

BOLETÍN DE INFORMACIÓN SOBRE MEDICAMENTOS

EXPEDIENTE

RED CