médica, UpToDate, describe a la *corticotropina* como una opción de primera línea para los espasmos infantiles, pero como una opción secundaria para otras indicaciones, debido a la escasa evidencia de su eficacia [11]. UpToDate también advierte a los médicos que aconsejen a los pacientes que reduzcan gradualmente su dosis máxima de corticotropina, para evitar la insuficiencia suprarrenal (los síntomas incluyen fatiga, náuseas, mareos, pérdida de peso, deshidratación y dolores musculares) [12], y que sean conscientes de las numerosas interacciones con otros medicamentos. Por ejemplo, la corticotropina puede debilitar la seguridad y eficacia de muchas vacunas de uso frecuente.

Qué hacer

Si su médico le receta *corticotropina* en lugar de un glucocorticoide, pregunte si este fármaco es mejor opción que otra de las muchas alternativas menos caras y normalmente igual de eficaces. Considere la posibilidad de preguntar con discreción a su médico si tiene algún conflicto de intereses económico relacionado con la *corticotropina*. La base de datos Open Payments (<https://openpaymentsdata.cms.gov/>), gestionada por los Centros de Servicios de Medicare y Medicaid, ofrece información sobre las relaciones financieras que los médicos y otros profesionales de la salud mantienen con empresas de productos farmacéuticos y dispositivos médicos.

Referencias

- Sayed A, Ross JS, Mandrolia J, et al. Industry payments to US physicians by specialty and product type. *JAMA*. 2024;331(15):1325-1327.
- Mallinckrodt. Label: repository corticotropin injection (ACHTAR GEL). February 2024. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/008372s074lbl.pdf. Accessed May 30, 2024.
- Kaplan J, Askanase A, Chu D, et al. Acthar® Gel treatment for patients with autoimmune and inflammatory diseases: an historical perspective and characterization of clinical evidence. *Clin Drug Investig*. 2023;43(10):739-761.
- Tran KA, Harrod C, Bourdette DN, et al. Characterization of the clinical evidence supporting repository corticotropin injection for FDA-approved indications: a scoping review. *JAMA Intern Med*. 2022;182(2):206-217.
- Kaplan J, Askanase A, Chu D, et al. Acthar® Gel treatment for patients with autoimmune and inflammatory diseases: an historical perspective and characterization of clinical evidence. *Clin Drug Investig*. 2023;43(10):739-761.
- Tran KA, Harrod C, Bourdette DN, et al. Characterization of the clinical evidence supporting repository corticotropin injection for FDA-approved indications: a scoping review. *JAMA Intern Med*. 2022;182(2):206-217.
- Hartung DM, Johnston K, Van Leuven S, et al. Trends and characteristics of US Medicare Spending on Repository Corticotropin. *JAMA Intern Med*. 2017;177(11):1680-1682.
- Hartung DM, Johnston K, Cohen DM, et al. Industry payments to physician specialists who prescribe repository corticotropin. *JAMA Netw Open*. 2018;1(2):e180482.
- Tran KA, Harrod C, Bourdette DN, et al. Characterization of the clinical evidence supporting repository corticotropin injection for FDA-approved indications: a scoping review. *JAMA Intern Med*. 2022;182(2):206-217.
- Ibid*.
- Corticotropin injection gel: drug information. *UpToDate*. May 2024.
- Johns Hopkins Medicine. Adrenal Insufficiency (Addison's Disease). Undated. <https://www.hopkinsmedicine.org/health/conditions-and-diseases/underactive-adrenal-glands--addisons-disease>. Accessed May 30, 2024.

Daprodustat (Jesduvrog): el primer fármaco oral contra la anemia causada por la insuficiencia renal crónica (Daprodustat [JESDUVROQ]: the First Oral Drug for Anemia Due to Chronic Kidney Disease)

Worst Pills, Best Pills. Octubre de 2024

<https://www.worstpills.org/newsletters/view/1621>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2024; 27(4)

Tags: daprodustat no ofrece ventajas considerables en comparación con los eventos adversos graves

Alrededor del 15% de los adultos en EE UU padecen enfermedad renal crónica [1]. Los pacientes en las últimas fases de esta enfermedad necesitan un trasplante de riñón o dependen de la diálisis para sobrevivir [2].

Las personas en diálisis a menudo no pueden producir suficiente cantidad de la hormona eritropoyetina, la cual es segregada por los riñones y promueve la producción de glóbulos rojos. Por este motivo, la anemia (un número insuficiente de glóbulos rojos) es una comorbilidad frecuente de la diálisis [3]. Es posible que los pacientes con anemia necesiten tratamiento o transfusiones de sangre para aumentar su recuento de glóbulos rojos, y que su calidad de vida se vea reducida. Las personas con anemia también corren un mayor riesgo de desarrollar cardiopatías y padecer síntomas como fatiga, debilidad, dificultad para respirar, dolores corporales y latidos cardíacos rápidos e irregulares [4].

Además de las transfusiones y los suplementos de hierro, el tratamiento de la anemia grave causada por la enfermedad renal crónica puede incluir versiones sintéticas de la hormona eritropoyetina, denominadas agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEE), que se administran por vía intravenosa o subcutánea [5]. Los AEE, como la *epoetina alfa* (Epogen, Procrit) y biosimilar [Retacrit]), la *darbepoetina alfa* (Aranesp) y la *metoxipolietilenglicol-epoetina beta* (Mircera), están disponibles para el tratamiento de la anemia desde hace más de 30 años.

Sin embargo, estos fármacos se asocian con efectos adversos graves. Los AEE llevan una advertencia de caja negra (la advertencia más destacada de la FDA), que incluye el aumento de mortalidad, derrame cerebral, infarto de miocardio (ataques cardíacos), coágulos sanguíneos y progresión o recurrencia de tumores [6]. Es importante destacar que la advertencia afirma que "ningún ensayo ha identificado un nivel objetivo de hemoglobina, dosis... o estrategia de dosificación que no aumente estos riesgos". Además, si se fijan como objetivo niveles de hemoglobina superiores a los que bastan para reducir la necesidad de transfusiones de sangre, puede aumentar aún más el riesgo de muerte y de eventos trombóticos.

En febrero de 2023, la FDA aprobó el *daprodustat* (Jesduvrog), el primer fármaco aprobado de una nueva clase de medicamentos denominados inhibidores de la prolin hidroxilasa del factor inducible por hipoxia [7]. El *daprodustat* estimula la producción de eritropoyetina y otras proteínas que promueven la multiplicación de glóbulos rojos. *Daprodustat* es el primer tratamiento oral para adultos con anemia por enfermedad renal crónica; los comprimidos se toman una vez al día, con dosis que oscilan entre 1 y 8 miligramos [8].

Al igual que los AEE, el *daprodustat* tiene una advertencia de caja negra por "aumento de riesgo de muerte, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, tromboembolismo venoso (coágulos de sangre en las venas) y trombosis del acceso vascular (el puerto de acceso de diálisis)". Sin embargo, los AEE están aprobados para pacientes con y sin diálisis, mientras que el *daprodustat* solo está aprobado para pacientes con enfermedad renal crónica que hayan estado recibiendo diálisis durante al menos cuatro meses.

El Grupo de Investigación en Salud de Public Citizen instó a la FDA a no aprobar el *daprodustat* [9, 10]. Aunque los riesgos

generales del *daprodustat* parecen comparables a los de los AEE, los riesgos de algunos efectos adversos aumentan ligeramente, como se expone con más detalle más adelante en este artículo. Además, en la actualidad no se sabe lo suficiente sobre los posibles riesgos a largo plazo asociados al *daprodustat* [11, 12]. Es importante destacar que, aunque el *daprodustat* se ofrece a los pacientes con insuficiencia renal crónica como un medicamento oral para tratar la anemia, este fármaco no presenta otras ventajas que sean realmente únicas con respecto a los AEE. Por lo tanto, designamos al *daprodustat* como "No usar durante siete años".

Eficacia del daprodustat

El *daprodustat* se evaluó en dos ensayos aleatorizados abiertos. Un ensayo evaluó la seguridad y eficacia de este fármaco en pacientes con anemia causada por enfermedad renal crónica que no estaban en diálisis; el otro ensayo evaluó a pacientes que ya estaban en diálisis [13]. Sin embargo, debido a problemas de seguridad, *daprodustat* no fue aprobado para pacientes que no estuvieran en diálisis [14], por lo que solo comentaremos los resultados del ensayo en sujetos en diálisis. En este ensayo participaron 2.964 sujetos (con una edad media de 58 años) que habían estado recibiendo diálisis durante al menos tres meses antes del inicio del ensayo. Los sujetos recibieron una dosis oral diaria de *daprodustat* o una de las dos dosis intravenosas de un AEE (dependiendo del tipo de diálisis que necesitaran los pacientes).

Los resultados del ensayo con pacientes en diálisis no mostraron ningún beneficio clínico claro del tratamiento con *daprodustat*, en comparación con el tratamiento con un AEE. Por ejemplo, el *daprodustat* no fue inferior (ni peor) que los AEE en el aumento de los niveles de hemoglobina (una medida habitual en la anemia). Los niveles de hemoglobina aumentaron de forma similar en ambos grupos de tratamiento. Además, los sujetos de ambos grupos necesitaron un número similar de transfusiones de glóbulos rojos. Es importante destacar que, según la FDA, los resultados "no demostraron que la administración de *daprodustat* tuviera otros efectos beneficiosos sobre el estado de salud, el funcionamiento o la supervivencia de los pacientes" [15].

Seguridad del daprodustat

El ensayo también demostró que, en varios criterios de valoración de seguridad, *daprodustat* no era inferior a los AEE [16]. Por ejemplo, las tasas de eventos adversos graves en el grupo que recibió *daprodustat* (52,2%) y en el que recibió un AEE (50,7%) fueron similares. Además, durante el período de seguimiento de 2,5 años, los eventos cardiovasculares adversos graves se produjeron en tasas similares en el grupo que recibió *daprodustat* (25,2%) y en el que recibió un AEE (26,7%).

Aunque la mortalidad por todas las causas también fue similar en ambos grupos, los sujetos que habían recibido *daprodustat* presentaron una tasa ligeramente superior de muerte súbita cardíaca, infarto agudo de miocardio o insuficiencia cardíaca, que los sujetos que recibieron el tratamiento con AEE [17]. Cabe destacar que, en el caso de los sujetos con antecedentes de insuficiencia cardíaca tratados con *daprodustat*, el riesgo de insuficiencia cardíaca fue mayor (14,5%), que en los sujetos con antecedentes de insuficiencia cardíaca del grupo tratado con AEE (11,3%) [18].

También se ha observado que el tratamiento con *daprodustat*

daña las paredes del estómago, el esófago o los intestinos y provoca sangrado gastrointestinal [19]. En general, este riesgo fue similar en los sujetos que recibieron *daprodustat* o un AEE, pero hubo más sujetos en el grupo de *daprodustat* (3,6%) con sangrado gastrointestinal grave que en el grupo de AEE (3,1%). El *daprodustat*, al igual que los AEE, también se asoció al empeoramiento de la hipertensión (presión arterial alta), además de que puede aumentar el riesgo de neoplasias malignas.

Es importante señalar que el ensayo con *daprodustat* tuvo varias deficiencias. Aparte de ser un estudio abierto (es decir, los sujetos sabían si recibían el nuevo fármaco oral o seguían recibiendo tratamiento con inyecciones de AEE), lo cual pudo haber afectado los resultados, se excluyeron varios grupos de pacientes (como los que padecían ciertas cardiopatías o cáncer) [20]. Estas exclusiones pudieron dar lugar a una menor incidencia de eventos adversos cardiovasculares o tumores durante el ensayo [21]. Además, es esencial que haya datos de seguridad de esta nueva clase de fármacos a más largo plazo y en un grupo más amplio de sujetos [22].

Qué hacer

Según los datos actualmente disponibles, el *daprodustat* no ofrece ventajas considerables en comparación con los AEE y parece tener un perfil de seguridad ligeramente peor. Tanto el *daprodustat* como los AEE se asocian a efectos adversos graves. Hasta que se disponga de más información sobre si el *daprodustat* se asocia a problemas adicionales de seguridad a largo plazo, en comparación con los AEE, el Grupo de Investigación en Salud de Public Citizen recomienda no tomar *daprodustat* para el tratamiento de la anemia provocada por la enfermedad renal crónica durante siete años.

Dado que ningún ensayo ha identificado un nivel objetivo de hemoglobina, dosis o estrategia de dosificación que no aumente los graves riesgos asociados tanto a los AEE como al *daprodustat*, su médico debe prescribirle la dosis más baja suficiente para reducir la necesidad de transfusiones de glóbulos rojos.

Referencias

1. Food and Drug Administration. FDA briefing document, NDA 216951, drug name: daprodustat; Cardiovascular and Renal Drugs Advisory Committee meeting. October 26, 2022. <https://www.fda.gov/media/162521/download>. Accessed August 5, 2024.
2. Food and Drug Administration. FDA approves first oral treatment for anemia caused by chronic kidney disease for adults on dialysis. February 1, 2023. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-oral-treatment-anemia-caused-chronic-kidney-disease-adults-dialysis>. Accessed August 5, 2024.
3. Singh AK, Carroll K, Perkovic V, et al. Daprodustat for the treatment of anemia in patients undergoing dialysis. *N Engl J Med*. 2021;385(25):2325-2335.
4. Doggrell SA. Are there advantages of daprodustat over erythropoiesis-stimulating agents (ESAs) in treating anemia associated with chronic kidney disease (CKD)? *Expert Opin Pharmacother*. 2022;23(7):769-773
5. Food and Drug Administration. FDA briefing document, NDA 216951, drug name: daprodustat; Cardiovascular and Renal Drugs Advisory Committee meeting. October 26, 2022. <https://www.fda.gov/media/162521/download>. Accessed August 15, 2024.
6. Amgen. Label: epoetin alfa (EPOGEN). September 2017. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/103234s5363s5366lbl.pdf. Accessed August 6, 2024.
7. Food and Drug Administration. FDA briefing document, NDA 216951, drug name: daprodustat; Cardiovascular and Renal Drugs Advisory Committee meeting. October 26, 2022. <https://www.fda.gov/media/162521/download>. Accessed August 5, 2024.
8. GlaxoSmithKline. Label: daprodustat (JESDUVROQ). August 2023. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=d82aa06e-5a33-4844-99b7-4701313455a4&type=display>. Accessed August 5, 2024.
9. Public Citizen. Testimony before the FDA's Cardiovascular and Renal Drugs Advisory Committee regarding daprodustat for the treatment of anemia due to chronic kidney disease. October 26, 2022. <https://www.citizen.org/article/testimony-before-the-fdas-cardiovascular-and-renal-drugs-advisory-committee-regarding-daprodustat-for-the-treatment-of-anemia-due-to-chronic-kidney-disease/>. Accessed on August 5, 2024.
10. Public Citizen. Letter to the FDA opposing approval of daprodustat and other hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitors. December 14, 2022. <https://www.citizen.org/wp-content/uploads/2649.pdf>. Accessed August 5, 2024.
11. Doggrell SA. Are there advantages of daprodustat over erythropoiesis-stimulating agents (ESAs) in treating anemia associated with chronic kidney disease (CKD)? *Expert Opin Pharmacother*. 2022;23(7):769-773.
12. Macdougall IC. Hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase enzyme inhibitors: ready for primetime? *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2022;31(5):399-405.
13. Food and Drug Administration. FDA briefing document, NDA 216951, drug name: daprodustat; Cardiovascular and Renal Drugs Advisory Committee meeting. October 26, 2022. <https://www.fda.gov/media/162521/download>. Accessed August 1, 2024.
14. GlaxoSmithKline. Label: daprodustat (JESDUVROQ). August 2023. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=d82aa06e-5a33-4844-99b7-4701313455a4&type=display>. Accessed August 6, 2024.
15. Food and Drug Administration. FDA briefing document, NDA 216951, drug name: daprodustat; Cardiovascular and Renal Drugs Advisory Committee meeting. October 26, 2022. <https://www.fda.gov/media/162521/download>. Accessed August 1, 2024.
16. Singh AK, Carroll K, Perkovic V, et al. Daprodustat for the treatment of anemia in patients undergoing dialysis. *N Engl J Med*. 2021;385(25):2325-2335.
17. Food and Drug Administration. FDA briefing document, NDA 216951, drug name: daprodustat; Cardiovascular and Renal Drugs Advisory Committee meeting. October 26, 2022. <https://www.fda.gov/media/162521/download>. Accessed August 5, 2024.
18. GlaxoSmithKline. Label: daprodustat (JESDUVROQ). August 2023. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=d82aa06e-5a33-4844-99b7-4701313455a4&type=display>. Accessed August 6, 2024.
19. *Ibid*.
20. Food and Drug Administration. FDA briefing document, NDA 216951, drug name: daprodustat; Cardiovascular and Renal Drugs Advisory Committee meeting. October 26, 2022. <https://www.fda.gov/media/162521/download>. Accessed August 1, 2024.
21. Doggrell SA. Are there advantages of daprodustat over erythropoiesis-stimulating agents (ESAs) in treating anemia

associated with chronic kidney disease (CKD)? *Expert Opin Pharmacother.* 2022;23(7):769-773.

22. Singh AK, Carroll K, Perkovic V, et al. Daprodustat for the treatment of anemia in patients undergoing dialysis. *N Engl J Med.* 2021;385(25):2325-2335.

Eficacia y seguridad de los inhibidores del receptor de andrógenos para el tratamiento del cáncer de próstata avanzado: una revisión sistemática y un metanálisis en red

(*Efficacy and safety of androgen receptor inhibitors for treatment of advanced prostate cancer: A systematic review and network meta-analysis*)

Xiao S, Yin H, Lv X, et al.

Br J Clin Pharmacol. 2024; 1-12. doi:10.1111/bcp.16176

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38992964/> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2024; 27(4)

Resumen

Objetivos: Los inhibidores de los receptores de andrógenos (IRA) se han convertido en un tratamiento eficaz para el cáncer de próstata (CP) avanzado. Sin embargo, se desconoce qué IRA es más útil y seguro para los hombres con CP avanzado. Nuestro objetivo es ayudar a los médicos a tomar decisiones clínicas y proporcionar pautas de medicación para pacientes con CP avanzado para evitar riesgos potenciales al utilizar IRA como tratamiento.

Métodos: Se realizaron búsquedas sistemáticas en las siguientes bases de datos: PubMed, Embase y Cochrane Library, con fecha límite de publicación de literatura en febrero de 2023. Los resultados primarios de eficacia fueron la supervivencia general (SG) a 18 meses, los eventos adversos, la hipertensión y la fatiga. El metanálisis en red se realizó con Stata 15.1 y se utilizó Revman 5.3 para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios incluidos.

Resultados: El análisis incluyó 26 ensayos con 26.263 personas. La superficie bajo la curva de clasificación acumulativa concluyó que la *enzalutamida* (86,8%) mostró el mejor efecto para prolongar la SG de los pacientes. La *flutamida* generó el mayor riesgo de eventos adversos (29,9%) y eventos adversos que llevaron a la interrupción (12,8%). La *apalutamida* (13,4%) generó el mayor riesgo de eventos adversos de grado ≥ 3 . La *enzalutamida* tuvo el mayor riesgo de hipertensión (0,2%), hipertensión grado ≥ 3 (4,5%) y fatiga (5,2%).

Conclusiones: Este metanálisis en red indica que no existe un inhibidor del receptor de andrógenos que alcance los objetivos terapéuticos más eficaces y más seguros para el tratamiento del cáncer de próstata avanzado, ya que existe un compromiso entre la eficacia y la seguridad de los IRA en el tratamiento del CP avanzado. Los médicos deben sopesar los riesgos para la seguridad frente a los beneficios previstos al recetar estos medicamentos a pacientes con CP.

Olipudasa alfa (Xenpozyme) para el déficit de esfingomielinasa ácida de tipo B o A/B

(*Olipudase alfa (XENPOZYME[®]) in acid sphingomyelinase deficiency type B or A/B*)

Prescrire International 2024; 33 (262): 209-210

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2024; 27(4)

Nada nuevo

Este permiso de comercialización se basa principalmente en un ensayo clínico controlado con placebo que duró un año e incluyó a 36 adultos. No se demostró que tenga una eficacia real contra las complicaciones o los trastornos clínicos asociados a la enfermedad. Por otro lado, las reacciones de hipersensibilidad fueron frecuentes y, en ocasiones, graves.

XENPOZYME - *olipudasa alfa* polvo concentrado para solución para infusión intravenosa

• 4 mg o 20 mg de *olipudasa alfa* por vial

Genzyme

■ **Terapia de reemplazo enzimático; esfingomielinasa**

■ **Indicación:** “manifestaciones no relacionadas con el sistema nervioso central del déficit de esfingomielinasa ácida (...) tipo A/B o tipo B”. [procedimiento centralizado UE – medicamento huérfano]

■ **Dosis:** Una infusión cada dos semanas. Para los índices de masa corporal (IMC) de hasta 30 kg/m², la primera dosis es de 0,1 mg/kg para los adultos y de 0,03 mg/kg para los niños. Posteriormente, se aumenta la dosis de forma gradual durante al menos 14 semanas para los adultos o 16 semanas para los niños,

hasta los 3 mg/kg por infusión (11 viales de polvo de la dosis de 20 mg para un paciente que pese 70 kg). Para los IMC superiores a 30 kg/m², la dosis se calcula usando una fórmula específica.

■ **Condiciones de conservación:** entre 2°C y 8°C.

El déficit de esfingomielinasa ácida (también llamado enfermedad de Niemann-Pick tipo A o tipo B) es un raro trastorno genético de depósito lisosomal. Este déficit enzimático provoca la acumulación de esfingomielina —un componente lipídico de la mayoría de las membranas biológicas—, afectando la función de diferentes tejidos y órganos [1-3].

El déficit de esfingomielinasa ácida tipo A causa graves trastornos hepáticos, pulmonares y del sistema nervioso central que provocan la muerte alrededor de los tres años de edad. En el tipo B, una forma menos grave, se presentan trastornos pulmonares (infecciones, disnea y fibrosis) y hepatoesplenomegalia durante la niñez, la adolescencia o la edad adulta. Los trastornos neurológicos son infrecuentes o leves. Los efectos esplénicos de la enfermedad provocan trombocitopenia y anemia. Los efectos hepáticos pueden causar insuficiencia hepática y fibrosis. La gravedad de los síntomas difiere entre los pacientes, y algunos viven vidas relativamente normales. El tipo

A/B es una forma intermedia de los tipos A y B, que conlleva en particular trastornos neurológicos de aparición más tardía que en el tipo A [1-3].

A mediados de 2024, no se conoce una cura para el déficit de esfingomielinasa ácida [1,2,4].

La *olipudasa alfa* es una esfingomielinasa ácida humana que se obtiene con ingeniería genética. Se la autorizó en la Unión Europea para tratar a pacientes con déficit de esfingomielinasa ácida de tipo B o A/B, sin límites de edad [5].

No se demostró su eficacia basándose en los resultados clínicos. Este permiso de comercialización se basa principalmente en un ensayo clínico aleatorizado, de doble ciego y controlado con placebo (llamado “Ascend”) que incluyó a 36 adultos [3]. Nueve de ellos padecían trastornos neurológicos que se correspondían al tipo A/B; los demás no tenían trastornos neurológicos (tipo B). Los dos criterios principales de valoración —que se evaluaron después de un año— no fueron clínicos: fueron los cambios en la capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono (DLCO, por sus siglas en inglés) (una medición del intercambio gaseoso) y los cambios en el volumen esplénico [3]. Para 2024, no se ha demostrado que exista una correlación entre las complicaciones o la mortalidad asociadas al déficit de esfingomielinasa ácida y el DLCO [6].

Se observó una mejoría en los resultados promedio de ambos criterios principales de valoración en el grupo *olipudasa alfa* en comparación con el grupo placebo (diferencias estadísticamente significativas) [3]. Pero no se demostró su eficacia con respecto a los resultados clínicos: tras un año, los cambios en los puntajes que se usaron para evaluar la fatiga, la disnea, el dolor o las consecuencias de la esplenomegalia, como el dolor o la incomodidad, no fueron diferentes entre los grupos [3,6].

Los datos de niños y adolescentes provienen principalmente de un estudio no comparativo en 20 pacientes con los tipos B o A/B de la enfermedad. Todos recibieron *olipudasa alfa* durante 64 semanas. Este estudio se diseñó para evaluar los efectos adversos más frecuentes del medicamento, no su eficacia basada en resultados clínicos [3,6].

Reacciones a la infusión y reacciones de hipersensibilidad. Se notificó un efecto adverso atribuido a la *olipudasa alfa* en el 71%

de los pacientes en los estudios y ensayos clínicos, y un efecto adverso grave en el 8% [6].

Alrededor de un 55% de los pacientes padecieron al menos una reacción durante la infusión o hasta un día después (sobre todo urticaria, cefalea, náuseas, vómitos, fiebre y artralgia) [6]. Se notificaron reacciones de hipersensibilidad (sobre todo cutáneas) en el 17% de los adultos y el 45% de los niños. Un lactante padeció un shock anafiláctico [3,5,6].

Se notificaron aumentos de las transaminasas hepáticas en algunos pacientes después de las primeras infusiones de *olipudasa alfa*. La causa postulada es la toxicidad de los metabolitos de la esfingomielina, generados en grandes cantidades por la acción de la *olipudasa alfa* [3,6].

Casi la mitad de los pacientes desarrollaron anticuerpos contra la *olipudasa alfa*, que inhibieron la actividad de la enzima en un tercio de los casos [3,6]. A mediados de 2024, se desconocen las posibles consecuencias clínicas de estos anticuerpos. En ratones, se observaron anomalías en la formación cerebral de los fetos después de administrar *olipudasa alfa*, pero no ocurrió lo mismo en conejos [5]. En vista de estos datos y debido a la falta de beneficios clínicos demostrados, es prudente evitar el uso de *olipudasa alfa* en mujeres que están o que pudieran quedar embarazadas.

La dosis se aumenta gradualmente durante un período de varias semanas. Se han notificado errores que provocaron sobredosis y causaron efectos adversos graves, en ocasiones fatales, durante la etapa de aumento de la dosis [5].

Revisión de la literatura hasta el 6 de febrero de 2024

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

1. Prescrire Rédaction “La maladie de Niemann-Pick, en bref” *Rev Prescrire* 2011; **31** (328): 129.
2. “Acid sphingomyelinase deficiency” rarediseases.org accessed 27 June 2023: 12 pages.
3. HAS - Commission de la Transparence “Avis-Xenpozyme” 23 November 2022: 41 pages.
4. “Déficit en sphingomyélinase acide, forme neuroviscérale infantile”. www.orpha.net accessed 6 July 2023: 5 pages.
5. European Commission “SmPC + PIL-Xenpozyme” 11 January 2024.
6. EMA - CHMP “Public assessment report for Xenpozyme. EMEA/H/C/004850/0000” 19 May 2022: 136 pages.

Medicamentos que contienen pseudoefedrina para tratar el resfriado: la EMA desaprovecha una oportunidad para proteger a los pacientes

(Pseudoephedrine-containing medicines in the common cold: the EMA misses an opportunity to protect patients)

Prescrire International 2024; **33** (162): 213

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2024; 27(4)

- En marzo de 2024, la Comisión Europea, siguiendo la recomendación de la EMA, permitió que los medicamentos que contienen *pseudoefedrina* continúen en el mercado europeo. Se están modificando los RCP y los prospectos de estos medicamentos para contraindicar su uso en pacientes con insuficiencia renal o hipertensión no controlada o grave, y se añadirán el “síndrome de encefalopatía posterior reversible” y el “síndrome de vasoconstricción cerebral reversible” como

efectos adversos graves. La única medida que podría garantizar verdaderamente la seguridad de los pacientes sería retirar del mercado a estos medicamentos que son más peligrosos que beneficiosos.

En marzo de 2024, tras una evaluación europea del balance riesgo-beneficio de los medicamentos por vía oral que contienen *pseudoefedrina* y que se usan para el resfrío, la Comisión

Europea acató la recomendación de la EMA y aprobó que se añadieran los efectos adversos “síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR)” y “síndrome de vasoconstricción cerebral reversible (SVCR)” a los RCP y los prospectos de los medicamentos en cuestión. Los principales síntomas indicativos de estos síndromes son cefaleas intensas de aparición súbita, náuseas, vómitos, convulsiones y/o alteraciones visuales. El SVCR conlleva un riesgo de accidente cerebrovascular [1-3]. La Comisión Europea también aceptó que se añadiera lo siguiente:

– Contraindicaciones: la *pseudoefedrina* no se debe usar en pacientes con hipertensión no controlada o grave, enfermedad renal crónica aguda grave o insuficiencia renal, ya que estos problemas clínicos aumentan el riesgo de padecer SERP o SVCR [2-4];

– Añadir una advertencia especial que enumere los síntomas que alertan sobre estos síndromes, e indicar que, si se presentan, se debe interrumpir la *pseudoefedrina* y se debe buscar atención médica de inmediato [2,3].

Casos graves de ambos síndromes que dejaron secuelas, en algunos casos en pacientes sin antecedentes relevantes. El Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) de la EMA reconoce que ambos síndromes pueden “poner en riesgo la vida” y que se deben diagnosticar y tratar con rapidez. El PRAC analizó 34 casos para hacer esta evaluación. Todos fueron graves, y cinco dejaron secuelas (incluyendo trastornos del equilibrio, hemiparesia, trastornos de la concentración y migrañas). Según el PRAC, 6 de los 34 pacientes no tenían factores de riesgo para padecer SERP o SVCR [3].

Estos síndromes se añaden a la lista de efectos adversos de la *pseudoefedrina* que se han conocido durante décadas, a saber:

trastornos cardiovasculares graves y, en ocasiones, mortales (crisis hipertensiva, infarto del miocardio, ictus y arritmias, incluyendo fibrilación auricular); colitis isquémica; y neuropatía óptica isquémica. Estos efectos adversos son desproporcionados al tratarse de medicamentos que se usan para el alivio pasajero de la congestión nasal [1,5].

En la práctica, ningún resfriado justifica el uso de medicamentos que contienen pseudoefedrina. Al proponer otro conjunto de modificaciones a los RCP y a los prospectos de estos medicamentos en vez de revocar sus permisos de comercialización, la EMA se aleja de su misión principal, que es actuar en defensa de los pacientes y de su seguridad.

Referencias

1. “Pseudoéphédrine: des risques insuffisamment pris en compte par le Comité de pharmacovigilance européen” *Rev Prescrire* 2024; 44 (483): 36.
2. ANSM “Pseudoéphédrine: risques de syndrome d’encéphalopathie postérieure réversible (PRES) et de syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible (RCVS) - Lettre aux professionnels de santé” 12 February 2024; 2 pages.
3. European Commission “Commission (...) Decision of 27.3.2024 concerning (...) the marketing authorisations of medicinal products (...) which contain the active substance “pseudoephedrine” + “Annexes” 2 April 2024 + EMA “Pseudoephedrine-containing medicinal products Article-31 referral - Assessment report - Procedure number EMEA/H/A-31/1526” 30 November 2023: 68 pages.
4. ANSM “RCP-Actifed Rhume” 24 April 2023 + “RCP-Humex Rhume” 22 January 2024.
5. “Towards better patient care: drugs to avoid in 2024” *Prescrire Int* 2024; 33 (256): 50-53 (full version: 11 pages), free to download at english.prescrire.org.

Ritlecitinib (Litfulo): Mala elección para tratar la alopecia areata grave

(*Ritlecitinib [LITFULO]: Bad Choice for Severe Alopecia Areata*)

Worst Pills, Best Pills. Septiembre de 2024

<https://www.worstpills.org/newsletters/view/1619>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2024; 27(4)

Tags: efectividad ritlecitinib, seguridad ritlecitinib, tratamiento alopecia areata grave

En junio de 2023, la FDA aprobó el *ritlecitinib* (Litfulo) —un fármaco oral que suprime el sistema inmunitario— para el tratamiento de la alopecia areata grave en adultos y adolescentes de más de 12 años [1].

La alopecia areata es una enfermedad autoinmune en la que los linfocitos T —un tipo de células sanguíneas— atacan los folículos pilosos, lo que provoca la caída de parches lisos de pelo en el cuero cabelludo, las cejas o las pestañas [2]. La enfermedad suele empezar entre los 5 y los 10 años en los niños y antes de los 40 en los adultos.

El *ritlecitinib* pertenece a una potente clase de fármacos llamados inhibidores de la cinasa Jano (inhibidores de JAK), que se utilizan para tratar enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide. En 2021, basándose en las evidencias de un ensayo clínico de seguridad posterior a la comercialización, la FDA

concluyó que determinados inhibidores de la cinasa Jano pueden aumentar el riesgo de episodios cardiovasculares graves (como coágulos sanguíneos en las piernas, los pulmones o el corazón, paro cardíaco, o derrame cerebral), cáncer y muerte [3, 4]. Por ello, la FDA ordenó añadir este riesgo a las advertencias de caja negra —las advertencias de seguridad más destacadas que exige la agencia— en el etiquetado de estos fármacos. La FDA también limitó los usos aprobados de los inhibidores de la cinasa Jano, en la artritis reumatoide, a los pacientes que no han respondido a (o no pueden tolerar) uno o más medicamentos que pertenecen a otra clase de fármacos conocidos como factor de necrosis tumoral, como *adalimumab* (Humira y biosimilares), *etanercept* (Enbrel y biosimilares) e *infliximab* (Remicade, Zymfentra y biosimilares).

Aunque un pequeño ensayo clínico de eficacia a corto plazo demostró que el *ritlecitinib* puede desencadenar el crecimiento del cabello en algunos pacientes, el Grupo de Investigación en Salud de Public Citizen ha designado este medicamento como No Usar, ya que sus posibles beneficios limitados no compensan

sus serios perjuicios. A pesar de su elevado precio (aproximadamente US\$49.000 anuales) [5], el *ritlecitinib* no cura la alopecia areata, y sus efectos sobre el crecimiento del cabello, si es que los tiene, no perduran una vez que se suspende el medicamento [6].

En general, desaconsejamos el uso de nuevos fármacos de venta con receta hasta al menos siete años después de su aprobación — excepto en el caso de fármacos aparentemente seguros y "verdaderamente" innovadores—, porque el proceso de aprobación de fármacos se inclina en gran medida hacia establecer evidencias de sus beneficios, pero no tiene la potencia suficiente para detectar todos sus riesgos [7].

Evidencia limitada a corto plazo

Pfizer, el fabricante de *ritlecitinib*, patrocinó un único ensayo aleatorizado controlado con placebo para respaldar la eficacia del fármaco [8]. La FDA revisó los datos de 261 sujetos (con una edad media de 34 años) en estos ensayos, que padecían alopecia areata grave (al menos un 50% de pérdida de cabello del cuero cabelludo). De estos sujetos, 130 recibieron la dosis aprobada de *ritlecitinib* (50 miligramos) una vez al día, y 131 recibieron el placebo correspondiente. Tras 24 semanas de seguimiento, el 23% de los sujetos que recibieron *ritlecitinib* presentaron una pérdida de cabello del 20% o menos, en comparación con el 2% de los que recibieron placebo. Además, el 13% de los sujetos tratados con *ritlecitinib* presentó una caída del cabello del 10% o menos, frente a un 2% de los que recibieron placebo.

Pfizer comunicó los datos de seguridad de 130 sujetos con alopecia areata grave, que habían recibido la dosis aprobada de *ritlecitinib* durante 24 semanas, y 213 sujetos que habían recibido placebo. Entre estos 343 sujetos, se notificaron porcentajes más elevados de diarrea, dolor de cabeza, fiebre y reacciones cutáneas (incluyendo acné, erupción cutánea o urticaria) entre los sujetos tratados con *ritlecitinib*. Además, el 2% de los sujetos tratados con *ritlecitinib* (y ninguno de los sujetos del grupo placebo) presentaron alguno de los siguientes efectos adversos: disminución del recuento de glóbulos rojos, aumento de los niveles en sangre de creatina fosfocinasa (una enzima que sugiere problemas en el tejido cerebral o en los músculos del corazón o del esqueleto), herpes zóster e inflamación de la lengua.

Al igual que otros inhibidores de la cinasa Jano, las advertencias de caja negra en la etiqueta del *ritlecitinib* destacan el riesgo de infecciones graves, muerte, neoplasias malignas, eventos cardiovasculares adversos mayores y coágulos sanguíneos. Además, en los ensayos controlados con placebo, durante un período de hasta 24 semanas, tres sujetos tratados con *ritlecitinib* desarrollaron infecciones graves (entre ellas apendicitis, infección por covid-19 [y la consiguiente neumonía] y sepsis), un sujeto padeció cáncer de mama y otro presentó una disminución del recuento de plaquetas. Cabe destacar que se observaron varios casos de aumento de las enzimas hepáticas (al menos tres veces el límite superior normal) en sujetos tratados con *ritlecitinib*. Además, tres sujetos con *ritlecitinib* desarrollaron coágulos sanguíneos en el corazón o los pulmones o sufrieron una oclusión en la arteria retiniana.

Las evidencias de seguridad posteriores a la comercialización, que exige la FDA, de un estudio abierto en curso sobre el

ritlecitinib, no estarán disponibles hasta agosto de 2026 [9]. Las evidencias adicionales que exige la EMA (que también ha aprobado el fármaco) para evaluar la neurotoxicidad del *ritlecitinib* y sus efectos a largo plazo sobre el crecimiento y el desarrollo óseo, así como sobre la maduración y el desarrollo en pacientes adolescentes, no estarán disponibles hasta marzo de 2037 [10].

Para proteger a los pacientes, habría sido mejor que la FDA y otros organismos reguladores hubieran exigido estudios más amplios y de mayor duración sobre el *ritlecitinib*, antes de aprobar este potente inmunosupresor con escasa evidencia de sus beneficios e importantes problemas de seguridad.

Advertencias de caja negra para el ritlecitinib

Infecciones graves, muerte, neoplasias malignas, eventos cardiovasculares adversos graves y coágulos sanguíneos [11].

- Aumento del riesgo de infecciones bacterianas, fúngicas, virales y oportunistas graves que conducen a la hospitalización o la muerte, incluyendo la tuberculosis:
 - Si se produce una infección grave, interrumpir el tratamiento con *ritlecitinib* hasta que la infección esté controlada.
 - El medicamento no se debe administrar a pacientes con tuberculosis activa. Realizar una prueba de tuberculosis latente antes y durante el tratamiento, y tratar la tuberculosis latente antes del uso.
 - Durante el tratamiento con *ritlecitinib*, se debe monitorear a todos los pacientes en busca de tuberculosis activa, incluso en pacientes con una prueba inicial de tuberculosis latente negativa.
- La tasa de mortalidad por todas las causas, incluyendo muerte súbita por causa cardiovascular, fue mayor con otro inhibidor de la cinasa Jano, que con los inhibidores del factor de necrosis tumoral*.
- Se han producido neoplasias malignas en pacientes tratados con *ritlecitinib*. Se produjeron tasas más elevadas de linfomas y cánceres de pulmón con otro inhibidor de la cinasa Jano que con los inhibidores del factor de necrosis tumoral.*
- Se produjo una mayor tasa de eventos cardiovasculares adversos mayores (definidos como muerte cardiovascular, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular) con otro inhibidor de la cinasa Jano que con los inhibidores del factor de necrosis tumoral.*
- Se han producido trombosis (coágulos sanguíneos) en pacientes tratados con *ritlecitinib*. Se produjeron mayores tasas de embolia pulmonar y trombosis venosa o arterial con otro inhibidor de la cinasa Jano, en comparación con los inhibidores del factor de necrosis tumoral*.

* *Estos riesgos se produjeron en pacientes con artritis reumatoide. El uso de ritlecitinib no se ha aprobado en estos pacientes. "Otro inhibidor de la cinasa Jano" se refiere al*

tofacitinib (Xeljanz y genéricos), que pertenece a la misma clase de medicamentos que el ritlecitinib.

Qué hacer

Si padece alopecia areata o cualquier otro tipo de caída del cabello, no dé por sentado que *ritlecitinib* o *baricitinib* (Olumiant) [12] —el único otro inhibidor de la cinasa Jano que ha sido aprobado para tratar la alopecia areata— es una solución milagrosa para conseguir un crecimiento del cabello seguro y duradero. Si ya está tomando estos medicamentos u otros similares, no deje de tomarlos antes de hablar con su médico, porque podría empeorar gravemente su condición. Asimismo, tenga en cuenta que no existe ningún "super suplemento" que pueda detener la caída del cabello producida por enfermedades autoinmunes.

Si está luchando con aspectos psicológicos derivados de la caída del cabello —como problemas de imagen corporal o depresión—, busque el apoyo de familiares, amigos, grupos comunitarios o un terapeuta.

Notifique todos los efectos adversos relacionados con el *ritlecitinib* y otros medicamentos al programa de notificación de efectos adversos MedWatch de la FDA, visitando www.fda.gov/MedWatch o llamando al 800-FDA-1088.

Referencias

1. Pfizer Inc. Label: ritlecitinib (LITFULO). June 2023. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/215830s000lbl.pdf. Accessed July 9, 2024.
2. Food and Drug Administration. Multidisciplinary review of ritlecitinib (application # 215830Orig1s000). October 12, 2018. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2023/215830Orig1s000MultidisciplineR.pdf. Accessed July 9, 2024.
3. Food and Drug Administration. FDA drug safety communication: FDA requires warnings about increased risk of serious heart-related

- events, cancer, blood clots, and death for JAK inhibitors that treat certain chronic inflammatory conditions. September 1, 2021. <https://www.fda.gov/safety/medical-product-safety-information/janus-kinase-jak-inhibitors-drug-safety-communication-fda-requires-warnings-about-increased-risk>. Accessed July 9, 2024.
4. FDA limits approved uses of tofacitinib (XELJANZ, XELJANZ XR) because of serious adverse effects January 2022. *Worst Pills, Best Pills News*. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/1444>. Accessed July 9, 2024.
5. Kansteiner F. Pfizer's Litfulo enters the scene in alopecia with adolescent nod to rival Lilly's Olumiant. June 26, 2023. <https://www.fiercepharma.com/pharma/pfizers-litfulo-enters-scene-alopecia-adolescent-nod-rival-lillys-olumiant>. Accessed July 9, 2024.
6. Sardana K, Bathula S, Khurana A. Which is the ideal JAK inhibitor for alopecia areata - baricitinib, tofacitinib, ritlecitinib or ifidancitinib - revisiting the immunomechanisms of the JAK pathway. *Indian Dermatol Online J*. 2023;14(4):465-474.
7. Editorial: The seven-year rule for safer prescribing. *Worst Pills, Best Pills News*. October 2012. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/816>. Accessed July 11, 2024.
8. Pfizer Inc. Label: ritlecitinib (LITFULO). June 2023. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/215830s000lbl.pdf. Accessed July 9, 2024.
9. Food and Drug Administration. Approval letter to Pfizer, ritlecitinib (Litfulo), NDA 215830. June 23, 2023. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/appletter/2023/215830Orig1s000ltr.pdf. Accessed July 9, 2024.
10. European Medicines Agency. Assessment report: ritlecitinib (Litfulo). July 20, 2023.
11. Pfizer Inc. Label: ritlecitinib (LITFULO). June 2023. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/215830s000lbl.pdf. Accessed July 9, 2024.
12. Eli Lilly and Company. Label: Baricitinib (OLUMIANT). June 2022. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/07924s007lbl.pdf. Accessed July 9, 2024.

La evidencia sobre la eficacia de los 10 medicamentos más prescritos en Inglaterra, Francia y EE UU: una revisión de alcance (The evidence base of the 10 most prescribed drugs in England, France, and the United States: a scoping review)

Fournier J, Barret L, Khouri C, Naudet F, Boussageon R, Roustit M.
J Clin Epidemiol. Octubre de 2024; 174:111478 (de libre acceso en inglés)
[https://www.jclinepi.com/article/S0895-4356\(24\)00234-8/fulltext](https://www.jclinepi.com/article/S0895-4356(24)00234-8/fulltext)

Resumen

Objetivo: Evaluar si existe evidencia sobre la eficacia de los medicamentos más utilizados en sus indicaciones primarias.

Diseño y contexto del estudio: Esta revisión de alcance se realizó utilizando las bases de datos Cochrane Library y MEDLINE hasta mayo de 2023. Se identificaron los diez medicamentos más prescritos en Inglaterra, Francia y EE UU utilizando bases de datos públicas específicas de cada país (Cuadro 1). Se definieron hasta tres indicaciones frecuentes en atención primaria para cada medicamento, basadas en una encuesta a médicos generales. Los autores consideraron que los resultados eran importantes para el paciente, cuando el comparador era un placebo. Dos investigadores realizaron búsquedas de forma independiente, siguiendo un algoritmo

predefinido, para identificar ensayos controlados aleatorios o metaanálisis de ensayos controlados aleatorios que evaluaran la eficacia de estos medicamentos para cada indicación. El riesgo de sesgo se evaluó mediante las herramientas ROBIS o ROB 2.0.

Resultados: Se identificaron 21 fármacos, que cubrían 56 indicaciones y 114 resultados. El 67% de los medicamentos evaluados demostraron eficacia para al menos un resultado en al menos una de las indicaciones estudiadas. En general, se encontró evidencia de eficacia para el 48% de las indicaciones. No hubo ningún estudio que evaluara la eficacia de la amoxicilina y el salbutamol. Los estudios disponibles para otros fármacos como el cloroglucinol o el colecalciferol, sugerían que no eran eficaces para las indicaciones más frecuentes.

Cuadro 1. Los diez medicamentos más recetados en cada país

Therapeutic class [§]	Drug	England	France	USA
Analgesics	Paracetamol*	14	1	115
	Gabapentin*	33	223	3
Angiotensin II receptor blockers	Losartan**	22	268	8
Angiotensin-converting enzyme inhibitors	Ramipril**	6	36	149
	Lisinopril**	27	420	4
Antibacterial	Amoxicillin*	31	4	19
Antispasmodics	Phloroglucinol*	/	8	/
Anxiolytics	Alprazolam*	1555	10	33
Beta blocking agents	Bisoprolol**	7	9	612
	Metoprolol**	331	271	5
Beta-2 adrenoreceptor agonists	Salbutamol*	10	31	14
Biguanides	Metformin**	9	6	1
Calcium channel blockers	Amlodipine**	4	45	6
Lipid modifying agents	Atorvastatin**	1	16	2
	Simvastatin**	13	74	10
Platelet aggregation inhibitors	Low-dose acetylsalicylic acid**	11	3	40
Proton pump inhibitors	Omeprazole*	2	13	9
	Lansoprazole*	5	51	249
	Esomeprazole*	99	5	527
Thyroid hormones	Levothyroxine**	3	7	7
Vitamins	Cholecalciferol**	8	2	122

*Gray cells correspond to medications that are not among the ten most prescribed drugs in the respective country. [§]according to the Anatomical Therapeutic Chemical Classification System. *Drugs used to treat acute conditions or symptoms. ** Drugs used to treat chronic conditions.*

Conclusiones: Este estudio subraya la falta de datos sobre el nivel de evidencia existente para los medicamentos más prescritos. Las limitaciones incluyen la elección de los resultados

y el entendimiento de que la falta de evidencia no es sinónimo de ausencia de eficacia.

Metaanálisis de los efectos del tratamiento en estudios aleatorizados y no aleatorizados de intervenciones farmacológicas

(Treatment Effects in Randomized and Nonrandomized Studies of Pharmacological Interventions)

Salcher-Konrad M, Nguyen M, Savović J, Higgins JPT, Naci H.

JAMA Netw Open. 27 de septiembre de 2024;7(9):e2436230.

<https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2824166> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2024; 27 (4)*

Resumen

Importancia: Muchos consideran que los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) son el punto de referencia metodológico para evaluar la eficacia clínica y la seguridad de las intervenciones en salud. Hay un interés creciente en el uso de estudios no aleatorizados para evaluar la eficacia y la seguridad de los nuevos medicamentos.

Objetivo: Determinar cómo se comparan los efectos del tratamiento con un mismo fármaco cuando se evalúa en estudios no aleatorizados frente a los aleatorizados.

Fuentes de datos: Los metaanálisis publicados entre 2009 y 2018 se identificaron en MEDLINE a través de PubMed y la Base de Datos Cochrane de Revisiones Sistemáticas. El análisis de datos se realizó entre octubre de 2019 y julio de 2024.

Selección de estudios: Los metaanálisis de intervenciones farmacológicas fueron elegibles para su inclusión cuando tanto los estudios aleatorizados como los no aleatorizados contribuyeron a una única estimación metaanalítica.

Extracción y síntesis de datos: Este metaanálisis utiliza un marco meta epidemiológico, dentro de cada metaanálisis se hicieron estimaciones separadas del tamaño del efecto agrupado

para los estudios no aleatorizados y los aleatorizados utilizando un modelo de efectos aleatorios, y luego se compararon estas estimaciones. El informe de este estudio siguió las pautas para informar la investigación con metodología meta epidemiológica (*Guidelines for Reporting MetaEpidemiological Methodology Research*) y las partes relevantes de la guía para informar los elementos preferidos para reportar las revisiones sistemáticas y metaanálisis (PRISMA por *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*).

Resultado principal y medidas: El resultado primario fueron las discrepancias en los efectos del tratamiento obtenidos a partir de estudios no aleatorizados y aleatorizados, según la proporción de metaanálisis donde los dos tipos de estudio discreparon sobre la dirección o magnitud del efecto, discreparon más allá del azar sobre la estimación del tamaño del efecto y la razón agrupada de las razones de probabilidades (*Odds Ratio* o ROR) obtenidas combinando los estudios no aleatorizados vs. los aleatorizados de todos los metaanálisis.

Resultados: Se incluyó un total de 346 metaanálisis con 2.746 estudios. Las conclusiones estadísticas sobre los beneficios y los daños de los medicamentos fueron diferentes para 130 de 346 metaanálisis (37,6%) cuando se centraron únicamente en estudios

aleatorizados o no aleatorizados. Hubo desacuerdos como resultado más allá del azar para 54 metaanálisis (15,6%).

Ninguno de los metaanálisis, aportó evidencia sólida de diferencias consistentes en los efectos del tratamiento obtenidos a partir de estudios no aleatorizados frente a estudios aleatorizados (ROR agrupado, 0,95; intervalo de credibilidad del 95% [ICr], 0,89-1,02).

En comparación con los estudios experimentales no aleatorizados, los estudios aleatorizados produjeron en promedio un efecto del tratamiento un 19% menor (ROR, 0,81; ICr del 95%, 0,68-0,97). Hubo una mayor heterogeneidad en las estimaciones del tamaño del efecto obtenido a partir de los

estudios no aleatorizados en comparación con estudios aleatorizados.

Conclusiones y relevancia: En este metaanálisis de los efectos del tratamiento de intervenciones farmacológicas obtenidos a partir de estudios aleatorizados y no aleatorizados, en promedio, no hubo una diferencia en las estimaciones del tamaño del efecto del tratamiento entre los dos tipos de estudio, pero los estudios no aleatorizados sobrestimaron y subestimaron los efectos del tratamiento observados en los estudios aleatorizados e introdujeron incertidumbre adicional. Estos hallazgos sugieren que confiar en estudios no aleatorizados como sustitutos de los ECA puede introducir incertidumbre adicional sobre los efectos terapéuticos de los nuevos fármacos.

Antivirales para el tratamiento de la gripe grave: revisión sistemática y metanálisis en red de ensayos controlados aleatorizados

(Antivirals for treatment of severe influenza: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled Trials)

Gao, Ya et al.

The Lancet, 2024;404 (10454): 753-763. Agosto 24, 2024 (de libre acceso en inglés)

[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(24\)01307-2/fulltext?dgcid=raven_jbs_etoc_email](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(24)01307-2/fulltext?dgcid=raven_jbs_etoc_email)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2024; 27 (4)

Resumen

Antecedentes: El fármaco antiviral óptimo para el tratamiento de la gripe grave sigue sin estar claro. Esta revisión sistemática y metaanálisis en red evaluó los antivirales para el tratamiento de pacientes con gripe grave, con el objetivo de apoyar las guías clínicas actualizadas de la OMS para la gripe.

Métodos: Se realizaron búsquedas sistemáticas de ensayos controlados aleatorios publicados hasta el 20 de septiembre de 2023 en MEDLINE, Embase, el Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (Cochrane Central Register of Controlled Trials), Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature, Global Health, Epistemonikos y ClinicalTrials.gov. Los ensayos tenían que incluir a pacientes hospitalizados con sospecha de gripe o gripe confirmada por laboratorio y debían compararse antivirales antigripales de acción directa con placebo, atención estándar u otro antiviral.

Dos coautores extrajeron de forma independiente los datos sobre las características del estudio, las características de los pacientes, las características de los antivirales y los resultados, y las discrepancias se resolvieron mediante discusión o por un tercer coautor.

Los resultados clave de interés fueron el tiempo transcurrido hasta el alivio de los síntomas, la duración de la hospitalización, el ingreso en la unidad de cuidados intensivos, la progresión a la ventilación mecánica invasiva, la duración de la ventilación mecánica, la mortalidad, el alta hospitalaria, la aparición de resistencia a los antivirales, los eventos adversos, los eventos adversos relacionados con los tratamientos y los eventos adversos graves.

Finalmente, se realizó un metaanálisis de red frecuentista (que es un procedimiento estadístico que se utiliza para comparar tres o más tratamientos para una misma afección) para resumir la evidencia y se evaluó la certeza de la evidencia utilizando la estrategia GRADE (Grading of Recommendations Assessment,

Development and Evaluation). Este estudio está registrado en PROSPERO, CRD42023456650.

Hallazgos: De 11.878 registros identificados a través de la búsqueda, se incluyeron en esta revisión sistemática ocho ensayos con 1.424 participantes (edad media 36-60 años para los ensayos que informaron la edad media o mediana; 43-78% de pacientes varones), de los cuales seis se incluyeron en el metaanálisis de red.

Los efectos de oseltamivir, peramivir o zanamivir sobre la mortalidad en comparación con placebo o atención estándar sin placebo para la gripe estacional y zoonótica fueron de muy baja certeza. En comparación con el placebo o la atención estándar, se encontró evidencia de baja certeza de que la duración de la hospitalización por gripe estacional se redujo con oseltamivir (diferencia de medias -1,63 días, IC del 95%: -2,81 a -0,45) y peramivir (-1,73 días, -3,33 a -0,13). En comparación con la atención estándar, hubo poca o ninguna diferencia en el tiempo transcurrido hasta el alivio de los síntomas con oseltamivir (0,34 días, -0,86 a 1,54; evidencia de certeza baja) o peramivir (-0,05 días, -0,69 a 0,59; evidencia de certeza baja).

No hubo diferencias en cuanto a acontecimientos adversos o acontecimientos adversos graves con oseltamivir, peramivir y zanamivir (evidencia de certeza muy baja). Persiste la incertidumbre acerca de los efectos de los antivirales en otros resultados para los pacientes con gripe grave. Debido al pequeño número de ensayos elegibles, no se pudo probar el sesgo de publicación.

Interpretación: En los pacientes hospitalizados con gripe grave, el oseltamivir y el peramivir podrían reducir la duración de la hospitalización en comparación con la atención estándar o el placebo, aunque la certeza de las pruebas es baja. Los efectos de todos los antivirales sobre la mortalidad y otros resultados importantes para los pacientes son muy inciertos, debido a la escasez de datos de ensayos controlados aleatorios.

El Adulto Mayor

¿Qué debo saber sobre los últimos Criterios de Beers para el uso de medicamentos en adultos mayores?

(What should I know about the latest Beers Criteria for medication use in older adults?)

Kelsey Giara

MedCentral, 23 de septiembre de 2024

<https://www.medcentral.com/meds/what-should-i-know-about-the-latest-beers-criteria-for-medication-use-in>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2024; 27 (4)*

Tag: criterios Beers, inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 (SGLT2), doxepina, inhibidores de la bomba de protones (IBP), población geriátrica

- La prescripción inadecuada de medicamentos a los adultos mayores es una causa importante y prevenible de morbilidad y mortalidad.
- La última actualización de los Criterios de Beers incorpora cambios basados en evidencia sobre los riesgos de los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 (SGLT2) y la *doxepina* en dosis bajas.
- Las recomendaciones revisadas enfatizan además el uso cauteloso de los inhibidores de la bomba de protones (IBP) en la población geriátrica.

Los Criterios de Beers, desarrollados por la Sociedad Estadounidense de Geriátrica (American Geriatrics Society o AGS por sus siglas en inglés de) en 1991, son la piedra angular de la atención geriátrica y una herramienta esencial para garantizar la seguridad y el bienestar de los adultos mayores. Sin embargo, los datos muestran que el conocimiento de los Criterios de Beers por parte de los médicos de atención primaria es inadecuado.

La AGS actualiza periódicamente los Criterios de Beers para reflejar la evolución de la base de evidencia y las prácticas clínicas. La actualización más reciente de los Criterios de Beers, publicada en 2023, incluye una revisión de las recomendaciones para mejorar la seguridad y eficacia de los medicamentos en adultos mayores. Estar familiarizado con estos cambios es vital para identificar medicamentos potencialmente inapropiados para los adultos mayores, reduciendo así el riesgo de eventos adversos y optimizando la atención para la población que envejece.

Nuevos en la lista: inhibidores de SGLT2

La AGS agregó nuevos medicamentos a la lista de medicamentos potencialmente inapropiados (Potentially inappropriate medications o PIMs). Una incorporación importante son los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2), incluyendo la *canagliflozina* y la *dapagliflozina*. Estos medicamentos han ganado popularidad debido a su eficacia para reducir los niveles de glucosa en sangre y sus beneficios cardiovasculares y renales. Sin embargo, la evidencia reciente del ensayo EMPA-REG OUTCOME, el programa CANVAS, el ensayo DAPA-HF y los datos de vigilancia posterior a la comercialización han suscitado inquietudes sobre su perfil de seguridad en adultos mayores, en particular el mayor riesgo de infecciones urogenitales y deshidratación.

La inclusión de los inhibidores de SGLT2 en los criterios de Beers refleja una mayor conciencia de estos riesgos, que pueden ser especialmente problemáticos en pacientes mayores. Las

infecciones urogenitales (incluidas las infecciones del tracto urinario y las infecciones fúngicas) pueden provocar molestias y complicaciones significativas, en particular en adultos mayores con un sistema inmunológico debilitado u otras comorbilidades. La deshidratación es otro motivo de preocupación, ya que puede exacerbar afecciones preexistentes, como la enfermedad renal, y aumentar el riesgo de lesión renal aguda, hipotensión y desequilibrios electrolíticos.

Los médicos deben considerar cuidadosamente la relación riesgo-beneficio en cada paciente, en particular en aquellos con antecedentes de infecciones recurrentes del tracto urinario, fragilidad o insuficiencia renal. Es posible que se justifiquen estrategias alternativas de manejo de la diabetes en pacientes con mayor riesgo de estos efectos adversos.

Eliminado de la lista: Doxepina

La actualización de los criterios Beers de 2023 también incluyó la eliminación de ciertos medicamentos de la lista de medicamentos potencialmente inapropiados. Las iteraciones anteriores de los criterios incluían a la *doxepina* como un medicamento potencialmente inapropiado porque preocupaban sus propiedades sedantes y el riesgo de efectos adversos anticolinérgicos, como confusión, sequedad de boca, estreñimiento y retención urinaria, que son particularmente problemáticos en los adultos mayores.

Sin embargo, evidencia reciente –incluyendo un metaanálisis y la vigilancia posterior a la comercialización– sugieren que, en dosis muy bajas, los efectos sedantes de la *doxepina* son suficientes para ayudar a conciliar el sueño sin causar efectos anticolinérgicos o sedantes significativos. Este hallazgo llevó a AGS a eliminar el fármaco de la lista cuando se utiliza en dosis de 6 mg/día o inferiores.

El cambio pone de relieve un aspecto importante de la farmacoterapia geriátrica: la naturaleza dependiente de la dosis de muchos efectos adversos.

La *doxepina* en dosis bajas ofrece una opción más segura para tratar el insomnio en adultos mayores que pueden no tolerar o no responder a otros sedantes-hipnóticos. No obstante, sigue siendo esencial vigilar de cerca a los pacientes para detectar cualquier signo de efectos adversos, en particular durante el período inicial del tratamiento.

Recomendaciones revisadas: inhibidores de la bomba de protones

La última actualización de los Criterios Beers incluyó importantes revisiones de las recomendaciones existentes, con un énfasis significativo en el uso de inhibidores de la bomba de protones (IBP), como el omeprazol y el esomeprazol.

Si bien estos medicamentos se usan ampliamente para tratar afecciones como la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) y la úlcera péptica, su uso a largo plazo por adultos mayores se ha ido analizando cada vez más porque ha ido surgiendo evidencia que vincula a los IBP con varios resultados adversos, incluyendo la pérdida ósea, las fracturas y las infecciones por *Clostridium difficile*. Estos riesgos son particularmente preocupantes en los adultos mayores que pueden tener un mayor riesgo de osteoporosis y caídas.

Los criterios actualizados enfatizan la necesidad de desprescribir IBP en adultos mayores, especialmente cuando no hay una indicación clara para su uso continuo. Por ejemplo, si a un paciente se le recetó inicialmente un IBP para el tratamiento a corto plazo de una úlcera péptica o esofagitis erosiva, pero la afección subyacente se ha resuelto, puede ser adecuado disminuir gradualmente la dosis del medicamento.

Además, la asociación entre el uso prolongado de IBP y las infecciones por *C. diff* añade otro riesgo, ya que estas infecciones pueden ser especialmente graves y difíciles de tratar en pacientes mayores. Los médicos deben reevaluar la necesidad de continuar el tratamiento con IBP con regularidad y considerar tratamientos alternativos, como modificaciones del estilo de vida o el uso intermitente de antiácidos o bloqueadores H₂, cuando sea apropiado.

Estudio demuestra que el hipotiroidismo subclínico se resuelve sin fármacos en muchos adultos mayores

(Subclinical Hypothyroidism Resolves Without Drugs in Many Older Adults, Study Shows)

Worst Pills, Best Pills. Agosto de 2024

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2024; 27(4)*

Tags: uso de levotiroxina en adultos y ancianos mayores con hipotiroidismo subclínico

Situada en la parte inferior delantera del cuello, la glándula tiroides produce hormonas tiroideas, principalmente tiroxina. La tiroxina desempeña un papel fundamental en el crecimiento y el desarrollo de niños y adolescentes, y regula el consumo de energía y otras funciones del organismo, en personas de todas las edades. La hormona estimulante de la tiroides (TSH o Thyroid-stimulating hormone), producida por la glándula pituitaria (una pequeña glándula situada en la base del cerebro), estimula la producción de T₄, una forma de tiroxina utilizada por el organismo [1].

El hipotiroidismo (tiroides hipoactiva) se caracteriza por niveles elevados de TSH en la sangre. Existen dos tipos de hipotiroidismo. El primer tipo es el hipotiroidismo manifiesto, que afecta aproximadamente al 0,3% de los estadounidenses y se asocia con niveles bajos de T₄ libre y ciertos síntomas (como cabello quebradizo, intolerancia al frío, estreñimiento, piel seca, fatiga, calambres musculares y aumento de peso) [2, 3]. El segundo tipo, el hipotiroidismo subclínico, es más frecuente y afecta aproximadamente al 4,3% de los estadounidenses. Las personas con hipotiroidismo subclínico tienen niveles normales de T₄ libre y no suelen presentar síntomas. El hipotiroidismo subclínico se diagnostica en base a los resultados de las pruebas de laboratorio [4].

Consideraciones para la implementación práctica

Los criterios de Beers deben servir como guía, no como un reglamento estricto. La atención individualizada sigue siendo primordial, especialmente para los adultos mayores con múltiples enfermedades crónicas. Los proveedores deben sopesar cuidadosamente la relación riesgo-beneficio de cada medicamento, teniendo en cuenta el estado de salud general del paciente, su expectativa de vida y sus preferencias personales.

La desprescripción es un concepto particularmente importante; las revisiones periódicas de los medicamentos son esenciales para identificar y suspender los medicamentos potencialmente inapropiados.

Este proceso requiere una estrecha colaboración con los farmacéuticos, quienes pueden proporcionar información valiosa para optimizar los regímenes de medicación y minimizar los daños.

Al hablar sobre cambios de medicación con pacientes mayores, es importante comunicarse con claridad y compasión. Aborde cualquier inquietud que puedan tener sobre la interrupción o el cambio de medicación y asegúrese de que comprendan los motivos de los cambios. El control y el seguimiento continuos también son fundamentales para garantizar que el nuevo régimen sea eficaz y bien tolerado.

Las guías de práctica clínica recomiendan que las personas con hipotiroidismo manifiesto reciban tratamiento con *levotiroxina* (Ermeza, Euthyrox, Levo-T, Levolet, Levoxyl, Synthroid, Thyquidity, Thyro-TABS, Tirosint, Unithroid y genéricos), una forma sintética de tiroxina oral que se toma una vez al día [5]. Una vez iniciado el tratamiento, suele continuarse de por vida para mantener los niveles normales de la hormona tiroidea y prevenir complicaciones, como un desarrollo deficiente en niños y la esterilidad en adultos. Sin embargo, la FDA no ha aprobado la *levotiroxina* para tratar el hipotiroidismo subclínico. Por lo tanto, el uso de levotiroxina en adultos y ancianos mayores con hipotiroidismo subclínico ha sido controvertido.

Para el hipotiroidismo subclínico, se recomienda una estrategia de esperar y ver si los niveles de TSH se normalizan espontáneamente con el tiempo [6]. Aunque esta estrategia ha sido respaldada por varios estudios en adultos, no se ha estudiado lo suficiente en adultos mayores.

Un gran estudio multicéntrico longitudinal, realizado en Europa, publicado en el número de febrero de 2024 de *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* (Revista de Endocrinología Clínica y Metabolismo), reveló que la normalización espontánea de los niveles de TSH se produjo en el transcurso aproximado de un año, en alrededor de la mitad de los adultos mayores con hipotiroidismo subclínico leve. Los hallazgos apoyan una estrategia de esperar y ver para el hipotiroidismo subclínico en esta población.

El nuevo estudio [7]

Los investigadores analizaron los datos de dos ensayos clínicos aleatorizados de doble ciego y controlados con placebo, con diseños casi idénticos. Los ensayos investigaron el efecto del tratamiento con levotiroxina en adultos mayores con hipotiroidismo subclínico en los Países Bajos, Irlanda y el Reino Unido. A partir de estos ensayos, los investigadores obtuvieron datos sobre sujetos que no recibieron levotiroxina, y analizaron el grado de resolución espontánea de esta enfermedad entre ellos.

En el primer ensayo, denominado TRUST, los investigadores analizaron los datos basales (previos al tratamiento) de 2.335 sujetos de 65 años o más (mediana de edad: 73 años) no institucionalizados. En el segundo ensayo, denominado IEMO, los investigadores analizaron los datos de seguimiento de 361 sujetos de 80 años o más (mediana de edad: 75 años) no institucionalizados y que recibieron placebo durante el ensayo.

Casi todos los sujetos de edad avanzada seleccionados en ambos ensayos presentaban hipotiroidismo subclínico leve —definido como la presencia de al menos un nivel elevado de TSH (entre 4,6 y menos de 10 miliunidades internacionales/litro [mUI/L]) y un nivel normal de T4 libre, durante el período basal—. Dado que los sujetos del ensayo IEMO se habían realizado al menos dos mediciones de niveles basales elevados de TSH, con al menos tres meses de distancia, se consideró que estos sujetos tenían hipotiroidismo subclínico persistente.

Tras una mediana de un año de seguimiento, los niveles de TSH del 61% de los sujetos mayores del ensayo TRUST se habían normalizado sin tratamiento. Del mismo modo, tras un año de seguimiento, los niveles de TSH del 40% de los sujetos mayores del ensayo IEMO habían vuelto al rango normal.

En general, los investigadores descubrieron que el sexo femenino y un nivel inicial más bajo de TSH se asociaban de forma independiente con que los niveles de TSH volvieran al rango normal. Las mujeres mayores tenían más probabilidades que los hombres con los mismos niveles iniciales de TSH, de que sus niveles hormonales volvieran al rango normal. En particular, las mujeres mayores que tenían un nivel inicial de TSH de 5 mUI/L tenían un 73% de probabilidades de alcanzar niveles normales de TSH y las que tenían un nivel inicial de TSH de 10 mUI/L tenían un 20% de probabilidades de alcanzar niveles normales de TSH. Por el contrario, en el caso de los hombres mayores, la probabilidad de normalización de la TSH disminuyó del 76%, cuando su nivel basal era de 5 mUI/L, a solo el 7%, cuando su nivel basal de TSH era de 10 mUI/L.

Otros factores que se asociaron de forma independiente, con que los niveles de TSH volvieran al rango normal, fueron la ausencia de anticuerpos contra la peroxidasa tiroidea, un nivel inicial de T4 normal más alto, tener menos edad y realizar las mediciones de TSH en verano.

En la actualidad, los médicos suelen obtener dos mediciones de TSH con tres meses de distancia, antes de considerar iniciar el tratamiento con levotiroxina en pacientes que padecen hipotiroidismo subclínico. El nuevo estudio apoya un cambio en esta práctica: obtener tres mediciones de TSH con varios meses

de distancia. Si se adopta este cambio de práctica, se iniciaría el tratamiento con levotiroxina en menos adultos mayores, según los resultados del nuevo estudio. Esto también significaría que se podrían evitar las complicaciones del sobretratamiento con levotiroxina (como ansiedad, osteoporosis [pérdida de masa ósea], palpitaciones, taquicardia, sudoración, temblores y pérdida de peso).

Qué hacer

Si tu médico determina que tienes hipotiroidismo subclínico a partir de una sola prueba de TSH, discuta con él la posibilidad de hacerse dos pruebas adicionales de TSH con varios meses de distancia, antes de considerar la terapia con hormonas tiroideas. Siga una dieta equilibrada que incluya nutrientes esenciales (como nueces de Brasil, col rizada y espinacas) para favorecer la salud de su tiroides [8].

Cuando necesite tratamiento, opte por la *levotiroxina*. No utilice *liotironina* (ni medicamentos que contengan esta sustancia) como terapia de mantenimiento para el hipotiroidismo, ya que no existe evidencia a largo plazo que respalde su eficacia o seguridad en relación con el tratamiento basado únicamente en levotiroxina [9].

No utilice extractos de tiroides (Armour Thyroid, Natural Thyroid y otros), que no están regulados por la FDA [10]. Los extractos de tiroides pueden tener dosis inconsistentes.

Referencias

1. American Thyroid Association. Thyroid function tests. 2019. https://www.thyroid.org/wp-content/uploads/patients/brochures/FunctionTests_brochure.pdf. Accessed May 30, 2024.
2. Simon C, Weidman-Evans E, Allen S. Subclinical hypothyroidism: To treat or not to treat? *JAAPA*. 2020;33(5):21-26.
3. Hollowell J, Staehling N, Flanders W, et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(2):489-499.
4. Ross D. Subclinical hypothyroidism in nonpregnant adults. *UpToDate*. April 2024.
5. Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, et al. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the American Thyroid Association task force on thyroid hormone replacement. *Thyroid*. 2014;24(12):1670-1751.
6. Calissendorff J, Falhammar H. To treat or not to treat subclinical hypothyroidism, what is the evidence? *Medicina*. 2020;56(1):40.
7. van der Spoel E, van Vliet NA, Poortvliet RKE, et al. Incidence and determinants of spontaneous normalization of subclinical hypothyroidism in older adults. *J Clin Endocrinol Metab*. 2024;109(3):e1167-e1174.
8. Zhou Q, Xue S, Zhang L, Chen G. Trace elements and the thyroid. *Front Endocrinol*. 2022;13(October 24):904889.
9. Oral treatments for hypothyroidism. *Worst Pills, Best Pills News*. November 2016. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/1067>. Accessed May 30, 2024.
10. Food and Drug Administration. Older therapies aren't necessarily better for thyroid hormone replacement. January 4, 2023. <https://www.fda.gov/consumers/consumer-updates/older-therapies-arent-necessarily-better-thyroid-hormone-replacement>. Accessed May 30, 2024.

Manejo de la hipertensión en personas mayores: conceptos actuales

(Managing hypertension in older people: current concepts)

James Steckelmacher, Catherine Graham, Carmela Maniero, Ajay Gupta

Drug and Therapeutics Bulletin (DTB), 2024 Sep 25;62(10):149-155. doi: 10.1136/dtb.2023.000031

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2024; 27 (4)*

Tags: tratamiento farmacológico de la hipertensión en personas mayores, riesgos potenciales del tratamiento de la hipertensión, guía internacional sobre la presión arterial, polifarmacia, fragilidad de los adultos mayores, control de la tensión arterial, fragilidad y multimorbilidad

REVISIÓN

Resumen

El tratamiento de la hipertensión en las personas mayores es complicado debido a los cambios fisiopatológicos ocasionados por el envejecimiento, las comorbilidades asociadas, la fragilidad y la polifarmacia, además de que se suele basar en una evidencia deficiente. Este artículo ofrece una visión general de estos factores y de la evidencia disponible relacionada con estos, con especial atención a las cuestiones clínicas y a las guías de consenso.

Puntos más importantes

- La rigidez de la pared arterial relacionada con la edad, y el deterioro de la regulación autonómica, implican que la hipertensión sistólica aislada, la hipertensión supina y la hipotensión ortostática sean fenotipos comunes en las personas mayores con hipertensión que junto con las comorbilidades y la polifarmacia, hacen que el tratamiento sea más difícil.
- Muchas personas mayores presentan una importante variabilidad de la presión arterial, lo que a menudo dificulta el tratamiento.
- Está demostrado que el tratamiento farmacológico de la hipertensión aporta beneficios en términos de mortalidad y morbilidad en las personas mayores, aunque la evidencia es escasa en los pacientes frágiles y en los que presentan un grado significativo de variabilidad de la presión arterial e hipotensión ortostática.
- Las guías varían en sus umbrales y objetivos para el control de la presión arterial, pero existe consenso en que los profesionales de salud deben ejercer su juicio clínico y tomar decisiones conjuntas a la hora de sopesar los riesgos y beneficios que conlleva iniciar el tratamiento en pacientes frágiles y muy ancianos.
- Las personas mayores frágiles no suelen estar suficientemente representadas en los ensayos clínicos y, hasta la fecha, no se ha realizado ningún ensayo aleatorizado controlado que analice objetivos específicos de presión arterial para diferentes puntuaciones de fragilidad. Tampoco sabemos qué agente antihipertensivo funciona mejor en aquellos con hipertensión sistólica aislada o variabilidad de la presión arterial significativamente alta.

- El beneficio general del tratamiento de la hipertensión supera el riesgo de daño en personas mayores, incluyendo aquellas con fragilidad. Sin embargo, se debe tener mayor precaución en las personas con fragilidad grave y se debe tratar a cada persona de forma individualizada, debido a los datos contradictorios en cuanto a la verdadera magnitud del daño.

Introducción

La hipertensión afecta al 60% de las personas mayores de 65 años, y su fenotipo cambia con la edad, con un aumento de la presión de pulso, ya que la presión arterial diastólica suele tender a disminuir después de la quinta o sexta década [1, 2]. Por lo tanto, no es de extrañar que la hipertensión sistólica aislada (HSA) sea el fenotipo más prevalente en las personas mayores [2]. El principal factor responsable de estos cambios es la rigidez de la pared arterial, como resultado de procesos relacionados con la edad, como lesiones ateromatosas, calcificaciones, aumento del colágeno, deterioro de la función endotelial vascular y alteración de la reactividad de las células del músculo liso [3]. Además, el deterioro de la regulación autonómica suele afectar a las personas mayores y frágiles, lo que, junto con la rigidez arterial, puede provocar hipotensión ortostática y variabilidad de la presión arterial, otros fenotipos frecuentes entre las personas mayores con hipertensión [3, 4].

También se han descrito cambios relacionados con la edad en el perfil de riesgo cardiovascular. El riesgo relativo de morbilidad y mortalidad cardiovascular asociado a la hipertensión disminuye con la edad, mientras que el riesgo absoluto aumenta. De hecho, en el rango de edad de 40-69 años, cada aumento de 20 mm Hg en la presión arterial sistólica, o de 10 mm Hg en la presión arterial diastólica, corresponde a un aumento de más del doble en la mortalidad cardiovascular y cerebrovascular, mientras que en los adultos de mayores de 80 años este aumento es mucho menos pronunciado; sin embargo, la prevalencia de las enfermedades cardiovasculares (ECV) es elevada, afectando aproximadamente al 86% de los adultos mayores de 80 años, lo que refleja la acumulación de factores de riesgo cardiovascular adicionales a lo largo de la vida [5, 6].

Evidencia de los beneficios del tratamiento farmacológico en personas mayores

El **cuadro 1** muestra un resumen de las evidencias relevantes de los beneficios del tratamiento farmacológico en personas mayores. Una revisión Cochrane (16 estudios, 26.795 participantes) que se publicó en 2019 incluyó ensayos clínicos, realizados en adultos sanos ambulatorios de más de 60 años, que compararon diversos esquemas de tratamiento antihipertensivo con placebo [7]. La revisión indicó reducciones significativas de la mortalidad total y la morbilidad en los grupos de tratamiento.

Cuadro 1 Evidencia de los beneficios del tratamiento farmacológico en personas mayores, de varios ensayos clínicos aleatorizados

Ensayo clínico	Año	Número total de pacientes	Principales criterios de inclusión	Intervención	Resultado (intervención vs placebo) (95% IC)
Ensayo sobre la hipertensión en personas de edad muy avanzada (HYVET o Hypertension in the Very Elderly Trial) [1]	2008	3.845	Edad >80 años y presión arterial sistólica >160 mm Hg	Indapamida (\pm perindopril) frente al placebo	Criterio de valoración primario: HR de accidente cerebrovascular mortal o no mortal 0,70 (0,49 a 1,01)*. Criterio de valoración secundario: HR de mortalidad total 0,79 (0,65 a 0,95) Número necesario a tratar 43 HR de eventos cardiovasculares mortales o no mortales 0,66 (0,53 a 0,82) Número necesario a tratar 31
Análisis post hoc del HYVET [2]	2015	2.656	Edad >80 años y presión arterial sistólica >160 mm Hg con fragilidad	Indapamida (\pm perindopril) frente al placebo	Criterio de valoración primario: HR de accidentes cerebrovasculares mortales o no mortales 0,59 (0,45 a 0,77) Criterio de valoración secundario: HR de mortalidad total 0,83 (0,55 a 1,04)* HR de eventos cardiovasculares fatales o no fatales HR 0,59 (0,45 a 0,77)
Análisis post hoc del Ensayo de Intervención en la Presión Arterial Sistólica (SPRINT o Systolic Blood Pressure Intervention Trial) [3]	2016	2.636	Edad >75 años y presión arterial sistólica >130 mm Hg	Tratamiento intensivo de la presión arterial (objetivo de presión arterial sistólica < 120 mm Hg), frente al tratamiento estándar de la presión arterial (objetivo de presión arterial sistólica < 140 mm Hg)	Criterio de valoración primario: HR de la combinación de infarto de miocardio no mortal, síndrome coronario agudo que no desemboca en infarto de miocardio, accidente cerebrovascular no mortal, insuficiencia cardíaca aguda descompensada no mortal y muerte por causas cardiovasculares. 0,66 (0,51 a 0,85) Número necesario a tratar 27 Criterio de valoración secundario: HR de la mortalidad total 0,69 (0,49 a 0,91) Número necesario a tratar 41
Análisis post hoc del SPRINT [4]	2023	2.560	Edad >50 años y presión arterial sistólica >130 mm Hg con fragilidad	Tratamiento intensivo de la presión arterial (objetivo de presión arterial sistólica <120 mm Hg), frente al tratamiento estándar de la presión arterial (objetivo de presión arterial sistólica <140 mm Hg)	Resultado primario: HR de la combinación de infarto de miocardio no mortal, síndrome coronario agudo sin infarto de miocardio, accidente cerebrovascular no mortal, insuficiencia cardíaca aguda descompensada no mortal y muerte por causas cardiovasculares 0,80 (0,63 a 1,02)*. Criterio de valoración secundario: HR de mortalidad total HR 0,78 (0,57 a 1,06)*.
Análisis post hoc SPRINT [5]	2019	8.563	Edad >50 años y presión arterial sistólica de 130 mm Hg	Tratamiento intensivo de la presión arterial (objetivo de presión arterial sistólica <120 mm Hg), frente al tratamiento estándar de la presión arterial (objetivo de presión arterial sistólica <140 mm Hg)	Criterio de valoración secundario: HR de deterioro cognitivo leve 0,81 (0,69 a 0,95) HR de demencia probable HR 0,83 (0,67 a 1,04)*.
Estrategia de Intervención en la Presión Arterial en pacientes hipertensos de edad avanzada (STEP) [6]	2021	8.511	Edad 60-80 años y presión arterial sistólica de 140-190 mm Hg	Tratamiento intensivo de la presión arterial (objetivo de presión arterial sistólica 110-130 mm Hg), frente al tratamiento estándar de la presión arterial (objetivo de presión arterial sistólica de 130-150 mm Hg)	Criterio de valoración primario: HR de la combinación de accidente cerebrovascular, síndrome coronario agudo, insuficiencia cardíaca aguda descompensada, revascularización coronaria, fibrilación auricular o muerte por causas cardiovasculares 0,74 (0,60 a 0,92) Criterio de valoración secundario: HR de mortalidad total 1,11 (0,78 a 1,56)*.

*Sin significancia estadística.

IC: intervalo de confianza; HR: hazard ratio (cociente de riesgos); HYVET: Hypertension in the Very Elderly Trial (Ensayo sobre la hipertensión en personas de edad muy avanzada); SPRINT: Systolic Blood Pressure Intervention Trial (Ensayo de Intervención en la Presión Arterial Sistólica); STEP: Strategy of Blood Pressure Intervention in the Elderly Hypertensive Patients (Estrategia de Intervención en la Presión Arterial en pacientes hipertensos de edad avanzada).

Sin embargo, la mayoría de los participantes tenían edades de menos de 80 años [7-10]. Una excepción fue el ensayo controlado con placebo *Hypertension in the Very Elderly Trial* (HYVET [Ensayo sobre la hipertensión en personas de edad muy avanzada]), que incluyó a 3.845 participantes de más de 80 años y observó que los que recibieron tratamiento con *indapamida* 1,5 mg de liberación modificada, para un objetivo de presión arterial inferior a 150/80 mm Hg, experimentaron una reducción significativa en el criterio de valoración secundario de mortalidad total (Hazard Ratio [HR] 0,79; intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,65 a 0,95) y eventos cardiovasculares (HR 0,66; IC del 95%: 0,53 a 0,82) [11]. Sin embargo, no hubo diferencias en el criterio de valoración primario de derrame cerebral mortal o no mortal (HR 0,70; IC del 95%: 0,49 a 1,01). Cabe señalar que la mayoría de los pacientes necesitaron que se les añadiera *perindopril* para alcanzar el objetivo de presión arterial. Es importante destacar que había una baja prevalencia de enfermedades cardiovasculares en el momento de la inscripción, y que el estudio excluyó a los pacientes con diagnóstico de demencia y a los ingresados en residencias de ancianos. Las puntuaciones del índice de fragilidad se calcularon retrospectivamente y demostraron que, entre los participantes frágiles, se produjo una reducción estadísticamente no significativa del 17% (HR 0,83; IC del 95%: 0,55 a 1,04) de la mortalidad en los que recibieron tratamiento activo, en comparación con los que recibieron placebo [12].

El subanálisis del Ensayo de Intervención en la Presión Arterial Sistólica (SPRINT o Systolic Blood Pressure Intervention Trial), con 2.636 participantes mayores de 75 años, reveló que el tratamiento intensivo de la presión arterial (objetivo de presión arterial sistólica < 120 mm Hg) mejoraba el criterio de valoración cardiovascular primario compuesto (0,66; IC del 95%: 0,51 a 0,85) y el criterio de valoración secundario de mortalidad por todas las causas (HR 0,67; IC del 95%: 0,49 a 0,91), en comparación con el tratamiento estándar de la presión arterial (objetivo de presión arterial sistólica < 140 mm Hg) [13]. Se postuló que un posible mecanismo que podría explicar este resultado podría ser la reducción de la rigidez aórtica en el grupo de tratamiento intensivo tras el tratamiento [14].

Un análisis post hoc del SPRINT demostró que el 26,7% de los participantes tenían fragilidad [14]. En general, los pacientes con fragilidad tenían un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular posterior, que los que no eran frágiles. Aunque con poca potencia, el subestudio mostró que la reducción del riesgo cardiovascular absoluto en pacientes frágiles y no frágiles era comparable, sugiriendo que el beneficio del tratamiento intensivo de la presión arterial en pacientes frágiles es similar al de los no frágiles. Tampoco hubo interacción entre la fragilidad y el control intensivo de la presión arterial en lo que respecta a la seguridad, lo que muestra que aunque los pacientes con fragilidad tienen un mayor riesgo de eventos cardiovasculares, siguen obteniendo beneficios de la reducción intensiva de la presión arterial sin que exista un mayor riesgo de eventos adversos graves. Se necesitan estudios con potencia específica para evaluar la fragilidad y la reducción de la presión arterial, a fin de evaluar estas conclusiones [15].

El estudio *Systolic Blood Pressure Intervention Trial Memory and Cognition in Decreased Hypertension* (SPRINT MIND [Ensayo de intervención sobre la presión arterial sistólica Memoria y cognición en la hipertensión disminuida]) con 9.361 participantes (edad media de 68 años) informó que la diferencia en el criterio de valoración primario de probabilidad de demencia no fue estadísticamente significativa entre el tratamiento intensivo y el estándar (HR 0,83; IC del 95%: 0,67 a 1,04) [15]. Sin embargo, hubo una reducción estadísticamente significativa de la incidencia del criterio de valoración secundario de deterioro cognitivo leve en el grupo de tratamiento intensivo (14,6 frente a 18,3 por 1.000 años-persona; HR 0,81; IC del 95%: 0,69 a 0,95). 95), especialmente entre las personas con mayor riesgo inicial de demencia, y un metaanálisis posterior de ensayos clínicos aleatorizados controlados (5 estudios, 28.008 participantes) ha arrojado evidencia a favor de los beneficios del tratamiento antihipertensivo en edades tardías y avanzadas para reducir el riesgo de demencia (*Odds Ratio* [OR] ajustado: 0,87; IC del 95%: 0,75 a 0,99) [16-18].

Un análisis secundario post-hoc de 355 participantes en el estudio SPRINT evaluó el control de la presión arterial sobre los biomarcadores de la enfermedad de vasos pequeños [17]. Los autores sugirieron que los cambios cognitivos se podrían explicar por una menor progresión de las lesiones de materia blanca y una mejora del flujo sanguíneo cerebral en el grupo de tratamiento intensivo [19]. El ensayo *Strategy of Blood Pressure Intervention in the Elderly Hypertensive Patients* (STEP o Estrategia de Intervención en la Presión Arterial en pacientes hipertensos de edad avanzada), que respalda al SPRINT, demostró que los pacientes chinos de entre 60 y 80 años tratados para mantener una presión arterial sistólica de 110-130 mm Hg presentaban una reducción del criterio de valoración compuesto primario (accidente cerebrovascular, síndrome coronario agudo, insuficiencia cardíaca, revascularización coronaria, fibrilación auricular o muerte por causas cardiovasculares), en comparación con los que recibieron tratamiento para mantener una presión arterial de 130-150 mm Hg (HR 0,74; IC del 95%: 0,60 a 0,75). 74; IC del 95%: 0,60 a 0,92), aunque no demostró beneficios en la mortalidad global en esta población (HR 1,11; IC del 95%: 0,78 a 1,56) [20]. Es importante señalar, en todos los estudios ya mencionados, que el tiempo hasta el beneficio es de años y no de meses. Por ejemplo, en el HYVET, la mediana de la duración del seguimiento fue de 1,8 años y en el SPRINT de 3,1 años, una consideración pertinente en quienes se encuentran en los extremos de la edad, especialmente cuando también se les diagnostica una enfermedad que puede limitar su vida.

Riesgos potenciales del tratamiento de la hipertensión

La hipotensión ortostática se define como un descenso de la presión arterial desde el decúbito supino, o sentado, a una posición de pie de >20 mm Hg en la presión arterial sistólica, o >10 mm Hg en la presión arterial diastólica, con síntomas de mareo, fatiga y palpitaciones. La rigidez arterial altera la función barorrefleja, lo que provoca ajustes inadecuados de la presión arterial y la frecuencia cardíaca en los cambios posturales, los cuales pueden precipitar las caídas [21]. La hipotensión ortostática se asocia a afecciones como la insuficiencia autonómica en la enfermedad de Parkinson y la

polineuropatía relacionada con la diabetes [22]. Los fármacos antihipertensivos pueden causar o exacerbar la hipotensión ortostática, lo que obliga a reducir la intensidad y/o la dosis de los medicamentos [23]. Paradójicamente, un metaanálisis reciente demostró que los objetivos más exigentes del tratamiento de la presión arterial reducen las probabilidades de hipotensión ortostática, con una función barorrefleja y una función diastólica mejoradas, lo que podría contribuir a este efecto [24].

Los efectos adversos son más frecuentes y graves en los adultos mayores tratados con antihipertensivos, que en los pacientes más jóvenes. Además de la hipotensión ortostática, otros posibles riesgos del tratamiento antihipertensivo en adultos de edad avanzada son las complicaciones renales y cerebrales, algunas derivadas directamente del mecanismo de acción (hiperpotasemia con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), antagonistas de los receptores de la angiotensina y diuréticos ahorradores de potasio) y otras derivadas de la hipoperfusión de órganos. Sin embargo, tanto en el ensayo STEP como en el SPRINT se observó que la reducción intensiva de la presión arterial no se asociaba a tasas más elevadas de resultados renales adversos agudos o crónicos [13,20]; además, en el SPRINT no hubo diferencias significativas en la tasa global de eventos graves, incluyendo las caídas con lesiones [13].

Por el contrario, en un estudio retrospectivo de cohortes de registros de médicos generales, el riesgo de caídas fue mayor en aquellos que recibieron tratamiento con medicamentos antihipertensivos; sin embargo, dentro de las limitaciones de los datos observacionales, no se puede concluir que las caídas fueran un resultado directo del tratamiento con antihipertensivos, ya que hay muchas otras causas que pueden provocar las caídas [25]. Además, el riesgo absoluto de daño fue bajo, aunque aumentó notablemente en los pacientes con fragilidad grave y edad superior a 80 años, en los que se propuso que los riesgos eran similares a la probabilidad de beneficio del tratamiento [25]. En resumen, la evidencia para tratar a estos pacientes es razonable, pero siguen existiendo preocupaciones clínicas, especialmente en los más frágiles y ancianos, en los que los efectos adversos son más frecuentes y graves.

Guías internacionales y objetivos de presión arterial

En el cuadro 2 se resumen varias guías internacionales sobre el tratamiento de la hipertensión en adultos mayores [26-31]. En general, estas guías presentan algunas similitudes, pero también algunas diferencias clave. La definición de “persona mayor” varía según las guías (p. ej., >65 años, >75 años y >80 años) y algunas guías diferencian además entre los adultos “de edad avanzada” (65-79 años) y los “de edad muy avanzada” (>80 años) [32]. La mayoría de las guías reconocen que la fragilidad, el estado funcional y la comorbilidad se entrecruzan con la edad, y hacen hincapié en la necesidad de sopesar los riesgos y los beneficios de iniciar el tratamiento en planes de atención personalizados [26-28]. Además, existe heterogeneidad en cuanto a los objetivos de inicio y de presión arterial entre las guías.

Los estudios SPRINT y STEP han influido en el cambio de los objetivos de presión arterial en los últimos años; sin embargo, una revisión Cochrane realizada en 2017 reveló que la evidencia a favor de objetivos de presión arterial más bajos en adultos mayores no era suficiente [33]. Esto explica la heterogeneidad de objetivos entre las guías. El cuadro 2 incluye detalles de los objetivos y umbrales de presión arterial que sugieren estas guías; está claro que todas abogan por objetivos más bajos para los pacientes que están más en forma y/o tienen menos de 80 años, que no difieren de los que se aplican a los adultos más jóvenes. Sin embargo, las guías varían al definir objetivos de presión arterial más elevados (o menos estrictos) para los pacientes frágiles y/o mayores de 80 años. Claramente, ésta es un área de investigación en curso, pero el mensaje es muy consistente en que todos los pacientes deben ser evaluados por su fragilidad y multimorbilidad —independientemente de la edad— y ejercer el juicio clínico y una estrategia personalizada al considerar un objetivo de presión arterial adecuado.

Cuestiones específicas del tratamiento de la hipertensión en personas mayores

Medicamentos de elección y comorbilidades. En cuanto a los fármacos de elección, la mayoría de las guías siguen las recomendaciones para la población general. En general, se reconoce que la monoterapia iniciada con la dosis más baja disponible y una titulación lenta y prudente suele ser preferible en pacientes muy ancianos, frágiles y con comorbilidades, ya que minimiza el riesgo de efectos adversos. En el documento complementario 1 en línea (guía práctica para profesionales de salud) se resumen algunos principios generales que se deben tener en cuenta al realizar la prescripción.

Los bloqueadores de los canales del calcio son la opción de tratamiento preferida para los ancianos, pero los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o los antagonistas de los receptores de la angiotensina, los diuréticos tiazídicos y los diuréticos similares a las tiazidas también son agentes adecuados para el tratamiento de la hipertensión en los ancianos (cuadro 2) [26-30]. Las comorbilidades pueden indicar una preferencia por un agente concreto. Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de la angiotensina son beneficiosos en la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida, en la nefropatía diabética con albuminuria y en la enfermedad renal crónica con proteinuria [34]. Aunque existe una base de evidencias rigurosa de ensayos clínicos aleatorizados controlados que apoyan estas indicaciones, existen datos limitados de que determinados tipos de fármacos antihipertensivos puedan ser beneficiosos en la fragilidad. En un estudio observacional realizado en mujeres mayores con hipertensión, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina se asociaron con un menor descenso de la fuerza muscular a los 3 años y un descenso atenuado de la velocidad de la marcha [35]. Un estudio transversal realizado en adultos mayores con hipertensión, de 65-90 años de edad, sugirió que los individuos que utilizaban bloqueadores de los canales del calcio tenían significativamente menos probabilidades de tener debilidad en la prensión de la mano —una señal de sarcopenia y fragilidad— y se planteó que esto se podría deber a una reducción de la aterosclerosis, que está relacionada con la fragilidad [36]. Sin embargo, se necesitan

más datos con ensayos clínicos rigurosos para probar estas hipótesis y es prematuro concluir qué agentes

antihipertensivos específicos son beneficiosos en la fragilidad.

Cuadro 2. Resumen de las guías internacionales

Guía	Año	Región	Edad del "adulto mayor" (años)	Umbral de presión arterial (mm Hg) para el inicio del tratamiento antihipertensivo en adultos mayores	Tratamientos recomendados	Objetivo de presión arterial en tratamiento (mm Hg)
NICE (Instituto Nacional para la Salud y la Excelencia de los Servicios de Salud) [8,9]	2023	Reino Unido	≥80	Si la presión arterial clínica es >140/90, realizar monitoreo ambulatorio de presión arterial o monitoreo de presión arterial en casa. Si la presión arterial diurna es >135/85, diagnosticar hipertensión.	Primero: bloqueadores de los canales de calcio Segundo: añadir IECA/antagonistas de los receptores de la angiotensina o diuréticos similares a las tiazidas	Edad <80 años: presión arterial clínica <140/90, monitoreo ambulatorio de presión arterial/monitoreo en casa <135/85 Edad >80 años: presión arterial clínica <150/90, monitoreo ambulatorio de presión arterial/monitoreo en casa <145/85
ESH (Sociedad Europea de Hipertensión) [10]	2023	Europa	Edad avanzada >65 Edad muy avanzada >80	Si la edad es de 65-79 años la presión es >140/90. En mayores de 80 años y en buena forma física: lo mismo que para el grupo de 65-79 años. En mayores de 80 años que no están en forma: presión arterial sistólica >160.	Primero: IECA/antagonistas de los receptores de la angiotensina +bloqueadores de los canales de calcio o diurético similar a la tiazida (combinación doble en un solo comprimido) Segundo: IECA/antagonistas de los receptores de la angiotensina+bloqueadores de los canales de calcio+diurético similar a la tiazida (combinación triple en un solo comprimido)	Edad 65-79 años: <140/80; si se tolera bien, intentar <130/80 Edad >80 años y en forma: igual que 65-79 años En mayores de 80 años que no están en forma: presión arterial sistólica 140-150 y presión arterial diastólica <80
ACC/AHA (Colegio Estadounidense de Cardiología/Asociación Estadounidense del Corazón) [7]	2017	EE UU	≥65	Si tiene >65 años y es ambulatorio y no institucionalizado: presión arterial sistólica >130. Si tiene >65 años y alta carga de comorbilidad y esperanza de vida limitada: utilizar el juicio clínico, la preferencia del paciente, la estrategia basada en el equipo para evaluar el riesgo/beneficio y la toma de decisiones compartida.	Primero: IECA/antagonistas de los receptores de la angiotensina y/o bloqueadores de los canales de calcio y/o diurético similar a la tiazida Segundo: añadir un segundo/tercer agente si no está tomando ya IECA/antagonistas de los receptores de la angiotensina o bloqueadores de los canales de calcio o diurético similar a la tiazida	Edad >65 años no institucionalizados y ambulatorios: presión arterial sistólica <130 Utilizar el juicio clínico para comorbilidad de alta carga y esperanza de vida limitada
NHF (Fundación Nacional Australiana del Corazón) [11]	2016	Australia	≥75	Sin diferencial para personas mayores Bajo riesgo de enfermedad cardiovascular, presión arterial de >160/100 Riesgo moderado de enfermedad cardiovascular, presión arterial de >140/90	Cualquiera de los fármacos antihipertensivos de primera línea: IECA/antagonistas de los receptores de la angiotensina, bloqueadores de los canales de calcio, tiazida	Presión arterial sistólica <120

HCG (Guías 2020 Canadienses sobre la Hipertensión) [12]	Canadá ≥75	Sin diferencial para personas mayores Todos >140/90 Enfermedad cardiovascular de bajo riesgo, presión arterial de >160/100 Enfermedad cardiovascular de alto riesgo, presión arterial sistólica de >130 (todos >75 años)	Cualquiera de los fármacos antihipertensivos de primera línea: IECA/antagonistas de los receptores de la angiotensina, bloqueadores de los canales de calcio o diuréticos similar a la tiazida	Edad >75 años clasificada como con enfermedad cardiovascular de alto riesgo, por lo que se debe considerar una presión arterial sistólica <120 Enfermedad cardiovascular de bajo riesgo < 140/90
---	------------	---	--	---

ACC/AHA: Colegio Estadounidense de Cardiología/Asociación Estadounidense del Corazón (American College of Cardiology/American Heart Association); HCG: Guías Canadienses sobre la Hipertensión (Hypertension Canada Guideline); NHF: Fundación Nacional Australiana del Corazón (National Heart Foundation Australia); NICE: Instituto Nacional para la Salud y la Excelencia de los Servicios de Salud National (Institute for Health and Care Excellence); ESH: Sociedad Europea de Hipertensión (European Society of Hypertension).

Los antihipertensivos pueden exacerbar o desencadenar problemas comunes asociados a las personas mayores. Se deben evitar los fármacos de acción central y los alfabloqueantes, ya que pueden aumentar el riesgo de caídas y efectos adversos como la somnolencia, mientras que muchos antihipertensivos pueden causar problemas relacionados con la frecuencia urinaria y la incontinencia. Los diuréticos, en particular, pueden ser antihipertensivos eficaces en las personas mayores, pero por su naturaleza suelen producir efectos adversos urinarios, requieren un monitoreo de las alteraciones electrolíticas y la insuficiencia renal, y se deben utilizar con precaución en las personas con síndrome metabólico, gota o diabetes. En los pacientes con diabetes, hay evidencia de un modesto efecto antihipertensivo con los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2); sin embargo, estos fármacos no están autorizados actualmente para la hipertensión y ninguna guía los recomienda. Aunque cada vez hay más evidencia del efecto de los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2) sobre la presión arterial, se necesitan más evidencias de su efecto sobre el control de la presión arterial y los resultados cardiovasculares [37].

Intervenciones no farmacológicas en el estilo de vida

Los profesionales de salud también deben considerar cómo las intervenciones no farmacológicas en el estilo de vida pueden ayudar a controlar la presión arterial. Dejar de fumar, perder peso en caso de obesidad grave (con precaución en personas frágiles, ya que los programas intensivos de pérdida de peso pueden desencadenar sarcopenia y desnutrición) y aumentar la actividad física (p. ej., danza, tai-chi, caminar) pueden contribuir a reducir la presión arterial [27]. Además, un estudio cruzado de dietas altas y bajas en sodio, en personas de 50 a 75 años, demostró que la reducción de sodio en la dieta disminuía significativamente la presión arterial en la mayoría de los adultos, independientemente del uso de medicamentos antihipertensivos [38].

Hipotensión ortostática/hipertensión nocturna. La hipotensión ortostática se asocia a una mayor mortalidad por cualquier causa y aumenta su prevalencia con la edad [39, 40]. Se asocia a hipertensión supina en el 25% de los pacientes, y la hipertensión supina o nocturna se asocia a una mayor morbilidad y mortalidad cardiovascular, en comparación con la

hipertensión diurna [41, 42].

Sugerimos que se evalúe a los pacientes con hipotensión ortostática para detectar cualquier otra causa y factores desencadenantes, y que se les informe de las estrategias para reducir tal alteración. Mejorar la hidratación bebiendo agua en bolo es probablemente más eficaz que la compresión abdominal y probablemente mejor tolerada, mientras que las medias de compresión más limitada para las piernas pueden resultar ineficaces [43]. Elevar la cabecera de la cama a 10°-20° (20-30 cm) por la noche puede ser eficaz para reducir la hipertensión supina [44]. Otra medida eficaz para tratar la hipertensión supina y mejorar la hipotensión ortostática consiste en tomar los medicamentos por la noche. En el estudio *Treatment in Morning versus Evening* (TIME o Tratamiento Matutino vs Nocturno) realizado en pacientes con una edad media de 65 años, se observó que, aunque no había diferencias en los resultados cardiovasculares, aquellos que tomaban sus medicamentos antihipertensivos por la noche tenían una probabilidad ligeramente menor de sufrir caídas que los del grupo de dosis matutina (21,1% vs 22,2%; p=0,048) [45]. Los médicos también deberían evitar los alfabloqueantes, como la *doxazosina*, ya que representan un mayor riesgo de desencadenar hipotensión ortostática, y deberían optar por administrar IECA o antagonistas de los receptores de la angiotensina en este grupo de pacientes, ya que suponen un riesgo mucho menor de hipotensión ortostática y pueden aumentar el flujo sanguíneo en el cerebro [22, 34, 36, 46]. En resumen, la presión arterial elevada debe seguir tratándose, pero los médicos deben considerar cómo minimizar los efectos adversos, especialmente en aquellos pacientes con evidencia de hipotensión ortostática o hipertensión supina.

Hipertensión sistólica aislada y riesgo de hipotensión

relativa/diastólica. La hipertensión sistólica aislada se define de forma variable como una presión arterial sistólica de >140 mm Hg a >160 mm Hg con una presión arterial diastólica de <90 mm Hg [47]. La hipertensión sistólica es el fenotipo más frecuente de hipertensión en los adultos mayores, a causa de la rigidez arterial, y la presión arterial sistólica y la presión del pulso son mejores indicadores del riesgo de enfermedad cardiovascular en los adultos mayores, que la presión arterial diastólica [47]. De hecho, una presión arterial diastólica baja puede ser perjudicial. Este fenómeno se ha descrito como una “curva en forma de J” en la que el riesgo de accidente cerebrovascular e infarto de miocardio

disminuye a medida que se reduce la presión arterial diastólica, pero solo hasta cierto punto [48]. Una vez que la presión arterial diastólica desciende demasiado —<65 mm Hg para el accidente cerebrovascular y <60 mm Hg para el infarto de miocardio—, el riesgo vuelve a aumentar [48, 49]. Un metaanálisis sugirió una relación lineal entre la presión del pulso >70 mm Hg y el aumento de la mortalidad por enfermedades cardiovasculares, con un aumento de 10 mm Hg en la presión del pulso, asociado a un aumento del 20% en el riesgo de mortalidad por enfermedades cardiovasculares [50].

Causas secundarias de hipertensión en personas mayores.

Las causas secundarias de hipertensión aún se deberían considerar e investigar en pacientes seleccionados, ya que la identificación temprana de una causa reversible o un tratamiento específico podrían evitar la polifarmacia y mejorar el control de la presión arterial. Sin embargo, es discutible si los beneficios de la investigación y el tratamiento específico de las causas secundarias de hipertensión en personas mayores y frágiles superan los riesgos. Aunque las personas con el fenotipo de hipertensión sistólica aislada tienen más probabilidades de padecer hipertensión primaria, se puede sospechar una causa secundaria en aquellas con hipertensión sistodiastólica (presión arterial sistólica >140 y presión arterial diastólica >90), especialmente si presentan hipertensión no controlada con más de tres medicamentos antihipertensivos de diferentes clases, entre ellos un diurético (hipertensión resistente), o cuando existen otros indicadores de una posible causa endocrinológica de la hipertensión a partir de la evaluación clínica (p. ej., hipopotasemia).

La prevalencia de la estenosis de la arteria renal aterosclerótica aumenta con la edad, está presente en aproximadamente el 6,8% de las personas mayores de 65 años, es más frecuente en pacientes con enfermedad coronaria y a menudo se manifiesta con edema pulmonar intermitente [51-53]. El aldosteronismo primario podría representar más del 10% de los pacientes con hipertensión y, aunque existen pocos datos sobre la incidencia en los pacientes de mayor edad, no hay motivos para pensar que sea más baja [54]. Sin embargo, es importante considerar si el diagnóstico con pruebas confirmatorias (es decir, para un adenoma secretor de aldosterona unilateral) cambiaría el tratamiento —¿el paciente estaría en condiciones de someterse a una suprarrenalectomía quirúrgica y se esperaría que se beneficiara de dicha intervención— o si el tratamiento empírico con un antihipertensivo de la clase de los antagonistas de los receptores de mineralocorticoides (p. ej., espironolactona) en aquellos en los que el médico sospecha un aldosteronismo primario representa una estrategia más pragmática? Además, los estudios que analizan los resultados tras una suprarrenalectomía han reclutado a pacientes más jóvenes (entre 44 y 56 años), han incluido exclusivamente estudios de cohortes no aleatorizados y han sugerido que los indicadores de un resultado beneficioso incluyen ser más joven y tener una menor duración de la hipertensión [55]. Del mismo modo, los estudios sobre los resultados de los pacientes sometidos a angioplastia transluminal percutánea por estenosis de la arteria renal aterosclerótica han favorecido el reclutamiento de un subgrupo más joven de personas mayores (a menudo excluyendo a las personas de edad más avanzada), han sido criticados por un sesgo de selección importante y han mostrado solo una tendencia a la reducción de la presión arterial, pero no una reducción significativa, sin

demostrar beneficio alguno en cuanto a la mortalidad, la insuficiencia renal terminal o los episodios cardiovasculares graves [56]. Por lo tanto, hay que ser prudentes a la hora de generalizar estos resultados modestos a los grupos de pacientes de más edad y tener en cuenta, durante el proceso de diagnóstico, cómo el diagnóstico de una causa secundaria de hipertensión puede cambiar o no el tratamiento.

La apnea obstructiva del sueño es relativamente frecuente en la tercera edad y es una causa reconocida de hipertensión que, cuando se identifica mediante un estudio del sueño, puede tratarse fácilmente con un tratamiento nocturno de presión positiva continua en las vías respiratorias (CPAP o *continuous positive airway pressure*), y el control de la presión arterial no solo mejora, sino muchos otros aspectos de la calidad de vida. La enfermedad renal crónica y la enfermedad tiroidea se detectan fácilmente con simples análisis de sangre y se deben descartar en el diagnóstico inicial. Se recomienda el monitoreo ambulatorio de la presión arterial durante 24 horas en los adultos mayores para el diagnóstico inicial, para identificar a aquellos con hipertensión supina y “descenso inverso”, en los que la presión arterial aumenta paradójicamente por la noche, y para controlar la respuesta al tratamiento en aquellos con presión arterial nocturna elevada, un fenotipo común en los adultos mayores hipertensos [57].

Polifarmacia y adherencia. Los antihipertensivos múltiples aumentan invariablemente la carga de medicamentos y son culpables habituales de las cascadas de prescripción, mientras que otros fármacos que se suelen recetar a los adultos mayores, como los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), los esteroides y los descongestionantes nasales, pueden elevar la presión arterial. Evitar la prescripción de medicamentos innecesarios o perjudiciales puede ser una medida importante en el control de la hipertensión.

La polifarmacia (más de 5 medicamentos prescritos) también puede tener un impacto negativo en la adherencia a los antihipertensivos, y el cumplimiento disminuye en las personas de edad avanzada, a menudo debido a limitaciones cognitivas y físicas [58]. Por lo tanto, el prescriptor debe pensar en estrategias para mejorar la adherencia, como combinaciones en pastillas individuales, organizadores de pastillas, considerar el uso de preparados de acción prolongada y simplificar los regímenes de dosis (por ejemplo, utilizar medicamentos de una toma al día cuando sea posible) [58].

Fragilidad y estado funcional. La fragilidad se define como un síndrome clínico caracterizado por una disminución de la fuerza, la resistencia y la función fisiológica, que incrementa la vulnerabilidad del individuo a desarrollar una mayor dependencia y/o la muerte [59]. La prevalencia de hipertensión es mayor en los adultos mayores frágiles que en los fuertes, y se ha demostrado que el riesgo de fragilidad aumenta según la presión arterial sistólica [60]. La fragilidad y la hipertensión pueden compartir mecanismos fisiopatológicos comunes como la aterosclerosis, la inflamación y el estrés oxidativo [61]. La mayoría de las guías sugieren evaluar la fragilidad de los adultos mayores hipertensos mediante un sistema de puntuación reconocido —como la escala de fragilidad clínica de Rockwood— como un paso importante para informar sobre los objetivos del tratamiento [62]. Es importante destacar que los

adultos mayores más frágiles suelen estar infrarrepresentados en los ensayos clínicos y, hasta la fecha, no ha habido ningún ensayo aleatorizado controlado que analice los objetivos específicos de presión arterial para diferentes puntuaciones de fragilidad [63].

Inercia terapéutica. La inercia terapéutica es un problema especialmente importante en las personas mayores, no solo en la práctica clínica, sino incluso en los ensayos clínicos. En un análisis secundario del SPRINT, los pacientes de más de 60 años, tanto en el grupo de tratamiento estándar como en el de tratamiento intensivo, tenían menos probabilidades de ser tratados hasta alcanzar la presión arterial objetivo, en comparación con los de menos de 60 años. Este resultado fue independiente de la fragilidad, el deterioro cognitivo leve o la velocidad de la marcha, lo que sugiere que existe un sesgo de prescripción debido a la edad [63].

Conclusión

La hipertensión en las personas mayores suele producirse por la rigidez de la pared arterial relacionada con la edad y, junto con una mayor comorbilidad, forma un fenotipo que puede ser difícil de tratar. Si bien existe una base de evidencias que ha demostrado un beneficio en términos de mortalidad y morbilidad a favor del tratamiento de la hipertensión en adultos mayores, hay una escasez de evidencias en pacientes frágiles y muy ancianos. Esto se refleja en la falta de coherencia en las recomendaciones de las guías internacionales. La realización de nuevas investigaciones que estudien las estrategias de tratamiento de la presión arterial en función de la fragilidad será esencial para la elaboración de futuras guías.

Información para el paciente

La presión arterial alta (hipertensión) afecta a uno de cada tres adultos en el Reino Unido. A medida que se envejece, aumenta la probabilidad de padecer hipertensión. La hipertensión suele ser asintomática, pero si no se trata o no se controla bien puede aumentar el riesgo de padecer cardiopatías, accidentes cerebrovasculares, insuficiencia renal y demencia vascular. Está demostrado que, sea cual sea su edad, un buen control de la tensión arterial es importante para su salud. A medida que envejecemos, el control de la tensión arterial puede resultar difícil debido a diversos factores, pero su médico general puede ayudarle a encontrar la mejor manera de controlarla minimizando los efectos adversos.

Puede obtener más información sobre la hipertensión arterial en:

- ▶ Fundación Británica del Corazón (British Heart Foundation): <https://www.bhf.org.uk/informationupport/risk-factors/high-blood-pressure>
- ▶ Presión arterial en el Reino Unido: <https://www.bloodpressureuk.org/>
- ▶ Inglaterra: <https://www.nhs.uk/conditions/high-blood-pressure-hypertension/>
- ▶ Irlanda del Norte: <https://www.nidirect.gov.uk/conditions/high-blood-pressure-hypertension>
- ▶ Escocia: <https://www.nhsinform.scot/illnesses-and-conditions/heart-and-blood-vessels/conditions/high->

[blood-pressure-hypertension/](https://www.nhs.uk/conditions/high-blood-pressure-hypertension/)

▶ Gales:

[https://111.wales.nhs.uk/encyclopaedia/b/article/bloodpressure\(high\)](https://111.wales.nhs.uk/encyclopaedia/b/article/bloodpressure(high))

Material complementario. Este contenido ha sido facilitado por el autor o autores. No ha sido revisado por BMJ Publishing Group Limited (BMJ o British Medical Journal) y puede que no haya sido revisado por pares. Las opiniones y recomendaciones expresadas en este documento son responsabilidad exclusiva de sus autores y no han sido respaldadas por BMJ. BMJ renuncia a toda responsabilidad derivada de la confianza depositada en el contenido. En caso de que el contenido incluya material traducido, BMJ no garantiza la exactitud y fiabilidad de las traducciones (incluidas, entre otras, las normas locales, las guías clínicas, la terminología, los nombres de los medicamentos y las dosis de los mismos), y no se hace responsable de ningún error y/u omisión derivados de la traducción y adaptación o de otro tipo.

Referencias

- 1 NHS England. Health survey for England 2019 [online]. 2020. Available: <https://digital.nhs.uk/data-and-information/publications/statistical/health-survey-for-england/2019> [Accessed Aug 2024].29
- 2 Franklin SS, Jacobs MJ, Wong ND, *et al.* Predominance of isolated systolic hypertension among middle-aged and elderly US hypertensives: analysis based on National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) III. *Hypertension* 2001;37:869–74.
- 3 Lakatta EG. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part III: cellular and molecular clues to heart and arterial aging. *Circulation* 2003;107:490–7.
- 4 Dani M, Dirksen A, Taraborrelli P, *et al.* Orthostatic hypotension in older people: considerations, diagnosis and management. *Clin Med (Lond)* 2021;21:e275–82.
- 5 Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, *et al.* Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360:1903–13.
- 6 Yazdanyar A, Newman AB. The burden of cardiovascular disease in the elderly: morbidity, mortality, and costs. *Clin Geriatr Med* 2009;25:563–77.
- 7 Musini VM, Tejani AM, Bassett K, *et al.* Pharmacotherapy for hypertension in adults 60 years or older. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;6:CD000028.
- 8 Dahlöf B, Lindholm LH, Hansson L, *et al.* Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet* 1991;338:1281–5.
- 9 Staessen JA, Fagard R, Thijs L, *et al.* Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet* 1997;350:757–64.
- 10 SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. *JAMA* 1991;265:3255.
- 11 Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, *et al.* Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008;358:1887–98.
- 12 Warwick J, Falaschetti E, Rockwood K, *et al.* No evidence that frailty modifies the positive impact of antihypertensive treatment in very elderly people: an investigation of the impact of frailty upon treatment effect in the Hypertension in the Very Elderly Trial (HYVET) study, a double-blind, placebo-controlled study of antihypertensives in people with hypertension aged 80 and over. *BMC Med* 2015;13:78.
- 13 Williamson JD, Supiano MA, Applegate WB, *et al.* Intensive vs standard blood pressure control and cardiovascular disease outcomes in adults aged ≥75 years: a randomized clinical trial. *JAMA* 2016;315:2673–82.
- 14 Upadhyaya B, Pajewski NM, Rocco MV, *et al.* Effect of intensive blood pressure control on aortic stiffness in the Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT-HEART). *Hypertension* 2021;77:1571–80.

- 15 Wang Z, Du X, Hua C, *et al.* The effect of frailty on the efficacy and safety of intensive blood pressure control: a post hoc analysis of the SPRINT trial. *Circulation* 2023;148:565–74.
- 16 Williamson JD, Pajewski NM, Auchus AP, *et al.* Effect of intensive vs standard blood pressure control on probable dementia: a randomized clinical trial. *JAMA* 2019;321:553–61.
- 17 Ghazi L, Shen J, Ying J, *et al.* Identifying Patients for Intensive Blood Pressure Treatment Based on Cognitive Benefit: a Secondary Analysis of the SPRINT Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open* 2023;6:e2314443.
- 18 Peters R, Xu Y, Fitzgerald O, *et al.* Blood pressure lowering and prevention of dementia: an individual patient data meta-analysis. *Eur Heart J* 2022;43:4980–90.
- 19 Rashid T, Li K, Toledo JB, *et al.* Association of intensive vs standard blood pressure control with regional changes in cerebral small vessel disease biomarkers: post hoc secondary analysis of the SPRINT MIND randomized clinical trial. *JAMA Netw Open* 2023;6:e231055.
- 20 Zhang W, Zhang S, Deng Y, *et al.* Trial of intensive blood-pressure control in older patients with hypertension. *N Engl J Med* 2021;385:1268–79.
- 21 Mattace-Raso FUS, van den Meiracker AH, Bos WJ, *et al.* Arterial stiffness, cardiovagal baroreflex sensitivity and postural blood pressure changes in older adults: the Rotterdam Study. *J Hypertens* 2007;25:1421–6.
- 22 Juraschek SP, Cortez MM, Flack JM, *et al.* Orthostatic hypotension in adults with hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension* 2024;81:e16–30.
- 23 By the 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2019 updated AGS Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2019;67:674–94.
- 24 Juraschek SP, Hu J-R, Cluett JL, *et al.* Effects of intensive blood pressure treatment on orthostatic hypotension: a systematic review and individual participant-based meta-analysis. *Ann Intern Med* 2021;174:58–68.
- 25 Sheppard JP, Koshiaris C, Stevens R, *et al.* The association between antihypertensive treatment and serious adverse events by age and frailty: a cohort study. *PLoS Med* 2023;20:e1004223.
- 26 Jones NR, McCormack T, Constanti M, *et al.* Diagnosis and management of hypertension in adults: NICE guideline update 2019. *Br J Gen Pract* 2020;70:90–1.
- 27 Mancia G, Kreutz R, Brunström M, *et al.* 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens* 2023;41:1874–2071.
- 28 Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, *et al.* 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice Guidelines. *Hypertension* 2018;71:e13–115.
- 29 Rabi DM, McBrien KA, Sapir-Pichhadze R, *et al.* Hypertension Canada's 2020 comprehensive guidelines for the prevention, diagnosis, risk assessment, and treatment of hypertension in adults and children. *Can J Cardiol* 2020;36:596–624.
- 30 Gabb GM, Mangoni AA, Anderson CS, *et al.* Guideline for the diagnosis and management of hypertension in adults - 2016. *Med J Aust* 2016;205:85–9.
- 31 Goldie FC, Brady AJB. New National Institute for Health and Care Excellence guidance for hypertension: a review and comparison with the US and European guidelines. *Heart* 2024;110:399–401.
- 32 Bogaerts JMK, von Ballmoos LM, Achterberg WP, *et al.* Do we AGREE on the targets of antihypertensive drug treatment in older adults: a systematic review of guidelines on primary prevention of cardiovascular diseases. *Age Ageing* 2022;51:afab192.
- 33 Garrison SR, Kolber MR, Korownyk CS, *et al.* Blood pressure targets for hypertension in older adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;2017.
- 34 Hua Q, Fan L, Li J, *et al.* 2019 Chinese guideline for the management of hypertension in the elderly. *J Geriatr Cardiol* 2019;16:67–99.
- 35 Onder G, Penninx BWJH, Balkrishnan R, *et al.* Relation between use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and muscle strength and physical function in older women: an observational study. *Lancet* 2002;359:926–30.
- 36 Chuang S-Y, Pan W-H, Chang H-Y, *et al.* Protective effect of calcium channel blockers against frailty in older adults with hypertension. *J Am Geriatr Soc* 2016;64:1356–8.
- 37 Kario K, Ferdinand KC, Vongpatanasin W. Are SGLT2 inhibitors new hypertension drugs? *Circulation* 2021;143:1750–3.
- 38 Gupta DK, Lewis CE, Varady KA, *et al.* Effect of dietary sodium on blood pressure: a crossover trial. *JAMA* 2023;330:2258–66.
- 39 Kostis WJ, Sargsyan D, Mekkaoui C, *et al.* Association of orthostatic hypertension with mortality in the Systolic Hypertension in the Elderly Program. *J Hum Hypertens* 2019;33:735–40.
- 40 Tran J, Hillebrand SL, Meskers CGM, *et al.* Prevalence of initial orthostatic hypotension in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Age Ageing* 2021;50:1520–8.
- 41 Ghazi L, Drawz PE, Pajewski NM, *et al.* The association of orthostatic hypertension with ambulatory blood pressure phenotypes in SPRINT. *Am J Hypertens* 2021;34:511–20.
- 42 Palma J-A, Redel-Traub G, Porciuncula A, *et al.* The impact of supine hypertension on target organ damage and survival in patients with synucleinopathies and neurogenic orthostatic hypotension. *Parkinsonism Relat Disord* 2020;75:97–104.
- 43 Newton JL, Frith J. The efficacy of nonpharmacologic intervention for orthostatic hypotension associated with aging. *Neurol* 2018;91:e652–6.
- 44 Jordan J, Fanciulli A, Tank J, *et al.* Management of supine hypertension in patients with neurogenic orthostatic hypotension: scientific statement of the American Autonomic Society, European Federation of Autonomic Societies, and the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2019;37:1541–6.
- 45 Mackenzie IS, Rogers A, Poulter NR, *et al.* Cardiovascular outcomes in adults with hypertension with evening versus morning dosing of usual antihypertensives in the UK (TIME study): a prospective, randomised, open-label, blinded-endpoint clinical trial. *Lancet* 2022;400:1417–25.
- 46 Goldstein ED, Wolcott Z, Garg G, *et al.* Effect of antihypertensives by class on cerebral small vessel disease: a post hoc analysis of SPRINT-MIND. *Stroke* 2022;53:2435–40.
- 47 Egan BM. Treatment of hypertension in older adults, particularly isolated systolic hypertension [online]. 2023. Available: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-hypertension-in-older-adults-particularly-isolated-systolic-hypertension> [Accessed 29 Aug 2024].
- 48 Vokó Z, Bots ML, Hofman A, *et al.* J-shaped relation between blood pressure and stroke in treated hypertensives. *Hypertension* 1999;34:1181–5.
- 49 Messerli FH, Mancia G, Conti CR, *et al.* Dogma disputed: can aggressively lowering blood pressure in hypertensive patients with coronary artery disease be dangerous? *Ann Intern Med* 2006;144:884–93.
- 50 Blacher J, Staessen JA, Girerd X, *et al.* Pulse pressure not mean pressure determines cardiovascular risk in older hypertensive patients. *Arch Intern Med* 2000;160:1085–9.
- 51 Safian RD, Textor SC. Renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2001;344:431–42.
- 52 Hansen KJ, Edwards MS, Craven TE, *et al.* Prevalence of renovascular disease in the elderly: a population-based study. *J Vasc Surg* 2002;36:443–51.
- 53 Zandparsa A, Habashizadeh M, Moradi Farsani E, *et al.* Relationship between renal artery stenosis and severity of coronary artery disease in patients with coronary atherosclerotic disease. *Int Cardiovasc Res J* 2012;6:84–7.
- 54 Mulatero P, Burrello J, Williams TA, *et al.* Primary aldosteronism in the elderly. *J Clin Endocrinol Metab* 2020;105:dga206.
- 55 Samnani S, Cenzer I, Kline GA, *et al.* Time to benefit of surgery vs targeted medical therapy for patients with primary aldosteronism: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2024;109:e1280–9.
- 56 Raman G, Adam GP, Halladay CW, *et al.* Comparative effectiveness of

- management strategies for renal artery stenosis: an updated systematic review. *Ann Intern Med* 2016;165:635–49.
- 57 Benetos A, Petrovic M, Strandberg T. Hypertension management in older and frail older patients. *Circ Res* 2019;124:1045–60.
- 58 Burnier M, Polychronopoulou E, Wuerzner G. Hypertension and drug adherence in the elderly. *Front Cardiovasc Med* 2020;7:49.
- 59 Morley JE, Vellas B, van Kan GA, et al. Frailty consensus: a call to action. *J Am Med Dir Assoc* 2013;14:392–7.
- 60 Newman AB, Gottdiener JS, Mcburnie MA, et al. Associations of subclinical cardiovascular disease with frailty. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*

- 2001;56:M158–66.
- 61 Liu P, Li Y, Zhang Y, et al. Frailty and hypertension in older adults: current understanding and future perspectives. *Hypertens Res* 2020;43:1352–60.
- 62 Moorhouse P, Rockwood K. Frailty and its quantitative clinical evaluation. *J R Coll Physicians Edinb* 2012;42:333–40.
- 63 Zheutlin AR, Addo DK, Jacobs JA, et al. Evidence for age bias contributing to therapeutic inertia in blood pressure management: a secondary analysis of SPRINT. *Hypertension* 2023;80:1484–93

El costo de medicamentos potencialmente inapropiados para adultos mayores en Canadá: un estudio transversal comparativo

(*The cost of potentially inappropriate medications for older adults in Canada: A comparative cross-sectional Study*)

Huon J, Sanyal C, Gagnon CL, Turner JP, Khuong NB, Bortolussi-Courval É, et al.

J Am Geriatr Soc. noviembre de 2024;72(11):3530-40.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39235969/> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2024; 27 (4)

Tag: Canadá, Costo, medicamentos potencialmente inapropiados, adultos mayores.

Resumen

Antecedentes: Los medicamentos potencialmente inapropiados (PIM, por sus siglas en inglés *Potentially inappropriate medications*) son medicamentos cuyos daños pueden superar los beneficios para una persona determinada. Aunque se recetan en exceso a los adultos mayores, sus costos directos para el sistema de atención médica están mal descritos.

Métodos: Estudio transversal del costo de los PIM para los canadienses de 65 años o más, utilizando criterios adaptados de la Sociedad Estadounidense de Geriátrica. Los autores examinaron las facturas de las recetas del Sistema Nacional de Información sobre Utilización de Medicamentos Recetados en 2021 y las compararon con 2013. Los niveles generales de gasto anual total ajustado por inflación en PIM, el costo promedio por exposición trimestral y las exposiciones trimestrales promedio a PIM se calcularon en dólares canadienses CAD\$.

Resultados: La exposición a la mayoría de las categorías de PIM disminuyó, a excepción de los gabapentinoides, los inhibidores

de la bomba de protones y los antipsicóticos, los cuales aumentaron.

Los canadienses gastaron CAD\$1.000 millones en PIM en 2021, una reducción del 33,6% en comparación con 2013 (CAD\$1.500 millones). En 2021, los mayores gastos anuales fueron en inhibidores de la bomba de protones (CAD\$211 millones) y gabapentinoides (CAD\$126 millones). El monto trimestral gastado en PIM por persona expuesta disminuyó de CAD\$95 a CAD\$57.

En términos de costo medio por persona, los opioides y los antipsicóticos fueron los más altos (CAD\$138 y CAD\$118 por exposición). Es posible que se haya ahorrado algún costo como consecuencia de una disminución observada del 16,4% en la tasa trimestral de exposición a PIM (de 7.301 por 10.000 en 2013 a 6.106 por 10.000 en 2021).

Conclusiones: Si bien los gastos en PIM han disminuido en Canadá, el costo general sigue siendo alto. La prescripción de algunas clases de medicamentos antipsicóticos muy nocivos ha aumentado, por lo que se necesitan intervenciones dirigidas y que puedan beneficiar a más población.

Prevalencia de medicamentos potencialmente inapropiados y dinámica de prescripción en pacientes ancianos hospitalizados en España

(*Prevalence of potentially inappropriate medications and prescription dynamics in elderly hospitalized patients in Spain*)

Puig T, Leache L, González-Senac NM, Carreras E, Gutiérrez-Valencia M, Losa L, et al.

BMC Geriatr. 30 de septiembre de 2024;24(1):798.

<https://bmgeriatr.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12877-024-05308-3> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2024; 27 (4)

Tag: España; Costo; medicamentos potencialmente inapropiados, adultos mayores.

Resumen

Objetivo: En los últimos años, la necesidad de mejorar la prescripción de medicamentos a la población de mayor edad ha surgido como un importante problema de salud pública. En este estudio, el objetivo de los autores consistió en evaluar la prevalencia de medicamentos potencialmente inapropiados en adultos hospitalizados de ≥ 75 años.

Pacientes y métodos: Estudio observacional descriptivo retrospectivo de pacientes en 16 hospitales de España. La población de estudio incluyó a pacientes hospitalizados de ≥ 75 años ingresados durante un período de 7 días (del 10 al 16 de mayo de 2021). Los datos se obtuvieron de las bases de datos de las farmacias de los hospitales participantes. La lista de medicamentos potencialmente inapropiados se basó en los criterios Beers, STOPP-START, EU-PIM y PRISCUS.

Resultados: Se incluyó a un total de 4.183 pacientes. Se detectaron medicamentos potencialmente inapropiados en el

23,5% (N = 1.126) de la cohorte. Las tasas de prevalencia en los hospitales participantes oscilaron entre el 10% y el 42,5%. La razón de medicamentos potencialmente inapropiados /paciente fue de 1,2. Los más productos potencialmente inapropiados prescritos con mayor frecuencia fueron *midazolam*, *dexketoprofeno*, *diazepam* y *doxazosina*. Todos ellos, a excepción de *doxazosina*, se prescribieron con mayor frecuencia a mujeres. Las benzodiazepinas representaron el 70% de todos los medicamentos potencialmente inapropiados. En el 35% de los casos, el consumo de estos medicamentos se inició antes del ingreso hospitalario. De los 818 medicamentos iniciados durante la hospitalización, los dos más comunes fueron las benzodiazepinas (49%) y los antiinflamatorios (25%). En el momento de dar el alta a los pacientes, solo se prescribieron el 4,9% de los medicamentos iniciados durante la hospitalización.

Conclusión: En esta población de pacientes mayores hospitalizados, la prevalencia general de prescripción de medicamentos potencialmente inapropiados fue moderada. Sin embargo, la tasa de prevalencia en los hospitales participantes fue muy variable. En la mayoría de los casos, los medicamentos potencialmente inapropiados prescritos antes de la hospitalización para tratar enfermedades crónicas no se retiraron durante la hospitalización. No se observó un aumento significativo de la prescripción de medicamentos potencialmente inapropiados desde antes del ingreso hasta después del alta.

Estos hallazgos subrayan la necesidad de intervenciones multidisciplinarias para optimizar el tratamiento farmacológico para los adultos mayores en el ámbito hospitalario, a fin de reducir las consecuencias de los medicamentos potencialmente inapropiados en los pacientes.

Suplementación con vitamina D e incidencia de fracturas en la población anciana sana: un metaanálisis de ensayos controlados aleatorizados

(*Vitamin D Supplementation and the Incidence of Fractures in the Elderly Healthy Population: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials*)

de Souza, M.d.M., Moraes Dantas, R.L., Leão Durães, V. et al.

J GEN INTERN MED (2024). <https://doi.org/10.1007/s11606-024-08933-1>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2024; 27(4)

Introducción: Aunque es un componente bien establecido del metabolismo óseo, la eficacia y seguridad de la suplementación con *vitamina D* para la prevención de fracturas en individuos sanos de edad avanzada aún no está clara.

Objetivo: Realizar un metaanálisis comparando la suplementación con *vitamina D* con placebo y su contribución a la incidencia de fracturas.

Métodología: Este metaanálisis se registró en el Registro Prospectivo Internacional de Revisiones Sistemáticas (PROSPERO), bajo el protocolo CRD42023484979. Buscamos sistemáticamente en las bases de datos PubMed, Embase y Cochrane Central desde su inicio hasta noviembre de 2023 ensayos controlados aleatorizados (ECA) que compararan la suplementación con *vitamina D* versus placebo en personas de 60 años o más y sin afecciones médicas relacionadas con los huesos, como cáncer y osteoporosis.

Resultados: Se incluyeron siete ensayos clínicos aleatorizados con 71.899 pacientes, de los cuales 36.822 (51,2%) eran mujeres.

No hubo diferencia significativa en la incidencia total de fracturas (RR 1,03; IC del 95% 0,93-1,14; $p = 0,56$; $I^2 = 58\%$) entre grupos o subgrupos. Sin embargo, las mujeres tuvieron un mayor riesgo de fracturas de cadera (164 frente a 121 eventos; RR 1,34; IC del 95% 1,06-1,70; $p = 0,01$; $I^2 = 0\%$). No hubo diferencia significativa en fracturas no vertebrales, desarrollo de fracturas osteoporóticas o caídas (RR 1,02; IC del 95%: 0,94-1,12; $p = 0,6$; $I^2 = 47\%$; RR 0,97; IC del 95%: 0,87-1,08; $p = 0,63$; $I^2 = 0\%$; RR 1,01; IC del 95%: 0,97-1,04; $p = 0,66$; $I^2 = 55\%$, respectivamente).

Conclusión: La suplementación con *vitamina D* no reduce la tasa total de desarrollo de fracturas en la población anciana sana y puede aumentar la incidencia de fracturas de cadera entre mujeres ancianas sanas. Este hallazgo sugiere abstenerse de recetar dosis altas e intermitentes de *vitamina D*, sin calcio, a personas de 60 años o más con concentración sérica de *vitamina D* desconocida o estado de osteoporosis y una ingesta inadecuada de calcio.

El Departamento de Salud pública una guía farmacoterapéutica para profesionales que atienden a las personas mayores en residencias y centros sociosanitarios

Gobierno del País Vasco, 14 de octubre de 2024

<https://www.euskadi.eus/gobierno-vasco/-/noticia/2024/el-departamento-salud-publica-guia-farmacoterapeutica-profesionales-que-atienden-personas-mayores-residencias-y-centros-sociosanitarios/>

Pretende ser una herramienta ágil de ayuda a la prescripción, con recomendaciones para optimizar el uso racional de medicamentos, aumentar la seguridad y reducir el riesgo de efectos adversos en la población geriátrica, que en Euskadi supera las 20.000 personas.

El Departamento de Salud del Gobierno Vasco ha publicado una guía farmacoterapéutica, dirigida a los y las profesionales que atienden a las personas mayores en las residencias y centros sociosanitarios de Euskadi, y que recoge los medicamentos recomendados para los problemas de salud más prevalentes en esa población.

En Euskadi más de 514.000 personas, es decir, el 23,5% del total de la población, tienen una edad igual o superior a los 65 años; de ellas, más de 20.000 (casi el 4%) viven en residencias y centros sociosanitarios para personas mayores.

Se trata de personas que con frecuencia padecen múltiples enfermedades crónicas y pueden precisar polimedicación (más de cinco fármacos), lo que aumenta el riesgo de interacciones y reacciones adversas. Así, el uso adecuado de los medicamentos en personas de edad avanzada y su correcta administración es parte integral de una gestión eficiente de las enfermedades crónicas.

De hecho, una de las principales líneas de innovación en la asistencia sanitaria se dirige a potenciar la calidad de la prescripción mediante el uso adecuado y racional de los medicamentos, facilitando su selección dentro del amplio arsenal terapéutico existente.

El propio Plan de Salud de Euskadi 2030 plantea como retos estratégicos el abordaje de la longevidad, el envejecimiento y el desequilibrio demográfico, y, entre sus objetivos, se plantea “lograr la sostenibilidad y excelencia en términos de calidad, humanización y seguridad en los sistemas asistenciales sanitarios y sociosanitarios de Euskadi”.

En línea con ese objetivo de maximizar la seguridad de los pacientes y su calidad de vida, así como la efectividad y la eficiencia de los tratamientos, se enmarca precisamente la publicación de esta guía, un documento de consenso que pretende ser una herramienta de ayuda a la prescripción, de fácil consulta, y basada en la evidencia científica.

Así, la guía aborda las patologías con mayor prevalencia en este segmento de población, como son las relacionadas con el tracto alimentario y el metabolismo; la sangre y los órganos hematopoyéticos; el sistema cardiovascular; las enfermedades dermatológicas; el sistema genitourinario y las hormonas sexuales; el sistema músculo-esquelético; el sistema nervioso; el sistema respiratorio; o los órganos de los sentidos. Además de cuestiones ligadas a tratamientos como los preparados hormonales sistémicos, los antiinfecciosos, o los antiparasitarios, insecticidas y repelentes.

La guía está disponible en este enlace:

https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/farmacia_publicaciones/es_def/adjuntos/Guia-residencias-personas-mayores-Euskadi.pdf

Adopción de los criterios STOPP/START versión 3 en la práctica clínica: guía de preguntas y respuestas para profesionales sanitarios

(Adopting STOPP/START Criteria Version 3 in Clinical Practice: A Q&A Guide for Healthcare Professionals)

Lunghi C, Domenicali M, Vertullo S, Raschi E, De Ponti F, Onder G, Poluzzi E.

Drug Saf. 2024;47(11):1061-1074. doi: 10.1007/s40264-024-01453-1. Epub 2024 Jul 11

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38990488/>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2024; 27(4)

La creciente complejidad de la farmacoterapia geriátrica requiere herramientas eficaces para mitigar los riesgos asociados a la polifarmacia. Los criterios STOPP (*Screening Tool of Older Persons' Potentially Inappropriate Prescriptions*) y START (*Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment*) han sido fundamentales para optimizar la gestión de la medicación entre los adultos mayores.

A pesar de su amplia adopción para mejorar la reducción de medicamentos potencialmente inapropiados (PIM) y los resultados de los pacientes, la implementación de los criterios STOPP/START enfrenta desafíos notables. La gran cantidad de criterios en la última versión y las limitaciones de tiempo en la atención primaria plantean dificultades prácticas, en particular en entornos con un alto número de pacientes mayores.

Este artículo evalúa críticamente los desafíos y las implicaciones cambiantes de la aplicación de la tercera versión de los criterios STOPP/START en varios entornos clínicos, centrándose en el contexto de la atención médica europea. Utilizando un formato de "Preguntas y respuestas", examina la implementación de los criterios y analiza la idoneidad relevante y las posibles adaptaciones para abordar las diversas necesidades de diferentes entornos clínicos. Al enfatizar estos aspectos, este artículo pretende contribuir al discurso actual sobre la mejora de la seguridad y la eficacia de los medicamentos en la población geriátrica y promover una atención más centrada en la persona en una sociedad que envejece.

Oncología

Retirada del mercado de ibrutinib y problemas con la aprobación terapéutica

(Recall of ibrutinib and issues with therapeutic approval)

Lipfert C, Kim MS, Haslam A, Prasad VK.

BMJ Oncol. Agosto de 2024;3(1):e000418.

<https://bibliotheek.ehb.be:2655/content/bmjonc/3/1/e000418.full.pdf> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2024; 27 (4)*

Tag: IMBRUVICA, ibrutinib, FDA, aprobación acelerada basada en hallazgos no controlados, diseño de ensayo inadecuado, preguntas clínicamente relevantes sin respuesta

En abril de 2023, AbbVie retiró voluntariamente *ibrutinib* (Imbruvica) para el tratamiento del linfoma de células del manto (LCM) y el linfoma de la zona marginal (LZM) en los EE UU [1]. Esta retirada marca el final, por ahora, de 10 años de comercialización y ventas del producto para esta indicación. Aquí, describimos el historial de aprobación y las implicaciones regulatorias de la retirada de *ibrutinib* del mercado estadounidense.

Se presentaron resultados alentadores sobre el uso de *ibrutinib*, un inhibidor de primera clase de la tirosina quinasa de Bruton (BTK por sus siglas en inglés, *Bruton's tyrosine kinase*), para tratar el LCM en la conferencia anual de la Sociedad Americana de Hematología en 2012. Wang *et al* informaron que el 68% de los pacientes con LCM (75/111) que recibieron ibrutinib tuvieron una respuesta objetiva positiva, con pocos eventos adversos graves [2].

La FDA consideró que estos resultados fueron lo suficientemente alentadores y otorgó la aprobación acelerada al ibrutinib el 13 de noviembre de 2013, con la condición de que AbbVie realizara un "ensayo clínico de fase III aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo (PCI-32765MCL3002) de ibrutinib en combinación con bendamustina y rituximab en pacientes con LCM recién diagnosticado"[3].

El ensayo, posteriormente llamado SHINE, utilizó como el criterio de valoración principal la supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia general (SG) como criterio de valoración secundario. Se asignó aleatoriamente a 261 pacientes con LCM para que recibieran ibrutinib y a 262 para que recibieran placebo [4]. Los resultados se publicaron nueve años después en el *New England Journal of Medicine* en junio de 2022.

Después de la aprobación de la FDA, el *ibrutinib* se convirtió en el estándar de atención de la LCM en EE UU. Este régimen de tratamiento, aunque sensato, no estaba basado en datos clínicos formales que respaldaran su eficacia frente a otras alternativas. Sin embargo, SHINE evaluaría el *ibrutinib* en el entorno de primera línea, no como terapia de rescate [4]. El grupo de tratamiento de SHINE experimentó una mejora en la mediana de la SLP en relación con el grupo de control (80,6 frente a 52,9 meses; HR: 0,75; IC del 95 %, 0,59 a 0,96). Sin embargo, no hubo diferencias en la SG: 104 pacientes (39,8 %) del grupo de tratamiento murieron durante el tratamiento frente a 107 pacientes (40,8 %) del grupo de control (HR: 1,07; IC del 95 %, 0,81 a 1,40) [4].

El grupo de *ibrutinib* también experimentó peores problemas de seguridad [4]. Por último, solo el 38,7 % de los pacientes elegibles del grupo de control (41/106) recibieron tratamiento de segunda línea con un inhibidor de BTK [4].

Los investigadores afirman para ese momento, esto era comparable, pero seguía siendo una atención deficiente en EE UU, donde AbbVie estaba tratando de obtener la aprobación. En un comunicado de prensa, AbbVie anunció que el *ibrutinib* no había logrado prolongar la SLP ni la SG en pacientes con LZM (SELENE aún no se ha publicado) [1]. Después de estos dos ensayos negativos, en abril de 2023 AbbVie retiró el *ibrutinib* para las indicaciones de LCM y LZM en los EE UU [4].

El historial regulatorio del *ibrutinib* plantea cuatro ideas: En primer lugar, la SG, no la SLP, sería el criterio de valoración principal más informativo. La SG tiene relevancia intrínseca para los pacientes y el tiempo que se requiere para obtenerla es comparable a la de los criterios de valoración indirectos. En promedio, los ensayos de SG son solo un 12 % más lentos que los ensayos de SLP, con una diferencia de tiempo promedio de solo 11 meses [5].

En segundo lugar, SHINE no logró responder una pregunta clínicamente relevante. En noviembre de 2013, la mayoría de los oncólogos consideraron que el tratamiento utilizado en el grupo de control de SHINE (*bendamustina* y *rituximab* sin *ibrutinib* de rescate ni ningún inhibidor de BTK) era una atención deficiente. No está claro cómo los resultados de SHINE podrían haber informado la práctica clínica, ya que probó un tratamiento poco común (*ibrutinib* de primera línea) contra una terapia deficiente (tratamiento sin un inhibidor de BTK en la progresión). Los pacientes del grupo control deben pasar a la terapia con inhibidores de BTK durante la progresión, cuando se trate de un estándar aprobado para esa localidad.

En tercer lugar, aunque *ibrutinib* se haya retirado del mercado estadounidense, los inhibidores de BTK de segunda generación con el mismo mecanismo de acción, es decir, *zanubrutinib* y *acalabrutinib*, permanecerán en el mercado hasta que se obtengan los resultados de los ensayos de fase III. Estos ensayos no han terminado de reclutar [6,7]. Como tal, estos medicamentos permanecerán en el mercado durante muchos años, a pesar de que el primer fármaco de su clase no haya demostrado eficacia.

En cuarto lugar, al retirar *ibrutinib* del mercado todos los pacientes estadounidenses con LCM han perdido el acceso a él, incluyendo los pacientes que lo utilizaban como tratamiento de rescate que podrían beneficiarse de su administración. Lamentablemente, es poco probable que AbbVie investigue la eficacia de *ibrutinib* en otros entornos. Sin embargo, dado que el fármaco tiene otras aprobaciones, la Red Nacional Integral del

Cáncer puede seguir respaldándolo para el tratamiento de línea más avanzada, como un uso no aprobado.

La aprobación de *ibrutinib* ejemplifica muchos de los problemas con los ensayos actuales y la forma en que se otorgan las autorizaciones: aprobación acelerada basada en hallazgos no controlados, diseño de ensayo inadecuado, preguntas clínicamente relevantes sin respuesta, atención deficiente y uso deficiente de la autoridad regulatoria.

Diez años después de su aprobación, el papel terapéutico de *ibrutinib* sigue sin estar claro. Estos problemas deben ser abordados por todos los actores del ecosistema de desarrollo de fármacos, incluyendo los patrocinadores, los investigadores y la FDA.

Los cambios en la evaluación de *ibrutinib* (como la realización de un ensayo aleatorio en el entorno de rescate seguido de un ensayo como tratamiento de primera línea) habrían arrojado un veredicto firme sobre este medicamento, que es el primero de su clase.

Referencias

1. Abbvie. Update on IMBRUVICA® (ibrutinib) U.S. Accelerated approvals for mantle cell lymphoma and marginal zone lymphoma indications. Abbvie; 2023. Available: <https://news.abbvie.com/news/press-releases/update-on-imbruvica-ibrutinib-us-acceleratedapprovals-for-mantle-cell-lymphoma-and-marginal-zone-lymphomaindications.html>
2. Wang ML, Rule S, Martin P, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2013;369:507–16.
3. U.S. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. Ibrutinib NDA 205552 approval letter, December 23, 1999. Retrieved May 12, 2023. Available: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/applletter/2013/205552Orig1s000ltr.pdf
4. Wang ML, Jurczak W, Jerkeman M, et al. Ibrutinib plus bendamustine and rituximab in untreated mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2022;386:2482–94.
5. Chen EY, Joshi SK, Tran A, et al. Estimation of study time reduction using surrogate end points rather than overall survival in oncology clinical trials. *JAMA Intern Med* 2019;179:642–7.
6. A study of BR alone versus in combination with acalabrutinib in subjects with previously untreated MCL. *Clinicaltrials.gov*; 2024. Available: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02972840> [Accessed 1 May 2024].
7. Study comparing zanubrutinib + rituximab versus bendamustine + rituximab in participants with untreated mantle cell lymphoma. *Clinicaltrials.gov*; 2024. Available: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04002297> [Accessed 1 May 2024].

Inhibición dual de puntos de control en melanoma con $\geq 1\%$ de PD-L1: es hora de reevaluar la evidencia

(Dual Checkpoint Inhibition in Melanoma With $\geq 1\%$ PD-L1—Time to Reassess the Evidence)

Donia M, Prasad V.

JAMA Oncol, 1 de julio de 2024;10(7):860.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38753362/> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2024; 27 (4)

Resumen:

En la actualidad, una opción para el tratamiento estándar primario de pacientes con melanoma metastásico sin tratamiento previo es la inhibición dual de puntos de control, ya sea ipilimumab más *nivolumab* o *relatlimab* más *nivolumab*.

Estas combinaciones están respaldadas por ensayos clínicos aleatorizados que muestran mejoras significativas en la supervivencia libre de progresión en comparación con la monoterapia anti-PD-1. En la práctica, muchos médicos administran estas terapias independientemente de la tinción tumoral para PD-L1 y, de hecho, las etiquetas de la FDA de EE UU no restringen el uso de las terapias.

Sin embargo, la evidencia que se ha acumulado sugiere que el papel de la terapia dual puede ser innecesaria o incluso perjudicial en pacientes con melanoma metastásico cuyos tumores se tiñen positivamente ($\geq 1\%$) para PD-L1, un grupo que, en la práctica clínica representa más del 40% de los pacientes con melanoma.

Los autores sostienen que *nivolumab* o *pembrolizumab* solos deben considerarse como la opción primaria de tratamiento para pacientes con melanoma metastásico sin tratamiento previo que se tiñen positivamente para PD-L1. Tres líneas de evidencia respaldan nuestra afirmación.

Salud de la Mujer y los Niños

Exposición a corticoesteroides en el útero: aumento del riesgo de infecciones graves durante el primer año de vida

(In-utero exposure to corticosteroids: increased risk of serious infections during the first year of life)

Prescribe International 2024; 33 (262): 215

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2024; 27(4)

Tags: Aumento del riesgo de infecciones graves durante el primer año de vida por exposición de corticoesteroides, administrar un corticoesteroide a la madre es eficaz para reducir el riesgo de síndrome de dificultad respiratoria neonatal.

- Un estudio usó las bases de datos de servicios médicos taiwaneses, que incluían a aproximadamente dos millones de niños, para evaluar el riesgo de infecciones relacionadas con la exposición en el útero a un corticoesteroide, prescrito para prevenir el síndrome de dificultad respiratoria asociada a la prematuridad. El riesgo de hospitalización por una infección

grave durante el primer año de vida pareció ser un 25% mayor en los niños expuestos.

En las embarazadas con riesgo de parto prematuro antes de la semana 34 de gestación, el tratamiento con corticoesteroides (dos inyecciones intramusculares con 24 horas de diferencia) ha demostrado ser eficaz para prevenir la dificultad respiratoria en los recién nacidos [1]. ¿Aumenta el riesgo de infecciones en los niños expuestos en el útero? Un estudio publicado en 2023 evaluó este riesgo en niños de 3, 6 o 12 meses usando las bases de datos de servicios y seguros médicos taiwaneses.

Los autores definieron al grupo expuesto como los casos en los que un obstetra prescribió inyecciones prenatales de corticoesteroides. En Taiwán, se suele administrar *betametasona* por vía intramuscular (i.m.) (dos dosis de 12 mg con 24 horas de diferencia) o *dexametasona* i.m. (cuatro dosis de 6 mg con 12 horas de diferencia) [2].

Aproximadamente 45.000 embarazos expuestos a un corticoesteroide. En este estudio, se identificaron aproximadamente dos millones de embarazos únicos de niños nacidos entre 2008 y 2019; 45.232 niños se habían expuesto en el útero a un tratamiento con corticoesteroides de este tipo. Alrededor de un 40% de los niños en el grupo expuesto nacieron a término, en comparación con el 95% en el grupo no expuesto [2].

El resultado de interés fue la incidencia de hospitalización de lactantes por una infección grave durante el primer año de vida [2]. Los autores presentaron los resultados ajustados por numerosos factores de confusión relacionados con el embarazo o el parto, el recién nacido (incluyendo la edad gestacional y el peso al nacer), el lactante (seguimiento posnatal), los trastornos maternos y el nivel socioeconómico [2].

Aumento del riesgo de infecciones graves durante el primer año de vida: septicemia, gastroenteritis, neumonía. Se observó que el riesgo de hospitalización por una infección grave fue mayor en los niños expuestos a un corticoesteroide en el útero. En general, durante el primer año de vida, el riesgo relativo estimado por el cociente de riesgos ajustado (aHR) fue de 1,24 (intervalo de confianza de 95% [IC95] 1,16-1,32). Este riesgo

excedente se observó en todas las franjas etarias estudiadas, es decir, en los meses 3,6 y 12 de vida, principalmente para septicemia, gastroenteritis aguda y neumonía [2]. En cuanto a otras infecciones graves, el número de casos identificados fue más bajo y los resultados fueron menos concluyentes (sobre todo para la pielonefritis), sin embargo, no se puede descartar un aumento del riesgo.

Se obtuvieron resultados similares con *betametasona* y *dexametasona*.

Además, se realizó un análisis de hermanos emparejados con 506.071 familias, en las que se comparó a 254.791 niños expuestos con 605.146 hermanos o hermanas que no fueron expuestos. Este análisis mostró que, en los niños expuestos, el riesgo de hospitalización por septicemia durante los primeros 12 meses de vida es mayor, con un aHR de 1,65 (IC95 1,02-2,69) [2].

Se desconoce el mecanismo que causa el riesgo persistente de infección cuando el corticoesteroide ya no está presente en el organismo.

En la práctica, en 2024, cuando existe riesgo de parto prematuro, se ha demostrado que administrar un corticoesteroide a la madre es eficaz para reducir el riesgo de síndrome de dificultad respiratoria neonatal. Sin embargo, esta intervención aumenta el riesgo de infecciones graves durante el primer año de vida; se desconoce el efecto después de este período. Cuando se considera que los riesgos relacionados con la prematuridad justifican que se administre un corticoesteroide a una embarazada, es importante informar a los futuros padres sobre el riesgo de que su hijo padezca una infección grave y recomendarles que estén especialmente alerta durante al menos el primer año de vida del niño.

Referencias seleccionadas de la búsqueda bibliográfica de Prescrire

1. Prescrire Editorial Staff "Risk of preterm delivery: a single course of antenatal corticosteroids" *Prescrire Int* 2010; **19** (108): 168-169.
2. Yao TC et al. "Association between antenatal corticosteroids and risk of serious infection in children: nationwide cohort study" *BMJ* 2023; 382 (online): 19 pages + Supplementary materials Online Appendix: 21 pages.

Topiramato y riesgos asociados al embarazo: medidas adoptadas en Europa

(*Topiramate and risks associated with pregnancy: European measures*)

Prescrire International 2024; 33 (162): 210

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2024; 27 (4)

● Las mujeres en edad fértil deben seguir usando anticonceptivos eficaces durante al menos cuatro semanas después de interrumpir el *topiramato*, debido a que, si ocurre un embarazo, el medicamento presenta riesgos para el feto.

El *topiramato*, un inhibidor de la anhidrasa carbónica, está autorizado en varios países europeos bajo diferentes marcas comerciales, como Epitomax o Topamax, para el tratamiento de la epilepsia y la prevención de los ataques de migraña. Usar *topiramato* durante el embarazo presenta varios riesgos para el feto, a saber: malformaciones, restricciones del crecimiento fetal, parto prematuro y, a largo plazo, trastornos del desarrollo motriz

y cognitivo, y trastornos del espectro autista [1]. Debido a estos riesgos, en 2022 la Agencia Francesa de Productos para la Salud (ANSM) estableció restricciones para la prescripción y la dispensación de este medicamento, así como un documento que deben firmar el médico y la paciente donde se certifica que la han informado sobre los riesgos y las medidas anticonceptivas que necesitará durante el tratamiento. La ANSM también solicitó una revisión a nivel europeo del balance riesgo-beneficio del *topiramato* [1,2].

A finales de 2023, la EMA anunció nuevas medidas para prevenir el embarazo en pacientes que toman *topiramato*, que los

estados miembros debían implementar a partir de diciembre de 2023 [2].

Las medidas incluyen, como requisito adicional, que el resumen de las características del producto (RCP) y el prospecto de los medicamentos que contienen *topiramato* indiquen que se deben utilizar anticonceptivos eficaces durante al menos cuatro semanas después de interrumpir el *topiramato*, para asegurarse de que el medicamento se haya eliminado completamente del organismo de la paciente antes de que quede embarazada [2]. La semivida de eliminación plasmática que consideró la EMA fue de aproximadamente 50 horas (en vez de las 21 que indica el RCP que se usaba en Francia para agosto de 2022) [2,3]. Es prudente usar anticonceptivos no hormonales, como dispositivos intrauterinos de cobre, ya que el *topiramato* puede disminuir la concentración de estrógenos y la eficacia de los anticonceptivos hormonales [1].

Además, se adjuntará una tarjeta para la paciente, dentro o a un lado del envase, que incluya información sobre las medidas anticonceptivas que debe usar mientras tome *topiramato*, y un recordatorio para que consulte a su médico al menos una vez al año o de inmediato ante la certeza o sospecha de un embarazo.

A nivel europeo, se aprobó que se añadiera la siguiente advertencia al empaquetado de los medicamentos que contienen *topiramato*: “Este medicamento puede dañar gravemente a un

feto. Utilice siempre anticonceptivos de alta eficacia durante el tratamiento. Si queda embarazada, hable con su médico inmediatamente”. También se aprobaron otros cambios en los RCP y los prospectos de estos medicamentos, incluyendo la adición de los efectos de la exposición al *topiramato* en el útero sobre el desarrollo neuropsicológico del niño (discapacidad intelectual, trastorno de déficit de atención por hiperactividad y trastornos del espectro autista) [2].

En la práctica, en vista de las graves consecuencias de la exposición al *topiramato* en el útero, se debería usar para tratar a mujeres con epilepsia solo si es la opción más aceptable y solo si utilizan anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante al menos cuatro semanas después de interrumpirlo. No se debería usar *topiramato* para prevenir los ataques de migraña debido a sus riesgos desproporcionados.

Referencias

1. “Topiramate: prescription et dispensation restreintes en raison des risques en cas de grossesse” *Rev Prescrire* 2022; 43 (471): 20.
2. EMA “Topiramate Article-31 referral - New measures to avoid topiramate exposure in pregnancy” 13 October 2023 + “Assessment report - Referral under Article 31 (...). Topiramate-containing medicinal products - Procedure number EMEA/H/A-31/1520” 15 September 2023 + “Annex III – Amendments to relevant sections of the product information” + “Annex V - Timetable for the implementation of the CMDh position”: 57 pages.

Tratamiento de reemplazo de opioides durante el embarazo: para el feto, la buprenorfina parece menos riesgosa que la metadona

(*Opioid replacement therapy during pregnancy: buprenorphine appears less dangerous than methadone for the unborn child*)
Prescrire International 2024; 33 (262): 216

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2024; 27 (4)

El agonista/antagonista del receptor de opioides *buprenorfina* y el agonista del receptor de opioides *metadona* son útiles para tratar la dependencia de opioides [1]. Si una mujer en edad fértil toma uno de estos medicamentos como tratamiento de reemplazo de opioides, ¿cuáles son los riesgos en el desenlace del embarazo y para el feto?

Este es un fragmento de un artículo publicado en nuestra edición en francés, en el cual evaluamos los principales datos disponibles sin abordar las ventajas de este tratamiento para la madre.

Muchos de los datos que identificamos se enfocan en los efectos de estos tratamientos sobre el desenlace del embarazo y la incidencia del síndrome de abstinencia neonatal. Varios estudios y ensayos clínicos han comparado los riesgos de estos medicamentos, incluyendo: un estudio de gran tamaño en EE UU que comparó a aproximadamente 11.000 embarazadas expuestas a *buprenorfina* versus aproximadamente 5.000 expuestas a *metadona*; una revisión sistemática y metaanálisis de cuatro ensayos clínicos aleatorizados (alrededor de 370 embarazos expuestos); y diferentes estudios epidemiológicos, principalmente estudios de cohorte, que incluyeron aproximadamente 6.800 embarazos expuestos a *buprenorfina* o *metadona* [2-4].

En general, los resultados de estos estudios epidemiológicos solo aportaban un nivel modesto de evidencia debido a múltiples

factores de confusión posibles, como las condiciones de vida, el uso simultáneo de psicotrópicos o de sustancias ilegales, los trastornos de la salud mental, y el ambiente familiar y personal de la mujer. No siempre se especificaron el momento y la duración de la exposición a *buprenorfina* o *metadona*, ni las dosis utilizadas. El poder estadístico de los ensayos clínicos aleatorizados es escaso ya que incluyeron a un número reducido de embarazadas [4].

Aparentemente, la *buprenorfina* afecta el desenlace del embarazo en menor medida que la *metadona*: al parecer, provoca menos partos prematuros y menos casos de bajo peso al nacer. La incidencia del síndrome de abstinencia neonatal fue más baja con la *buprenorfina* que con la *metadona* [4].

Se disponía de datos sobre la exposición durante el primer trimestre de 10.000 embarazadas expuestas a la *buprenorfina* y de 8.000 expuestas a la *metadona*. Estos datos indican un riesgo más bajo de malformaciones con la *buprenorfina* que con la *metadona* [4,5].

Se han hecho pocos estudios sobre los efectos a largo plazo de estos tratamientos, y solo aportan evidencia de baja calidad. Tras la exposición a la *metadona* en el útero, el trastorno de déficit de atención por hiperactividad parece ser más frecuente que en los niños que no fueron expuestos. Los datos de la *buprenorfina* son menos sólidos que los de la *metadona* [4].

En la práctica, en 2024, para tratar la dependencia de opioides en mujeres que están o que podrían quedar embarazadas, la *buprenorfina* parece ser una opción que expone al feto a menos riesgos que la *metadona*.

Referencias seleccionadas de la búsqueda bibliográfica de Prescrire

1. Prescrire Editorial Staff “Buprenorphine and pregnancy” *Prescrire Int* 2009; **18** (99): 22.
2. Suarez EA et al. “Buprenorphine versus methadone for opioid use disorder in pregnancy” *N Engl J Med* 2022; **387** (22): 2033-2044.
3. Brogly SB et al. “Prenatal buprenorphine versus methadone exposure and neonatal outcomes: systematic review and meta-analysis” *Am J Epidemiol* 2014; **180** (7): 673-686.
4. Prescrire Rédaction “Traitement de substitution aux opioïdes pendant la grossesse: la buprénorphine paraît moins dangereuse que la méthadone pour l’enfant à naître” *Rev Prescrire* 2024; **44** (484): 110-114.
5. Suarez EA et al. “First trimester use of buprenorphine or methadone and the risk of congenital malformations” *JAMA Intern Med*; published online 22 January 2024.

Uso de psicofármacos durante la gestación: necesidad vs seguridad:

Vallejos Narváez, Álvaro G, Rueda Reatiga, L M., & Santa Villalba, CA

Revista Médica De Risaralda, 2024;30(1), 137–153. <https://doi.org/10.22517/25395203.25400>

<https://revistas.utp.edu.co/index.php/revistamedica/article/view/25400/17357> (de libre acceso en español)

Resumen

La seguridad de los psicofármacos durante el embarazo es un tema crucial en la práctica clínica. En esta revisión, se hace un breve recorrido sobre los cambios en el embarazo que impactan en la farmacodinamia de los medicamentos, además, se analizan los principales grupos farmacológicos en psiquiatría y sus efectos durante el embarazo.

Se identifican tres períodos críticos durante el embarazo. El período de las primeras dos semanas se asocia con un mayor riesgo de aborto espontáneo. El período de la segunda a la décima semana es el más riesgoso, ya que pueden ocurrir alteraciones teratogénicas que afectan el desarrollo fetal. El período posterior a la décima semana se caracteriza por alteraciones en el crecimiento y desarrollo funcional del feto, pero suelen ser menos graves.

Los antidepresivos, especialmente los inhibidores selectivos de la receptación de serotonina (ISRS) y los antipsicóticos de segunda generación se consideran los más seguros, pero estos últimos pueden estar asociados con síndrome metabólico, cardiopatías congénitas y trastornos del neurodesarrollo. El *litio* se ha asociado con efectos teratogénicos y malformaciones cardíacas, mientras que el *valproato* está relacionado con defectos congénitos importantes. Las benzodiazepinas pueden tener efectos tóxicos y causar síndrome de abstinencia en el recién nacido.

La seguridad de los psicofármacos durante el embarazo requiere una evaluación individualizada de los beneficios y riesgos. Aunque algunos grupos de psicofármacos se consideran relativamente seguros, es necesario tener precaución y considerar las posibles complicaciones asociadas con su uso durante el embarazo.

Salud Mental

Libro de texto de psiquiatría crítica

Peter C Gøtzsche

<https://www.scientificfreedom.dk/books/> (de libre acceso en español)

Tag: psiquiatría, antidepresivos, ansiolíticos, trastornos mentales, fármacos psiquiátricos.

El libro de texto de psiquiatría crítica (2024), según su autor, describe lo que está mal en los libros de texto de psiquiatría que utilizan los estudiantes de medicina, psicología y psiquiatría. Menciona que leyó los cinco libros de texto más utilizados en Dinamarca y descubrió una letanía de afirmaciones engañosas y erróneas sobre las causas de los trastornos mentales, si son genéticos, si pueden detectarse en un escáner cerebral, si están causados por un desequilibrio químico, si los diagnósticos psiquiátricos son fiables y cuáles son los beneficios y perjuicios de los fármacos psiquiátricos y los electroshocks.

Gran parte de lo que se afirma equivale a deshonestidad científica. También describe en su libro fraudes y graves manipulaciones con los datos en investigaciones citadas con frecuencia. Concluye que la psiquiatría biológica no ha aportado nada útil, y que la psiquiatría como especialidad médica hace más mal que bien.

El libro lo encuentra disponible en el siguiente enlace:

<https://www.scientificfreedom.dk/wp-content/uploads/2024/09/Goetzsche-Critical-Psychiatry-Textbook-Spanish.pdf>

Las pastillas para la depresión ¿mejoran la calidad de vida?

(Do Depression Pills Improve Quality of Life?)

Peter C. Gøtzsche.

Mad in America. Science, Psychiatry and Social Justice. 11 de septiembre del 2024

<https://www.madinamerica.com/2024/09/do-depression-pills-improve-quality-of-life/>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2024; 27 (4)*

La depresión casi siempre se trata con medicamentos para la depresión, aunque su efecto es tan pequeño que carece de relevancia clínica. En la mayoría de los ensayos controlados con placebo, el efecto se mide como una mejora en la Escala de Depresión de Hamilton, y los metaanálisis han demostrado que el efecto es considerablemente inferior al efecto más pequeño que se puede percibir, incluso en pacientes con depresión muy grave.

Los medicamentos no son curativos y si aportan algún beneficio, es muy pequeño. En cambio, tienen muchos efectos adversos, que los pacientes perciben fácilmente. Su principal efecto es arruinar la vida sexual de las personas. Alterarán o imposibilitarán la vida sexual de la mitad de los pacientes que antes tenían una vida sexual normal. Sin embargo, en el mundo al revés de la psiquiatría, las píldoras que destruyen la vida sexual se llaman píldoras de la felicidad. Yo las llamo píldoras infelices o píldoras antisexo.

Una pregunta muy relevante es qué piensan los pacientes sobre estas píldoras. ¿Consideran que sus beneficios superan a sus riesgos? Los beneficios y los daños no se miden en la misma escala, pero podemos hacernos una idea de este equilibrio si observamos los abandonos en los ensayos controlados con placebo. Cuando los pacientes deciden continuar en un ensayo hasta el final o abandonarlo, han emitido, al menos indirectamente, un juicio sobre si les gusta tomar los antidepresivos.

Está más que demostrado que los ensayos publicados sobre la depresión [no son fiables \[1\]](#). Por ello, mi grupo de investigación utilizó los 71 informes de estudios clínicos que habíamos obtenido de las agencias farmacéuticas para estudiar los abandonos. Descubrimos que [un 12% más de pacientes](#) abandonaban mientras tomaban el fármaco que mientras tomaban el placebo [2]. Los pacientes preferían el placebo a pesar de que algunos de ellos se habían visto perjudicados por los efectos del síndrome de abstinencia al ser aleatorizados a recibir un placebo cuando habían estado tomando un fármaco para la depresión. Por lo tanto, los fármacos son incluso peores de lo que se ha descubierto.

La calidad de vida es una medida más directa de si los pacientes obtienen algún beneficio al tomar los antidepresivos. Por lo tanto, también analizamos la calidad de vida, que esperábamos que fuera peor con el medicamento que con el placebo. Pero nos habíamos acercado demasiado a los secretos de las pastillas para la depresión. Los informes sobre la calidad de vida eran prácticamente inexistentes. Incluso en los informes confidenciales de los estudios clínicos que se entregan a las autoridades reguladoras, [faltaba](#) una gran cantidad de datos [3], y la notificación selectiva de resultados positivos era frecuente. A pesar de este sesgo, sólo se encontraron pequeñas diferencias entre el fármaco y el placebo.

Nuestros dos metaanálisis llevan a la conclusión de que los antidepresivos empeoran la calidad de vida.

Colaboré con una política del Parlamento danés y, a través de ella, el 26 de septiembre de 2017 (pregunta 1063) se preguntó al ministro de Sanidad: «el ministro ¿puede explicar si cuando solo tres de 131 estudios han publicado datos sobre calidad de vida y la Agencia Danesa del Medicamento destaca que en algunos de los estudios se ha encontrado un efecto sobre la calidad de vida, se trata una conclusión seria?».

El ministro respondió que la Agencia había señalado que había un efecto sobre la calidad de vida en los estudios en los que se había medido, y que esto respaldaba su relevancia clínica.

La Agencia Danesa del Medicamento fue ultra-cómica y se comportó como los idiotas útiles de la industria farmacéutica. La calidad de vida se midió en muchos más estudios que tres. Incluimos 15 ensayos en nuestra revisión. Lo que se ha publicado son datos que resultaron positivos por casualidad o después de haber sido [torturados hasta que confesaron \[4\]](#).

Y la diversión continuó. El ministro dijo que «llegar a una conclusión sobre la relevancia clínica como tal requiere consideraciones matizadas y la participación de profesionales expertos. Un número en una escala (como la escala de depresión de Hamilton, ed.) no es suficiente».

Curiosamente, la «pericia profesional» nunca implica preguntar a los pacientes lo que piensan. Pero esto se ha hecho en algunos ensayos controlados con placebo. Al contrario que los psiquiatras, los pacientes, tanto [niños \[5\]](#) como [adultos \[1 página 56\]](#), dicen que las pastillas no funcionan.

En mi opinión, nadie debería usar las pastillas para la depresión, también porque [duplican el riesgo de suicidio \[6\]](#), tanto en niños como en adultos, y dificultan la vuelta a una vida normal. La [tasa de pensiones de invalidez](#) sigue muy de cerca las tasas de uso de las pastillas para la depresión, y que tras la aparición de los ISRS en el mercado, se multiplicó por 35 el número de niños con enfermedades mentales discapacitados en EEUU en tan sólo 20 años [7].

Referencias

1. Gøtzsche PC. Deadly psychiatry and organised denial Paperback. People's Press 2015. <https://www.deadlymedicines.dk/wp-content/uploads/2014/10/G%C3%B8tzsche-Deadly-Psychiatry-chapter-1.pdf>
2. Sharma T, Guski LS, Freund N, Meng DM, Gøtzsche PC. Drop-out rates in placebo-controlled trials of antidepressant drugs: A systematic review and meta-analysis based on clinical study reports. *Int J Risk Saf Med.* 2019;30(4):217-232. doi: 10.3233/JRS-195041. PMID: 31561390.
3. Paludan-Müller AS, Sharma T, Rasmussen K, Gøtzsche PC. Extensive selective reporting of quality of life in clinical study reports and publications of placebo-controlled trials of antidepressants. *Int J*

- Risk Saf Med. 2021;32(2):87-99. doi: 10.3233/JRS-200051. PMID: 33044196.
4. Mills JL. Data torturing. N Engl J Med. 1993 Oct 14;329(16):1196-9. doi: 10.1056/NEJM199310143291613. PMID: 8166792.
5. Gøtzsche, Peter C. and Healy, David. 'Restoring the Two Pivotal Fluoxetine Trials in Children and Adolescents with Depression'. 1 Jan. 2022 : 385 – 408.
6. Hengartner MP, Plöderl M. Reply to the Letter to the Editor: "Newer-Generation Antidepressants and Suicide Risk: Thoughts on Hengartner and Plöderl's Re-Analysis". Psychother Psychosom. 2019;88(6):373-374. doi: 10.1159/000502485. Epub 2019 Sep 5. PMID: 31487722; PMCID: PMC6979417.
7. Whitaker R, Anatomy of an Epidemic: Magic Bullets, Psychiatric Drugs, and the Astonishing Rise of Mental Illness in America. Random House. <https://www.amazon.com/Anatomy-Epidemic-Bullets-Psychiatric-Astonishing-ebook/dp/B0036S4EGE>

Riesgo de experimentar el primer episodio de psicosis y manía tras el consumo de anfetaminas recetadas

(*Risk of Incident Psychosis and Mania With Prescription Amphetamines*)

Moran LV, Skinner JP, Shinn AK, Nielsen K, Rao V, Taylor ST, et al.

Am J Psychiatry. 1 de octubre de 2024;181(10):901-9.

<https://psychiatryonline.org/doi/10.1176/appi.ajp.20230329>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2024; 27 (4)

Resumen

Objetivo: En los últimos años, la prescripción de anfetaminas ha aumentado en EE UU. Investigaciones previas han identificado un mayor riesgo de aparición de psicosis al consumir anfetaminas recetadas. El propósito de este estudio fue analizar el impacto de diferentes dosis de anfetaminas recetadas en el riesgo de desencadenar dicho resultado adverso, que es poco común pero grave.

Métodos: Para comparar la probabilidad de experimentar un primer episodio de psicosis o manía tras la exposición durante el mes previo a anfetaminas recetadas, se realizó un estudio de casos y controles utilizando historias clínicas electrónicas. Los casos fueron pacientes de entre 16 y 35 años hospitalizados en el Hospital McLean entre 2005 y 2019 con el primer episodio de psicosis o manía. Los controles fueron pacientes con una hospitalización psiquiátrica inicial por otras razones, más comúnmente depresión y/o ansiedad. Las dosis de anfetamina se convirtieron a equivalentes de *dextroanfetamina* y se dividieron en terciles. Los análisis secundarios evaluaron las probabilidades de experimentar psicosis o manía con el uso de metilfenidato.

Resultados: Entre 1.374 casos y 2.748 controles, las probabilidades de experimentar un primer episodio de psicosis y manía aumentaron en los individuos que habían consumido anfetaminas recetadas durante el último mes, en comparación con los que no las habían consumido (*odds ratio* ajustado = 2,68, IC del 95 % = 1,90-3,77).

Se observó una relación dosis-respuesta. Las dosis altas de anfetaminas (>30 mg de equivalentes de dextroanfetamina) se asociaron con un aumento de 5,28 veces en las probabilidades de sufrir el primer episodio de psicosis o manía. El consumo de metilfenidato durante el último mes no se asoció con un aumento de las probabilidades de psicosis o manía en comparación con los que no lo habían consumido (*odds ratio* ajustado = 0,91, IC del 95 % = 0,54-1,55).

Conclusiones: Aunque el uso de pacientes hospitalizados como controles excluye a individuos con enfermedad menos grave, lo que genera un sesgo de selección, los resultados del estudio sugieren que se debe tener precaución al prescribir dosis altas de anfetaminas y realizar exámenes periódicos para detectar síntomas de psicosis o manía.

Metadona: un análisis de los efectos adversos notificados en Francia

(*Methadone: an analysis of adverse effects reported in France*)

Prescribe International 2024; 33 (261): 187-189

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2024; 27(4)

Tags: 8 de cada 10 efectos adversos en pacientes expuestos a la metadona fueron graves, muerte por uso de metadona.

- La *metadona*, un opioide de acción prolongada, se usa como tratamiento para la dependencia de opioides y como analgésico. Conlleva un riesgo de sobredosis que en ocasiones pueden ser mortales, por lo que se puede requerir hospitalización. Un centro regional de farmacovigilancia francés analizó 509 notificaciones de efectos adversos, hechas durante un período de 10 años, en pacientes expuestos a la *metadona*: de ellas, 8 de cada 10 fueron graves.
- Algunos pacientes murieron por sobredosis, sobre todo después de combinar *metadona* con otros medicamentos o de haber cometido errores con la dosis (en algunos casos, durante la etapa inicial del tratamiento con metadona). También se notificó prolongación del intervalo QT (que provocó arritmias) y, en ocasiones, síntomas de abstinencia graves.
- Asimismo, se notificaron casos de intoxicación, principalmente accidental, en 24 niños, de los cuales 3 murieron.
- La semivida de eliminación plasmática de la *metadona* varía mucho entre las personas: a veces se prolonga decenas de horas. Es posible prever estos problemas estando atentos a las situaciones en las que el uso de *metadona* conlleva un riesgo de producir efectos adversos graves. Una medida útil para reducir la gravedad de una sobredosis es prescribir sistemáticamente *naloxona* junto con la *metadona* e indicar a los pacientes y, de ser necesario, a su entorno, cómo obtener este antídoto y cuándo y cómo administrarlo.

La *metadona*, un agonista del receptor de opioides de acción prolongada, se usa como tratamiento de reemplazo para las personas con dependencia de opioides y para tratar algunos tipos de dolor.

En Francia, según varios informes nacionales de “adictovigilancia” consecutivos, el uso de la *metadona* ha ido aumentando constantemente desde 2008 para el tratamiento de reemplazo de opioides y también a través de la adquisición ilegal o el uso indebido [1-4]. Este aumento del uso se asocia a un número cada vez mayor de hospitalizaciones y muertes [1-3].

Un Centro Regional de Farmacovigilancia francés (CRPV, por sus siglas en francés) hizo una investigación que se basó en los informes registrados en la base de datos nacional de farmacovigilancia francesa durante un período de 10 años (de mediados de 2012 a mediados de 2022) y en los casos graves que se notificaron a las farmacéuticas [3].

Según el informe detallado de este estudio, que se publicó a mediados de 2023, el número de pacientes tratados con *metadona*, sobre todo en cápsulas, aumentó alrededor de un 30% entre 2014 y 2021: llegó a aproximadamente 72.000 pacientes en 2021 [3-5].

Entre los 594 informes de efectos adversos analizados, dos tercios eran en hombres, con una mediana de edad de 36 años. De los casos notificados, 8 de cada 10 fueron graves, y ocasionando su hospitalización. Murieron 59 pacientes, incluyendo a 13 que comenzaban el tratamiento con *metadona* [3,5].

Sobredosis. Se notificaron un total de 91 casos de sobredosis. Casi todos fueron graves, y cinco fueron mortales. En casi la mitad de los casos, la sobredosis ocurrió al comienzo del tratamiento con *metadona*: en pacientes que no eran dependientes de opioides; cuando se usó para manejar la dependencia del alcohol o la cocaína; cuando se reemplazó el jarabe con la cápsula; o cuando el prescriptor o el paciente aumentaban la dosis muy rápido [3].

La sobredosis de opioides conlleva un riesgo de efectos adversos graves, incluyendo depresión respiratoria o incluso paro respiratorio, hipotensión, convulsiones, coma, rabdomiólisis, edema pulmonar y trastornos cardíacos [2]. Seis pacientes padecieron neumonía por aspiración [3].

Un total de 118 casos involucraron una interacción farmacológica o un problema clínico que representaba una contraindicación. Al igual que con otros opioides, se sabe que combinar *metadona* con *gabapentina* o, sobre todo, con *pregabalina*, aumenta el riesgo de depresión respiratoria y de muerte. Se notificó esta combinación en 12 casos de sobredosis. Muchos inhibidores enzimáticos conllevan un riesgo de que aumente la concentración plasmática de *metadona* porque enlentecen su metabolismo. Estos incluyen a los inhibidores de la isoenzima CYP3A4 —como algunos antifúngicos azólicos y algunos macrólidos— y los inhibidores de la isoenzima CYP2D6 —como los antidepresivos *sertralina* o *venlafaxina*—. Suspender un inductor enzimático (*rifampicina*, *rifabutina*, *hierba de San Juan*, *ritonavir* o algunos antiepilépticos) también crea un riesgo de padecer una sobredosis de *metadona* [2,3,6,7].

De los 73 casos de sobredosis de *metadona* que se notificaron a los CRPV y que se registraron en la base de datos de farmacovigilancia francesa, 10 ocurrieron por errores. Hubo equivocaciones de pacientes, errores en la prescripción, uso de un *software* inapropiado para prescribir, errores del paciente al manipular el medicamento respecto a la dosis prescrita o no haber tomado en cuenta los factores de riesgo para padecer efectos adversos [3]. En total, 64 pacientes consumieron intencionalmente una sobredosis de *metadona*, de los cuales 7 murieron y 21 fueron ingresados a una unidad de cuidados intensivos [3].

Síndrome de abstinencia. Entre los 119 casos de síndrome de abstinencia registrados en la base de datos nacional de farmacovigilancia francesa o notificados a las farmacéuticas, 75 pacientes fueron hospitalizados, de los cuales ocho fueron trasladados a cuidados intensivos y dos murieron. Las circunstancias que provocaron el síndrome de abstinencia fueron la interrupción del tratamiento (por ejemplo, por estar detenidos o por tener el alta hospitalaria sin una prescripción para *metadona*), mal cumplimiento del tratamiento (por ejemplo, no tomar la *metadona*, no tomarla a horario o usarla en exceso), mudanza a otra región (sin una prescripción) o que los pacientes decidieran por sí mismos disminuir la dosis [3].

En muchos casos, se notificó una interacción farmacológica que, en particular, involucró el uso simultáneo de un antagonista del receptor de opioides, por ejemplo: *nalmefeno*, autorizado para disminuir el consumo de alcohol (1 de cada 2 casos); *naltrexona*, autorizada para la dependencia de opioides y para el mantenimiento de la abstinencia en pacientes dependientes del alcohol (1 de cada 8 casos); o *naloxegol*, autorizado para el estreñimiento inducido por opioides (1 caso). Tres pacientes tomaban *etifoxina*, un psicotrópico que se comercializa en Francia como ansiolítico y que se sabe que provoca el síndrome de abstinencia de *metadona*. En estos tres, los síntomas de abstinencia se resolvieron después de interrumpir la *etifoxina* [8]. Los inductores enzimáticos aumentan el metabolismo hepático de la *metadona* y exponen al paciente a un riesgo de padecer síntomas de abstinencia.

Intoxicación en niños, principalmente accidental. En la base de datos de farmacovigilancia francesa, se registraron 24 casos de niños intoxicados, de entre 8 meses y 4 años de edad; 18 casos fueron accidentales. Tres niños murieron, y uno padeció secuelas neurológicas. Ocho niños fueron intubados en terapia intensiva, y tres padecieron neumonía. En algunos casos se supo que las cápsulas o botellas del jarabe de *metadona* prescritas para un miembro de la familia se habían dejado al alcance de los niños [3].

Se informó a las farmacéuticas de otros nueve casos de niños intoxicados, incluyendo seis accidentales y tres mortales [3]. Además, 87 recién nacidos de madres que tomaban *metadona* fueron tratados por síndrome de abstinencia neonatal, en algunos casos con morfina. Dos fueron intubados [3]. El informe del CRPV no abordó otros efectos de la exposición a la *metadona* en el útero, como malformaciones o trastornos del desarrollo neurológico [9].

Prolongación del intervalo QT. Entre los 22 casos de prolongación del intervalo QT notificados a los CRPV, un

paciente murió por arritmia, doce fueron hospitalizados y seis fueron tratados con cardioversión por fibrilación ventricular o taquicardia ventricular. Se notificaron tres casos graves a las farmacéuticas.

La prolongación del intervalo QT conlleva un riesgo de arritmias ventriculares mortales. Los factores predisponentes son las dosis de *metadona* mayores a 100 mg por día (que ocurrió en seis casos), el uso simultáneo de otro medicamento que prolongue el intervalo QT y, en particular, de medicamentos que provoquen hipopotasemia o bradicardia —lo que aumenta el riesgo de *torsade de pointes*—, así como de neurolépticos y antidepressivos [3,10]. Es necesario monitorear el ritmo cardíaco, el intervalo QT y los niveles séricos de potasio, aunque no se ha establecido una frecuencia óptima para el monitoreo [10,11]. Según el resumen francés de las características del producto (RCP) de los productos que contienen *metadona*, “*el monitoreo ECG se debe realizar en todos los pacientes antes de empezar a tomar metadona, y se debe hacer uno más al estabilizar la dosis. Se debe continuar el monitoreo ECG durante todo el tratamiento, sobre todo después de cada aumento de la dosis o en los pacientes con riesgo de prolongación del intervalo QT*” [7].

Ginecomastia. Los opioides conllevan un riesgo de hipogonadismo femenino y masculino, disminución de la libido, disfunción eréctil, hiperprolactinemia y disrupción del ciclo menstrual [2,12]. Entre los 12 casos de ginecomastia masculina atribuida a la *metadona* que se notificaron a los CRPV, tres se consideraron graves, y se informaron otros tres a las farmacéuticas. Estos eventos adversos ocurrieron tras varios años de tratamiento [3].

Misceláneos. Se notificaron ocho casos de trastornos neuropsiquiátricos, incluyendo cinco casos graves: delirios (cuatro casos), descompensación de la esquizofrenia, trastornos disociativos, alucinaciones y alteraciones del sueño. Otros informes involucraron somnolencia (once casos, incluyendo cuatro pacientes hospitalizados), apnea del sueño (tres casos), sonambulismo (un caso), mareos (dos casos) y convulsiones (dos casos). El informe no consideró la posible presencia de drogas ilegales que se usaran en combinación con la *metadona* [3].

Se notificaron 20 casos de trastornos gastrointestinales (náuseas, vómitos, estreñimiento, etc.), de los cuales nueve fueron graves. También se notificaron 14 casos de edema en los miembros inferiores, de los cuales siete fueron graves. A menudo, el edema reapareció después de reducir la dosis de *metadona*. Dos pacientes presentaron pancreatitis aguda y uno padeció una citólisis hepática [2,3].

Otros informes contenían casos de retención urinaria y disuria (seis casos en total), de los cuales uno fue grave, y también casos de prurito y erupciones cutáneas (ocho casos) [3].

En la práctica, cuando se comienza un tratamiento con *metadona*, se debería aumentar la dosis gradualmente de manera escalonada cada cierta cantidad de días debido a su semivida de

eliminación larga, que varía mucho de persona a persona (de aproximadamente 12 horas hasta varias decenas de horas). Se necesitan varios días para alcanzar una concentración plasmática estable. Existe un riesgo de que se acumule durante este período, y de que aumenten súbitamente las concentraciones plasmáticas entre el cuarto y el sexto día de tratamiento (debido a la liberación de las reservas de los tejidos), lo que provoca una sobredosis [2].

Se pueden anticipar estos problemas prestando atención a las situaciones que conllevan un riesgo de efectos adversos graves. Estas incluyen el uso de dosis demasiado altas para problemas que no sean la dependencia de opioides, el uso simultáneo de un medicamento que induzca el síndrome de abstinencia de *metadona*, antecedentes de prolongación del intervalo QT o uso simultáneo de medicamentos que se sabe que conllevan este riesgo, y que se dejen el jarabe o las cápsulas al alcance de los niños.

También se puede reducir la gravedad de una sobredosis prescribiendo sistemáticamente *naloxona* junto con la *metadona* y proporcionando las instrucciones para obtener este antídoto en una farmacia o un centro especializado e indicando cuándo y cómo administrarla.

En Europa, la *naloxona* está autorizada en un kit para inyección intramuscular y en un aerosol nasal [13].

Referencias seleccionadas de la búsqueda bibliográfica de Prescrire

1. Prescrire Rédaction “Méthadone: usages et surdoses en augmentation en France” *Rev Prescrire* 2023; **43** (471): 68-69.
2. Prescrire Rédaction “Opioides: morphine, etc.” Interactions Médicamenteuses Prescrire 2024.
3. CRPV de Marseille “Rapport d’enquête de pharmacovigilance. Méthadone AP-HP sirop et gélule Zoryon” 2022: 88 pages.
4. ANSM “Comité scientifique permanent “psychotropes, stupéfiants et addictions” Séance du 23 mai 2023 – Partie II – Expertise” published online at www.ansm.sante.fr 21 September 2023: 13 pages.
5. Soeiro T et al. “A significant proportion of methadone adverse effects are due to failure to take into account its pharmacological properties” *Fundam Clin Pharmacol* 2023; **33** (suppl. 1): 27 (poster + abstract CO-031: 25-26. **6-** Prescrire Editorial Staff “Pregabalin, gabapentin: respiratory depression” *Prescrire Int* 2020; **29** (218): 216.
6. “RCP-Méthadone AP-HP 10 mg, gélule” 22 May 2023 + “RCP-Zorion 10 mg” 2 October 2023.
7. Prescrire Rédaction “Patients anxieux” Interactions Médicamenteuses Prescrire 2024.
8. Prescrire Rédaction “Traitement de substitution aux opioïdes pendant la grossesse: la buprénorphine paraît moins dangereuse que la méthadone pour l’enfant à naître” *Rev Prescrire* 2024; **44** (484): 110-114.
9. Prescrire Rédaction “Torsades de pointes médicamenteuses” Interactions Médicamenteuses Prescrire 2024.
10. ANSM “Guide pour les professionnels de santé. Plan de gestion de risque de la spécialité pharmaceutique Zoryon - Les laboratoires Bouchara-Recordati” October 2021: 24 pages.
11. Prescrire Editorial Staff “Opioids: endocrine disruptors” *Prescrire Int* 2022; **31** (243): 296-298.
12. Prescrire Editorial Staff “Nasal naloxone 1.8 mg (Nyxoid®) in opioid overdose” *Prescrire Int* 2022; **31** (234): 42.

Características de pacientes readmitidos por patologías psiquiátricas en México

Fernando Fuentes.

Medscape, 10 de septiembre de 2024

<https://espanol.medscape.com/verarticulo/5912948>

En pacientes mexicanos que habían sido ingresados en un hospital de psiquiatría se detectó que sexo femenino, polifarmacia, diagnóstico de esquizofrenia y empleo del fármaco antipsicótico *olanzapina* son factores asociados con un mayor riesgo de readmisión hospitalaria.[1]

Metodología:

• La información se desprendió de un estudio de casos y controles que involucró la revisión de historias clínicas de 202 pacientes con patologías psiquiátricas (98 casos con readmisiones y 104 controles sin reingresos). Todos los participantes habían sido hospitalizados en un centro especializado mexicano durante el periodo comprendido entre 2019 y 2021.

• En la presente investigación no se tuvieron en cuenta pacientes con el alta otorgada por pedido familiar o que habían transitado estadías hospitalarias menores a las 72 horas. Para ser considerados casos, los participantes debían contar con el registro de reingresos dentro de los 30 días posteriores al alta hospitalaria.

• Algunas variables sociodemográficas y clínicas que se analizaron fueron: edad, sexo, estado civil, escolaridad, tiempo que demanda llegar al hospital, tipo de hospitalización (voluntaria, involuntaria o por indicación médica), diagnóstico, comorbilidades, tratamientos empleados, cumplimiento terapéutico, presencia de polifarmacia (>3 fármacos psiquiátricos) y grado de seguimiento posterior al alta hospitalaria.

Resultados principales:

• En el grupo de participantes con readmisiones se destacó mayor presencia de mujeres (59%) y el principal diagnóstico involucrado en dicho desenlace fue la esquizofrenia (63% de los casos).

• El tiempo que demanda al paciente llegar al hospital y el periodo que transcurre entre el alta hospitalaria y la consulta ambulatoria son factores que se asociaron a readmisiones, aunque dichas variables no adquirieron significancia estadística.

• El antecedente de polifarmacia estuvo presente en 67,3 % de los pacientes readmitidos y en 51,9% de los no readmitidos ($p < 0,05$). Además, el reporte de interacciones farmacológicas fue más elevado entre individuos readmitidos (42,9 % frente a 26,9 % no readmitidos; $p = 0,017$).

• En el grupo de pacientes que presentaron reingresos, 54,1 % estaba bajo tratamiento con *olanzapina*. Por medio de un análisis de regresión logística multinomial el fármaco fue identificado como factor de riesgo para readmisiones ($p = 0,006$).

Enfoque clínico

"Medir los reingresos tempranos dentro de los 30 días posteriores al alta es un indicador de la eficiencia de los Servicios Psiquiátricos. Nuestros hallazgos sugieren evitar la polifarmacia y los fármacos con perfiles asociados a mayores efectos adversos para reducirlos", comentó en el artículo el equipo autor.

Fuente: La investigación fue publicada en la revista Actas Españolas de Psiquiatría, cuyo equipo autor lo integran miembros del Departamento de investigación del Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez de la Ciudad de México y de la Facultad de Estudios Superiores Iztacala, en la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM).

Limitaciones: Debido a que el hospital trata principalmente pacientes con psicosis aguda, pueden existir sesgos de selección e infrareporte de algunas patologías psiquiátricas. No se emplearon escalas para evaluar gravedad de síntomas, cumplimiento terapéutico o interacciones farmacológicas en los participantes.

Conflictos de interés: El equipo autor de esta investigación ha declarado no tener ningún conflicto de interés económico pertinente.

Referencias

1. Cabello-Rangel H, Estrada-Martínez M, Martínez-Torres M. Factors Associated with Readmission within 30 Days of Hospital Discharge of Psychiatric Patients: Case-Control Study. Actas Esp Psiquiatr. Ago 2024;52(4):405-411. doi: 10.62641/aep.v52i4.1651. PMID: 39129692.

Farmacia y Dispensación

La historia detrás del Dr Simi, el ícono de las farmacias baratas que llegó a Chile desde México

Nicole Iporre

La Tercera. 28 de julio de 2024

<https://www.latercera.com/tendencias/noticia/la-historia-detras-del-dr-simi-el-icone-de-las-farmacias-baratas-que-llego-a-chile-desde-mexico/IZYDZUEQGBCEDLGUSQGDNJ2ZX4/#>

Con el rostro regordete, el bigote blanco y su bata blanca con corbata negra, es difícil no reconocer al Dr. Simi. Bueno para ofrecer medicamentos a bajo precio, pero también para sacar los pasos prohibidos, este ícono proveniente de México se ganó el cariño de los chilenos.

Según BBC Mundo, en Chile existen 505 Farmacias del Dr. Simi, mientras que en México tienen un total de 9.411 en todo el país.

Incluso, en el municipio de Ecatepec, está la famosa Colonia Simi donde viven alrededor de 1.000 familias, cuyas casas — auspiciadas por la empresa— están pintadas con el rostro del símbolo de las Farmacias Similares.

Y, por si fuera poco, los peluches Simi están confeccionados por personas con discapacidad, entregando así oportunidades de trabajo a quienes tienen más problemas en encontrar uno. También tienen fundaciones de asistencia social y ambiental y lideraron 43 proyectos de reforestación.

Cómo el Dr. Simi y las Farmacias Similares llegaron a ser tan exitosas

Las Farmacias Similares abrieron en 1997 en México. No obstante, según data BBC Mundo, el “boom” de popularidad lo obtuvo en los últimos cinco años. Tanto así, que los peluches del Dr. Simi —que en Chile cuestan alrededor de \$10.000— han llegado incluso a los escenarios de artistas conocidos.

“Lo mismo, pero más barato”. Ese es el lema que el fundador de las Farmacias Similares, el mexicano Víctor González Torres, maneja desde los inicios de su empresa. “Yo estoy viejo y ayudar es lo que me hace sentir bien. Soy adicto a ayudar, eso es lo que me mantiene vivo”, dijo hace poco en la inauguración de la Casa Simi en Ciudad de México.

“Estoy muy enfermo, amo a los que menos tienen, tengo mucho y tengo la obligación de compartir, porque los que tienen riqueza tienen la obligación moral de ayudar al prójimo”, aseguró, sentado en su silla de ruedas.

El hombre, cuando era joven, recibió los Laboratorios Best como herencia de su padre. Era una farmacéutica que dependía de la compra de medicamentos del Estado, pero que tenía la licencia para producir productos genéricos, es decir, copias exactas de medicamentos que están patentados por otras empresas.

En ese momento, México era un país donde los medicamentos costaban dos veces más que en el resto de Latinoamérica, por lo que decidió venderlos un 75% más baratos.

En paralelo, el 2010, el hermano de Víctor, Jorge González — quien también es fundador del Partido Verde Ecologista— promovió la Ley Simi que permitió que los privados pudieran satisfacer la demanda que el sector público no podía.

Así, el equipo detrás de las Farmacias Similares reconoce que el sistema de salud público en México tiene una historia complicada y hasta corrupta. Esto provoca que, hasta ahora, exista desigualdad en su acceso.

Según la información de la BBC, las esperas en hospitales públicos de salud mexicanos son de hasta cuatro horas. Los tiempos de solicitud y práctica de una consulta, llegan hasta seis meses. Según el Censo de 2020, entre 30 y 50 millones de los 130 millones de habitantes del país no tiene acceso a la salud.

Por esto, farmacias como las del Doctor Simi —que son privadas— son la alternativa que millones de mexicanos eligen. Y no solo para comprar medicamentos, sino también para tener consultas a bajo costo: las Farmacias Similares, así como otras farmacéuticas privadas, implementaron este servicio en su catálogo.

“Estas farmacias son una solución, sí, pero una solución perversa a un problema muy grave”, declaró una alta funcionaria de una entidad estatal de la salud mexicana, que pidió a BBC mantenerse en el anonimato.

Y es que las farmacias privadas de bajo costo en México estarían atendiendo a la misma cantidad de personas que atiende la salud pública.

Ácidos grasos poliinsaturados omega 3: los Resúmenes de características del producto (RCP) minimizan el riesgo de fibrilación auricular dependiente de la dosis

(Omega-3 polyunsaturated fatty acids: dose-dependent risk of atrial fibrillation downplayed in the SmPCs)
Prescrire International 2024; 33 (262): 211

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2024; 27 (4)*

- La información publicada por las autoridades de salud europeas y francesa se enfoca en el mayor riesgo de fibrilaciones auriculares cuando se toma una dosis de 4 g por día de ácidos grasos omega 3. El riesgo es, de hecho, dosis-dependiente y aumenta a partir de una dosis de 1 g por día.

Los ácidos grasos poliinsaturados omega 3 (incluyendo el ácido eicosapentaenoico y el ácido docosahexaenoico) se encuentran en los alimentos, sobre todo en los pescados grasos (como el salmón y el atún) [1]. En la UE, se autorizó un producto que contiene *etilo de icosapento*, un éster etílico del ácido eicosapentaenoico, bajo la marca comercial Vazkepa, en una dosis de alrededor de 2 g por día. Tiene un balance riesgo-beneficio desfavorable [2]. En Francia, se han autorizado diferentes productos que contienen ácidos grasos poliinsaturados omega 3 en dosis de 2 a 4 cápsulas blandas (es decir, de 2 g a 4 g) por día para tratar algunos tipos de hipertrigliceridemia, cuando las intervenciones en la dieta no logran controlar los

niveles de triglicéridos en sangre. En la Unión Europea, se revocó su autorización como medida de prevención secundaria cardiovascular después de un infarto del miocardio, dado que no se ha demostrado su eficacia en esa situación. Los productos que contienen ácidos grasos poliinsaturados omega 3 también se comercializan como suplementos dietéticos [1,3,4].

El aumento del riesgo de fibrilación auricular a partir de 1 g por día, conocido desde 2021. Además del hecho de que no se ha demostrado que los ácidos grasos poliinsaturados omega 3 aporten ningún beneficio clínico para la prevención cardiovascular primaria o secundaria, estos también pueden provocar trastornos gastrointestinales (náuseas, vómitos y diarrea), acné, eccema, elevación de las transaminasas hepáticas y, en ocasiones, hemorragias graves. En 2022, *Prescrire* reportó los resultados de revisiones sistemáticas con metaanálisis, publicadas en 2021, que mostraban un aumento del riesgo de fibrilación auricular o *flutter* auricular con una dosis diaria de

ácidos grasos poliinsaturados omega 3 de a partir de 1 g en pacientes con factores de riesgo cardiovasculares en comparación con quienes recibían un placebo; con dosis más altas, el riesgo era aproximadamente un 50% mayor que con el placebo [1,5].

Riesgo “es más alto con una dosis de 4 g” diaria: redacción ambigua que se repitió en el RCP. El Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha evaluado los datos de otros dos metaanálisis con resultados similares, que se publicaron en 2021 y 2022. En 2023, el PRAC llegó a la conclusión de que el riesgo de fibrilación auricular era dependiente de la dosis y “*el más alto con una dosis de 4 g*” por día de ácidos grasos poliinsaturados omega 3. En una comunicación dirigida a los profesionales de la salud, preparada por las farmacéuticas interesadas y aprobada por la EMA y la Agencia Francesa de Productos para la Salud (ANSM), el aumento del riesgo con la dosis de 1 g no se menciona en el resumen principal, sino únicamente en la sección de “Antecedentes” [6-9].

Los cambios en los resúmenes de las características del producto (RCP) y los prospectos de los productos en cuestión (Omacor, Vazkepa) aprobados a nivel europeo consisten en las siguientes adiciones: “*aumento dependiente de la dosis del riesgo de fibrilación auricular en los pacientes (...) tratados con ésteres etílicos de ácidos omega 3 en comparación con un placebo. El riesgo observado es mayor con una dosis de 4 g por día*”. Esta redacción no aclara que el riesgo empieza a aumentar a partir de una dosis de 1 g por día [10].

El PRAC también recomendó a los profesionales de la salud que informen a los pacientes sobre los síntomas que indican fibrilación auricular (“*mareos leves, astenia, palpitaciones, o disnea*”) y que, si ocurre, se debería descontinuar el tratamiento permanentemente [3,6,9].

En la práctica, dado que no se ha demostrado que los ácidos grasos poliinsaturados omega 3 sean eficaces para la prevención

cardiovascular, no existe justificación para exponer a los pacientes a sus efectos adversos, los cuales incluyen un riesgo dependiente de la dosis de fibrilación auricular, que puede causar un accidente cerebrovascular. Para los pacientes con antecedentes de enfermedades cardiovasculares, una dieta variada de tipo mediterráneo ofrece más beneficios para la salud que estos productos [1]. La comunicación aprobada por la EMA y la ANSM no es suficientemente informativa y no protege adecuadamente a los pacientes, ya que eclipsa el hecho de que el riesgo de fibrilación auricular aumenta a partir de una dosis de 1 g por día.

Referencias

1. “Oméga-3: fibrillations et flutters auriculaires” *Rev Prescrire* 2022; 42 (466): 596-597.
2. “Icosapent ethyl (Vazkepa®) in cardiovascular prevention” *Prescrire Int* 2023; 32 (245): 33-35.
3. ANSM “RCP + notice-Omacor” 2 March 2022 + 1 March 2024 + “RCP + notice-Esters éthyliques d’acides oméga 3 EG labo conseil” 28 September 2020 + 29 January 2024.
4. “Omega-3 fatty acids after myocardial infarction: authorisations revoked in the European Union” *Prescrire Int* 2020; 29 (214): 106.
5. “Patients ayant une hyperlipidémie” + “Acides gras oméga-3 polyinsaturés” *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2024.
6. ANSM “Esters éthyliques d’acides oméga-3: risque accru et dose-dépendant de fibrillation auriculaire (ou atriale) chez des patients atteints de maladies cardiovasculaires ou présentant des facteurs de risque cardiovasculaires - Lettre aux professionnels de santé” November 2023: 3 pages.
7. Lombardi M et al. “Omega-3 fatty acids supplementation and risk of atrial fibrillation: an updated meta-analysis of randomized controlled trials” *Eur Heart J Cardiovasc Pharma cother* 2021; 7 (4): e69-e70.
8. Yan J et al. “The most important safety risk of fish oil from the latest meta-analysis?” *Eur J Prev Cardiol* 2022; 29 (suppl 1): zwac056.186.
9. EMA - PRAC “Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 25 - 28 September 2023” 29 September 2023 + “PRAC assessment report - Omega-3-acid esters - PSUSA/00010312/202301” 22 July 2023: 134 pages.
10. CMDh “Omega 3 acid ethyl esters - CMDh scientific conclusions and grounds for variation amendments - PSUSA 00010312 - version française” October 2023: 6 pages.

Eliminación gradual de los prospectos impresos: ¿responsabilidad o irresponsabilidad ambiental?

(*Phasing out patient leaflets in paper form: eco-responsible or irresponsible?*)

Prescrire International 2024; 33 (262): 199

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2024; 27 (4)

En 2023, la Comisión Europea se embarcó en una revisión completa de la legislación farmacéutica europea. Uno de los cambios propuestos es la eliminación gradual de los prospectos impresos, para reemplazarlos con una versión electrónica [1].

Francia ha decidido intentarlo usando prospectos electrónicos para algunos medicamentos en hospitales y farmacias comunitarias durante 2024, como parte de la estrategia de “*planificación ecológica*” del sistema de salud [2-4]. En los hospitales, se reemplazarán inmediatamente los prospectos con un QR que se adhiere a la caja, con el que los pacientes pueden acceder a la versión electrónica del prospecto, que se puede acompañar de formularios o videos interactivos que proporcionen información práctica. En las farmacias comunitarias, al principio se ofrecerán ambos formatos, pero el formato en papel se eliminará gradualmente y se podrá imprimir

en la farmacia si lo solicita el paciente [2]. Los ministerios involucrados afirman que la iniciativa procura reducir la huella de carbono de los medicamentos, que se estima que representa un 20% del total de las emisiones generadas por el sector de la salud en Francia [3,5].

El prospecto es la principal fuente de información que tienen los pacientes acerca de su tratamiento. En Francia, sigue siendo obligatorio incluirlo en el empaquetado de todos los medicamentos. Especifica las indicaciones autorizadas del medicamento, las dosis recomendadas, los efectos adversos, cualquier contraindicación para su uso y sus interacciones con otros medicamentos o con alimentos. Proporciona detalles esenciales para saber cómo y cuándo tomar el medicamento, y también sobre advertencias y precauciones especiales que se deben tomar, por ejemplo, al conducir o en casos particulares,

como el embarazo. Es crucial que se lo incluya en el empaquetado para que el medicamento se use con seguridad [6].

Prescrire se opone al plan para eliminar gradualmente los prospectos impresos, propuesto en la revisión de la legislación farmacéutica europea que está en progreso. Es probable que los más afectados por este cambio sean quienes viven en lugares con acceso a internet limitado o quienes no se sienten cómodos con la tecnología digital, como los pacientes mayores que, por lo general, toman varios medicamentos, y los pacientes en situaciones vulnerables [1]. Los miembros del Parlamento Europeo decidieron que la eliminación gradual de los prospectos impresos depende de una “consulta a los pacientes, los cuidadores y otras partes interesadas relevantes” [7]. *Prescrire* espera que los estados miembros hagan más para defender la vigencia de los prospectos impresos.

Proporcionar un prospecto electrónico junto con el impreso es un avance, siempre que la versión electrónica provenga de una

fuentes confiables, esté fechada y se mantenga actualizada, y que se indiquen claramente cuáles son las actualizaciones [6].

Referencias

1. Prescrire Editorial Staff “European Commission public consultation on the revision of European pharmaceutical legislation: Prescrire’s response” *Prescrire Int* 2024; 33 (259): 135-138.
2. J W “Médicaments: bientôt des QR codes pour remplacer les notices” 15 December 2023. lepoint.fr accessed 3 January 2024: 4 pages.
3. French Ministry of Health “Feuille de route. Planification écologique du système de santé” December 2023: 38 pages.
4. APM “Planification écologique: mise en place d’une feuille de route pour les produits et industries de santé” 15 December 2023: 3 pages.
5. The Shift Project “Décarboner la santé pour soigner durablement. Dans le cadre du plan de transformation de l’économie française. Rapport final V2”, April 2023: 176 pages.
6. Prescrire Rédaction “Savoir trouver une notice à jour sur internet et identifier la dernière version” *Rev Prescrire* 2020; 40 (438): 297.
7. “Amendment 176 - Proposal for a directive - Article 63 - paragraph 3 - European Parliament legislative resolution of 10 April 2024 (...)”: 1 page.

La DEA emite una advertencia sobre las farmacias ilegales en línea

(DEA Issues Warning About Illegal Online Pharmacies)

United States Drug Enforcement Administration - DEA. 4 de octubre del 2024

<https://www.dea.gov/alert/dea-issues-warning-about-illegal-online-pharmacies>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2024; 27 (4)

La Administración de Control de Drogas de EE UU ha observado un aumento de las farmacias ilegales en línea que venden y envían píldoras falsificadas elaboradas con fentanilo y metanfetamina a clientes desprevenidos que residen en EE UU y que creen que están comprando medicamentos auténticos como oxicodona, Adderall, Xanax y otros medicamentos en farmacias legítimas.

A medida que los estadounidenses recurren cada vez más a las farmacias en línea para comprar los medicamentos que necesitan [1], la DEA emite esta Alerta de Seguridad Pública para advertir sobre un aumento en los sitios web ilegales, a menudo con sede en el extranjero, que se dirigen engañosamente a los consumidores estadounidenses. La DEA ha identificado sitios web que operan en India y República Dominicana. Muchos de estos sitios pretenden ser legítimos, con sede en EE UU o aprobados por la FDA, pero en realidad trabajan con narcotraficantes para surtir los pedidos en línea con píldoras falsas. Estos operadores de sitios web hacen todo lo posible para que sus sitios parezcan farmacias en línea legítimas: ofrecen servicio de atención al cliente las 24 horas, publican reseñas en línea y datos de seguridad, y ofrecen grandes descuentos para engañar a los clientes y hacerles creer que estaban comprando en una empresa de buena reputación.

A menudo, estos sitios web ilegales en línea utilizan direcciones de sitios web estadounidenses y diseños con apariencia profesional para parecer legítimos cuando, de hecho, no lo son. Estas empresas operan ilegalmente, engañando deliberadamente a los clientes estadounidenses para que crean que están comprando medicamentos seguros y regulados, cuando en realidad están vendiendo píldoras falsas y adulteradas con fentanilo o metanfetamina. Los medicamentos falsos pueden representar graves riesgos para la salud, incluyendo efectos adversos nocivos, tratamientos ineficaces e incluso la muerte.

Durante la Operación *Press Your Luck*, anunciada el lunes 30 de septiembre de 2024, la DEA descubrió que una víctima con sede en EE UU había comprado lo que creía que era oxicodona en una farmacia en línea, solo para recibir una píldora falsa hecha con fentanilo. La pastilla parecía idéntica a la oxicodona auténtica, pero no lo era: estaba hecha con fentanilo y un relleno. Días después de recibir el medicamento, la víctima falleció por intoxicación aguda por fentanilo por haber tomado una de las pastillas que le enviaron.

La DEA ha identificado las siguientes farmacias falsas en una reciente investigación criminal:

- www.Curecog.com
- www.Pharmacystoresonline.com
- www.Careonlinestore.com
- www.yourpharmacy.online
- www.MD724.com
- www.Greenleafdispensarystore.com
- www.Whatishydrocodone.weebly.com
- www.Orderpainkillersonline.com
- www.USAMedstores.com

Si ha comprado un supuesto medicamento en cualquiera de estos sitios web, debe dejar de usarlo inmediatamente y comunicarse con su oficina local de la DEA o denunciar el incidente en línea.

Los únicos medicamentos recetados seguros son los que prescribe un proveedor médico autorizado y dispensa una farmacia de confianza.

Los pacientes deben permanecer alertas cuando compran medicamentos en línea.

La DEA sigue comprometida con la seguridad y la salud del pueblo estadounidense, por lo que instamos a los consumidores a tener mucho cuidado al comprar medicamentos en línea. Si bien puede ser difícil identificar una farmacia ilegal en línea, las siguientes son posibles señales de alerta de que un sitio web no es legítimo:

- Vende medicamentos recetados sin requerir una receta válida de un proveedor de atención médica.
- Ofrece precios mucho más económicos que los que se ven normalmente en el mercado.
- Indica precios en moneda extranjera.
- No incluye pruebas de contar con una licencia estatal de farmacia válida o registro de la DEA.
- Los medicamentos llegan en un paquete roto o dañado o en un idioma extranjero.
- Los medicamentos no tienen fecha de vencimiento o están vencidos.

- Los medicamentos tienen un aspecto diferente al que ha recibido en el pasado de su farmacéutico de confianza.

Para obtener más información sobre cómo mantenerse a salvo, usted y a sus seres queridos, de las píldoras ilegales y falsas, visite la página de recursos de la DEA *One Pill Can Kill*. Visite la página de la campaña BeSafeRx de la FDA de EE UU para obtener información sobre cómo comprar medicamentos recetados en línea de manera segura y para encontrar una farmacia en línea autorizada por el estado. También puede comunicarse con la junta de farmacia de su estado para verificar la licencia de una farmacia.

La DEA se compromete a trabajar en conjunto con la comunidad médica para garantizar que las sustancias controladas legítimas no se desvíen para usos ilegales.

Obtenga más información sobre la División de Control de Desvíos de la DEA aquí: <https://www.deadiversion.usdoj.gov/>

Utilización

Mejorar el acceso equitativo a antibacterianos eficaces: un enfoque ecosistémico

(Improving equitable access for effective antibacterial: an ecosystem approach)

Cohn J, Balasegaram M, Srinivasan H, Menghaney L, Mpundu M, Waning B, et al.

Clin Microbiol Infect. junio de 2024;S1198743X24002957 (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2024; 27 (4)*

Tag: acceso, resistencia a los antimicrobianos, equidad sanitaria, sistemas sanitarios, países de renta baja y media

Resumen

Antecedentes: Los antibióticos son indispensables para la atención sanitaria moderna, pero su acceso equitativo sigue siendo un reto mundial acuciante. Entre los factores que contribuyen a las desigualdades se encuentra la evidencia insuficiente para un uso clínico óptimo, el registro limitado, los precios de los antibióticos de reserva y los problemas de la cadena de suministro. Estos problemas afectan de manera desproporcionada a los países de ingresos bajos y medianos, lo que agrava la carga de la resistencia a los antimicrobianos.

Objetivos: Este documento explora las dimensiones polifacéticas del acceso desigual a los antibióticos y propone un marco integral para abordar la crisis.

Fuentes: Artículos publicados, análisis de literatura gris y la propia experiencia de los autores han contribuido a este artículo.

Contenido: Aunque se ha prestado mucha atención a los incentivos «push-and-pull» (empujar y atraer) para el desarrollo de antibióticos, estas intervenciones son inadecuadas para

alcanzar el acceso sostenible y equitativo a los antibióticos. Mejorar el acceso equitativo a los antibióticos requiere un enfoque ecosistémico, que implique a múltiples partes interesadas e incluya asociaciones público-privadas. El documento aboga por iniciativas que abarquen la investigación y el desarrollo, las vías de regulación, las estrategias de adquisición y los mecanismos de financiación, y sugiere intervenciones concretas en cada una de estas áreas. Las intervenciones específicas y la combinación de actores públicos y privados pueden variar según el antibiótico, el mercado y el contexto del sistema de salud, pero deben diseñarse para satisfacer las necesidades de salud pública y, al mismo tiempo, apoyar un mercado que sostenga la producción y el suministro de antibióticos con garantías de calidad.

Implicaciones: Abordar el reto del acceso equitativo a los antibióticos requiere esfuerzos coordinados entre sectores y regiones. Adoptando un enfoque ecosistémico centrado en las prioridades de salud pública, las partes interesadas pueden allanar el camino hacia un suministro sostenible de antibióticos y un acceso equitativo, salvaguardando el futuro de la atención sanitaria mundial en medio de la creciente amenaza de la resistencia a los antimicrobianos.

Los errores más comunes que se cometen con los medicamentos

Jancee Dunn

The New York Times. 26 de agosto de 2024

<https://www.nytimes.com/es/2024/08/26/espanol/errores-medicamentos-farmacos.html>

Hace poco visité a mis padres y, mientras buscaba algo que comer en la cocina, me di cuenta de algo: sus medicamentos estaban en un armario cerca del horno.

“Tener los medicamentos ahí no es lo ideal”, le dije a mi papá. “Estás cocinando todo el tiempo y hace calor”.

“Seguro que no pasa nada”, dijo mi padre. Luego, me miró con recelo. “Vas a preguntar a algunos expertos, ¿verdad?”, preguntó.

“Diles a mamá y a papá que no es una buena idea”, dijo Myriam Shaw Ojeda, profesora adjunta de práctica y ciencias farmacéuticas en la Facultad de Farmacia de la Universidad Estatal de Ohio. Almacenar la medicación cerca de una fuente de calor puede reducir su eficacia, explicó.

Menos de la mitad de los participantes en un estudio de 2021 guardaban sus medicamentos adecuadamente. Y ese es solo uno de los muchos errores que la gente comete a la hora de almacenar y desechar los medicamentos recetados.

A continuación, los boticarios comparten sus mejores consejos:

Saca los medicamentos del botiquín en el baño

Del mismo modo que guardar las pastillas cerca de aparatos de cocina que generan calor puede reducir su eficacia, guardarlas en el gabinete de medicinas del baño es una mala idea, dijo Mary Bridgeman, profesora clínica de la Escuela de Farmacia Ernest Mario de la Universidad Rutgers. El término “gabinete de medicinas” es un “nombre totalmente equivocado”, dijo.

El vapor del cuarto de baño puede erosionar los recubrimientos de los medicamentos y el calor puede descomponer los principios activos, dijo Eric MacLaughlin, director del departamento de práctica farmacéutica del Centro de Ciencias de la Salud de la Universidad Tecnológica de Texas.

La cocina puede ser un buen lugar, dijo, siempre y cuando almacenes tus medicamentos en un “lugar fresco y seco”, lejos de las fluctuaciones de temperatura. MacLaughlin también advirtió que los medicamentos deben guardarse lejos del alcance de niños y mascotas.

Muchos medicamentos orales deben conservarse a temperaturas de entre 20 y 25 grados Celsius, según la Farmacopea de EE UU, una organización independiente sin fines de lucro que establece las normas de calidad de los medicamentos. Consulta el prospecto para el paciente para ver las instrucciones de conservación, dijo MacLaughlin.

Aprende a tomar los medicamentos correctamente

Puede que creas que sabes cómo tomar una pastilla o utilizar una pluma de insulina, pero las investigaciones dan a entender que la mitad de los medicamentos con receta que se toman en EE UU se utilizan de forma incorrecta. Así que, además de preguntar por los efectos secundarios, repasa las instrucciones de uso, incluido qué hacer si te saltas una dosis, dijo Shaw Ojeda.

Si no estás seguro de cómo administrar algo como una pluma de insulina o un inyectable, pide al farmacéutico que te haga una demostración.

Y si aplastas pastillas porque tienes problemas para tragarlas, díselo a tu boticario, añadió MacLaughlin. Algunos medicamentos, dijo, tienen un recubrimiento de liberación prolongada u otro mecanismo para liberar un principio activo más lentamente. Si los trituras, dijo, “obtienes básicamente toda tu dosis de una sola vez”.

Revisa tus medicamentos

Es una buena idea revisar periódicamente tus medicamentos para asegurarse de que todos siguen siendo necesarios y satisfacen tus necesidades actuales, dijo Bridgeman.

Si tienes Medicare con un plan de cobertura de medicamentos, dijo Bridgeman, puedes tener acceso a un servicio llamado Medication Therapy Management. Esto te permite revisar todos sus medicamentos con un farmacéutico o proveedor de atención médica. Es gratis, y también recibirás un resumen por escrito de los medicamentos que puedes llevar a tu médico o a una sala de emergencias. Comprueba aquí si cumples los requisitos.

Pregunta por los precios

Consulta a tu boticario si hay un medicamento genérico o un cupón disponible, dijo MacLaughlin. “A veces los fabricantes tienen cupones que la farmacia puede aplicar al copago de la persona”, agregó.

Para una investigación de Consumer Reports de 2018, los “compradores secretos” a veces pudieron negociar un descuento cuando preguntaron: “¿Ese es realmente el mejor precio que puede ofrecer?”.

Siempre puedes preguntarle a un farmacéutico si hay ofertas, dijo MacLaughlin, y “siempre pueden decir que no”.

Deshazte de los medicamentos viejos de la forma correcta

Puede parecer cómodo tirar los medicamentos caducados o sin usar por el inodoro, pero pueden acabar en el suministro de agua, dijo MacLaughlin. Y las plantas de tratamiento de aguas residuales, según la Agencia de Protección Ambiental, no están diseñadas para eliminarlos. Por tanto, hay que deshacerse de ellos de forma responsable.

El uso abusivo/indiscriminado de Clonazepam en mujeres: una revisión de la literatura

Débora Batista Martins et al.

Brazilian Journal of Health Review, Curitiba, 2024;7(4): 1-19 DOI:10.34119/bjhrv7n4-052

<https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/download/71166/50026/174979> (de libre acceso en portugués)

Resumen

El *clonazepam* es un fármaco de la clase de las benzodiazepinas indicado para el tratamiento de convulsiones, trastornos de ansiedad y pánico y depresión. Según la Ordenanza 344/98, que regula la dispensación de sustancias y medicamentos sujetos a control especial, el fármaco sólo puede venderse con receta B1 azul porque es psicotrópico y puede causar adicción. Las mujeres que pertenecen a grupos demográficos con bajos ingresos y bajos niveles de educación tienen más probabilidades de consumir benzodiazepinas (BZD). Los principales consumidores de BZD tienen entre 50 y 69 años y mantienen relaciones estables.

Su uso prolongado o sobredosis puede provocar reacciones adversas en el paciente, por lo que la investigación se

desarrollará en base a la siguiente pregunta guía: Qué tipos de problemas pueden ocurrir en mujeres con el uso prolongado de *clonazepam*.

El objetivo de la investigación es presentar los riesgos asociados al uso excesivo de *clonazepam* en mujeres. El estudio se llevó a cabo mediante el relevamiento de información publicada en bases de datos en los últimos cinco años, en idioma portugués y materiales relevantes para el desarrollo del tema. Después de un análisis exhaustivo, los resultados se presentarán en forma de tablas y textos elaborados por World. Investigaciones realizadas en diversas regiones de Brasil revelaron que el uso prolongado de *clonazepam* se observa predominantemente en mujeres de 50 a 69 años.

El uso indiscriminado de psicoestimulantes en la población joven: impactos, desafíos y perspectivas

Guilherme Galvone Fonseca Costa et al

Brazilian Journal of Health Review, Curitiba, 2024; 7(4)1-8

<https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/download/71300/50113/175367> (de libre acceso en portugués)

Resumen

El uso indiscriminado de psicoestimulantes en la población joven, especialmente entre los académicos que estudian para exámenes competitivos, es una preocupación creciente debido a sus potenciales riesgos para la salud física y mental de las personas involucradas.

Justificación: Esta investigación tiene como objetivo abordar esta preocupación, investigando la prevalencia, los patrones de uso, las motivaciones y percepciones asociadas con el uso indebido de psicoestimulantes entre los académicos.

Metodología: Se realizó una revisión sistemática de la literatura, que abarcó estudios originales, revisiones sistemáticas y metaanálisis publicados entre 2000 y 2023. Se buscaron en las bases de datos PubMed, Scopus y Web of Science utilizando términos relevantes. Los datos fueron extraídos y analizados para proporcionar información sobre el fenómeno en cuestión.

Resultados: Los resultados indicaron una tendencia creciente en el uso indebido de psicoestimulantes entre los académicos, con una parte significativa informando el uso de estos medicamentos para aumentar la productividad y el rendimiento en exámenes competitivos. Además, muchos estudiantes mostraron poco conocimiento de los riesgos asociados con el uso indebido de psicoestimulantes, destacando la necesidad de una mayor conciencia y educación sobre el tema.

Conclusión: Ante los hallazgos, queda evidente la urgencia de implementar estrategias efectivas de prevención e intervención para abordar el uso indiscriminado de psicoestimulantes entre los académicos. Es esencial promover una cultura académica saludable, priorizando el bienestar de los estudiantes y brindando apoyo adecuado para enfrentar desafíos educativos y profesionales sin recurrir a medidas perjudiciales a corto plazo.

Retos y riesgos del uso indiscriminado de psicoestimulantes entre estudiantes universitarios: impactos, métodos y prevención

(Desafios e riscos do uso indiscriminado de psicoestimulantes entre universitarios: impactos, métodos e prevenção)

Morais MM de, Oliveira, DD de, Castôr K S, Rocha K A A da, Alves T de S, Silva IM, Monteiro ACF, Cavalcante LA, Souza PF de, & Araújo M P de.

Europub Journal of Health Research, 2024;5(2), e5034. <https://doi.org/10.54747/ejhrv5n2-010>

<https://ojs.europublications.com/ojs/index.php/ejhr/article/view/5034> (de libre acceso en portugués)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2024; 27 (4)

Resumen

El uso indiscriminado de sustancias psicoestimulantes, como el *metilfenidato* y las *anfetaminas*, se ha convertido en una preocupación creciente, especialmente entre los estudiantes universitarios que buscan mejorar su rendimiento académico y enfrentar la presión de cursos exigentes. Estas sustancias actúan sobre el sistema nervioso central, aumentando la liberación de neurotransmisores como la dopamina y la

noradrenalina, lo que puede provocar un mayor estado de alerta y concentración. Sin embargo, el uso prolongado y sin supervisión de estos medicamentos puede provocar efectos adversos graves, como dependencia psicológica, cambios en el sistema dopaminérgico y problemas cardiovasculares y psiquiátricos. Los métodos de administración varían desde la ingestión oral hasta la inhalación nasal y la administración intravenosa, cada una con sus propios riesgos y efectos. La

obtención de estos medicamentos a menudo se produce de forma ilegal, mediante recetas no autorizadas o redes sociales. Por lo tanto, es fundamental que los profesionales de la salud de las universidades estén atentos y ofrezcan el apoyo

adecuado para mitigar los riesgos asociados al uso de psicoestimulantes y promover estrategias alternativas de afrontamiento a los desafíos.

En los últimos 15 años en México se duplicaron las tasas de sobredosis fatales por uso de drogas

Panorama médico en México

Guillermo Cárdenas Guzmán

Medscape, 12 de agosto de 2024

<https://espanol.medscape.com/verarticulo/5912795>

Una investigación dirigida por expertos de instituciones mexicanas y estadounidenses encontró que durante los últimos 15 años en México se duplicaron las tasas de sobredosis fatales por el uso de drogas, situaciones que típicamente involucran sustancias psicoactivas y en mayor medida las de tipo opiáceo, con frecuencia debido a la falta de intervención para revertir sus efectos.

El estudio, en el que participaron expertos de la *Drexel University* y la *Temple University*, ambas en EE UU, así como del Instituto Nacional de Salud Pública (INSP) y los Servicios de Atención Psiquiátrica de la Secretaría de Salud de México, analizó las tendencias de mortalidad por sobredosis en el país con datos que van de 2005 a 2021. Los resultados, publicados en *American Journal of Public Health*, revelaron que la tasa a nivel nacional fue de 0,53 muertes por esta causa por cada 100.000 habitantes.[1]

Aunque diversos indicadores muestran que las tasas de sobredosis fatales han aumentado en diversos países durante las últimas décadas, las tendencias no han sido claramente descritas en algunos de ellos, incluido México, por lo cual estos datos aportan estimaciones valiosas en este sentido.

Las ciudades en la frontera con Estados Unidos las más afectadas

En el análisis desglosado por año se encontró que de 2005 a 2014 la tasa de mortalidad se mantuvo estable, pero posteriormente mostró un crecimiento significativo, al pasar de 0,44 en 2014 hasta llegar a un pico de 0,79 en 2021, es decir, un incremento de 79% en un lapso de ocho años. Adicionalmente, se encontró una tasa casi del doble en zonas urbanas (0,60 por 100.000) que en las no urbanas (0,37 por 100.000).

Entre 2014 y 2021, los aumentos se registraron en ambos tipos de zonas (84% en urbanas, 65% en no urbanas), aunque a lo largo de todo el periodo examinado (2005 a 2021) estos fueron más pronunciados en las primeras, ya que las tasas eran similares hacia el 2000, pero comenzaron a diferenciarse hacia principios de la siguiente década.

El equipo de investigación observó una tendencia geográfica hacia mayores tasas de mortalidad por sobredosis en las ciudades del noroeste, que decrece de manera progresiva al desplazarse hacia las regiones del sureste del país. De las 15 urbes con las más altas tasas registradas durante el estudio, 11 se ubican en los cuatro estados localizados más al oeste en la frontera con Estados Unidos: Sonora, Chihuahua, Coahuila y Baja California.

Estos hallazgos son consistentes con las tasas históricas del uso de opioides reportadas en otros estudios y el uso reciente de drogas adulteradas con fentanilo a lo largo de la frontera norte. Tal variación también se alinea con los puntos donde ha habido incautaciones de drogas entre 2018 y 2023 en estados del noroeste: Baja California, Sonora y Sinaloa. "Esas tendencias sugieren que la proximidad geográfica con los Estados Unidos durante la crisis por sobredosis de opioides es un factor de riesgo para la ocurrencia de sobredosis fatales en México", señaló el grupo de autores en su reporte.[2]

"En los últimos años, el fentanilo ha sido parte de la agenda regional de México, Estados Unidos y Canadá, pero me parece que el tema se ha centrado en la perspectiva de la seguridad nacional de cada país y necesitamos abordarlo desde el ámbito de la salud pública, de las necesidades que enfrentan las comunidades de usuarios de esta y otras drogas", comentó al respecto Clara Fleiz Bautista, doctora en psicología, investigadora en ciencias médicas del Instituto Nacional de Psiquiatría (INP).

En Estados Unidos, un estudio reporta que las tasas de sobredosis fatales permanecieron relativamente estables entre 2005 y 2013, pero a partir de este último año aumentaron de 13,8 muertes por 100.000 habitantes hasta llegar a 32,4 en 2021, esto es, un crecimiento de 134% durante dicho periodo.[3]

Por su parte la Dra. Adriana Villafuerte García, médica cirujana, maestra y doctora en Salud Pública de la Facultad de Medicina-UNAM, reconoció que es muy complejo lograr estimaciones certeras sobre el número de sobredosis fatales, ya que intervienen múltiples factores y además es común que en muchos casos se asienten en las actas de defunción problemas como paro cardiorrespiratorio que en realidad fueron ocasionados por un consumo excesivo de sustancias.

"La forma de consumir *fentanilo* ahora es muy diferente y sabemos que este tiene un riesgo 30% más alto de provocar sobredosis. Con todo, creo que es muy positivo que haya más estudios que estén tratando de estimar esta cifra (de sobredosis fatales), en la medida que se va corrigiendo el registro en nuestros sistemas de información", agregó la Dra. Villafuerte, especialista en VIH/SIDA, coinfección de VIH/tuberculosis, evaluación de programas de salud y opioides.

Crece también la demanda de atención por consumo de opioides

Clara Fleiz explicó que, si bien el consumo de opioides en México y Estados Unidos ha mostrado tendencias similares en fechas recientes, en el vecino del norte la crisis tiene una larga

historia que se remonta décadas atrás: "El problema comenzó con la prescripción de opioides para cualquier tipo de dolor y de manera indiscriminada. Después, los usuarios transitaron al consumo de heroína y finalmente llegó el fentanilo. En cambio, en nuestro país, cuando detectamos por primera vez esta sustancia en 2019 como adulterante de otras drogas, nos dimos cuenta de que las personas lo consumían sin saberlo", subrayó.[4]

A consecuencia de esto, abundó la especialista en adicciones del Instituto Nacional de Psiquiatría, estas poblaciones usuarias de drogas en México quedaron mucho más expuestas a los efectos no deseados por sobredosis. "El problema nos llegó después, pero ha crecido de manera muy acelerada y no tenemos una respuesta suficiente de las instituciones de salud hasta este momento", lamentó Clara Fleiz.

En México, el uso simultáneo de varias sustancias constituye la segunda causa de ingreso hospitalario y fallecimiento después del alcohol. De hecho, en 2023 la principal causa de atención en urgencias por consumo de drogas ilícitas fue precisamente el empleo combinado de diversas de ellas, de acuerdo con el Informe sobre la situación de la salud mental y el consumo de sustancias en México, 2024.[5]

En dicho documento se reconoce que el consumo de *fentanilo* de producción ilícita (para fines no médicos) ha proliferado en mayor medida en ciertas localidades al norte del país. En el ámbito del tratamiento, se señala que desde 2018 ha habido un crecimiento en la demanda de atención por el consumo de estas sustancias psicoactivas, con solo 10 casos en 2018, 25 en 2019, 72 en 2020, 184 en 2021, 33 en 2022 y 518 en 2023. La mayor parte de los casos de este último año ocurrieron en Baja California, Sinaloa, Sonora y Chihuahua.

Durante ese mismo año 2023, 179.342 personas demandaron un tratamiento por consumo de sustancias psicoactivas en la Red Nacional de Atención a las Adicciones. Entre estas drogas destacan los estimulantes de tipo anfetamínico (anfetamina, metanfetamina, éxtasis o estimulantes de uso médico), pues su consumo generó la mayor demanda de tratamiento, con 49% de los casos.

Acciones para reducir el consumo y las sobredosis

El equipo autoral del artículo admitió que en México el consumo de opioides había sido reducido, pero a partir de 2015 diversos factores convergentes que se concentran en la frontera norte incrementaron su consumo y el riesgo de sobredosis: mayor disponibilidad de drogas psicoactivas por el tráfico de cocaína y opioides sintéticos a Estados Unidos; producción regional de metanfetaminas; acceso a opioides de uso farmacéutico al otro lado de la frontera, así como fuertes lazos sociales y económicos con ese país vecino.[1]

Ante esto, subrayó la necesidad de invertir en infraestructura de datos para valorar la magnitud real de la mortalidad por sobredosis en México y monitorear las tendencias, utilizando protocolos estandarizados para codificar y reportar los casos fatales asociados al uso de drogas. Asimismo, propuso una estrategia nacional descentralizada de reducción de daños, articulada por la Comisión Nacional de Salud Mental y Adicciones junto con organizaciones de la sociedad civil.

Para la prevención de decesos por opioides, planteó la distribución comunitaria de insumos para reducir el daño, como tiras para detectar *fentanilo*, entrenamiento para su uso por parte de personas que acompañen a los consumidores, así como la desclasificación de la *naloxona*, un antagonista de los receptores opioides que puede usarse contra los efectos de las sobredosis, pero que en la legislación mexicana se clasifica como medicamento psiquiátrico y no está disponible en la mayoría de las farmacias.

Por otro lado, un análisis documental basado en diversas fuentes de información en el que participó la Dra. Villafuerte estimó que en el país cada año podrían ocurrir entre 161 y 1.241 muertes relacionadas con sobredosis de opioides, de las cuales más de 80% podrían evitarse mediante el uso oportuno de *naloxona*. [6]

Sobre este punto, la especialista destacó que en Estados Unidos la *naloxona* está disponible como parte de un kit de rescate para las personas que tienen amigos o familiares que consumen opioides, en caso de que sufran una sobredosis, además de algunas aplicaciones de celular que facilitan a los usuarios el monitoreo y control de su consumo.

"En México, la política de reducción de daños tiene sus limitaciones, como lo hemos descrito tanto investigadores como algunas organizaciones de la sociedad civil. Ante ello, es necesario que abordemos temas como el intercambio de jeringas (entre los usuarios de drogas inyectables) o bien la aplicación de terapias sustitutivas con sustancias como la metadona", afirmó la Dra. Villafuerte.

"Antes existían numerosas clínicas donde se empleaba la *metadona*, pero estas se fueron cerrando y también se redujo la disponibilidad de este fármaco hace poco más de un año, solo los Centros de Integración Juvenil tenían un poco, así que en estas condiciones no es posible manejar a una persona que consume sustancias para evitar que caiga en la sobredosis", agregó la especialista.

"El trabajo de prevención que se está llevando a cabo (por las instituciones de salud) está bien, sobre todo con énfasis en las poblaciones jóvenes, pero tiene que complementarse con esa otra parte de la reducción de daños, pues es un problema estructural con determinantes sociales muy complejas que tiene que ser abordado desde diferentes aristas", concluyó la Dra. Villafuerte.

Esta investigación recibió apoyo de *The Wellcome Trust Initiative Our Planet, Our Health* (beca No. 205177/Z/16/Z). R. M. Henson obtuvo apoyo parcial del *National Institute on Minority Health and Health Disparities* (acuerdo T37MD01425). P. H. Mullachery y U. Bilal recibieron apoyo de la oficina del director de los National Institutes of Health (acuerdo DP5OD26429). Clara Fleiz, Ph.D., y la Dra. Adriana Villafuerte, Ph.D., han declarado no tener ningún conflicto de interés económico pertinente.

Referencias

1. Henson RM, Mullachery PH, Sánchez-Pájaro A, Cruz-Cruz C, y cols. Spatial Heterogeneity in Fatal Overdose Rate Trends in Mexican Cities: 2005-2021. *Am J Public Health*. Jul 2024;114(7):705-713. doi: 10.2105/AJPH.2024.307650 . PMID: 38723222. <https://ajph.aphapublications.org/doi/full/10.2105/AJPH.2024.307650>

2. Borges G, Zemore SE, Orozco R, Cherpitel CJ, y cols. Drug use on both sides of the US-Mexico border. *Salud Publica Mex.* Jul-Ago 2018;60(4):451-461. doi: 10.21149/8603. PMID: 30137947. <https://saludpublica.mx/index.php/spm/article/view/8603>
3. Spencer MR, Miniño AM, Warner M. Drug Overdose Deaths in the United States, 2001-2021. *NCHS Data Brief.* Dic 2022;(457):1-8. PMID: 36598401. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36598401/>
4. Fleiz-Bautista C, Domínguez-García M, Villatoro-Velázquez JA, Vázquez-Quiroz F, y cols. Cuqueando la chiva: Contextos del consumo de heroína en la frontera norte de México... Ciudad de México (México): Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz; 2019. https://www.researchgate.net/publication/331907471_Cuqueando_la_Chiva_Contextos_del_consumo_de_heroína_en_la_frontera_norte_de_Mexico
5. Observatorio Mexicano de Salud Mental y Adicciones. Informe sobre la situación de la salud mental y el consumo de sustancias en México, 2024. Ciudad de México (México): CONASAMA; 2024.
6. Magis-Rodríguez CL, Villafuerte-García A, Angulo-Corral ML, Pacheco-Bufanda LI, y cols. Sobredosis fatales y no fatales por consumo de opioides en el contexto de la pandemia por covid-19 en el norte de México. *Boletín covid-19.* 2 Ago 2022;3(28):7-13.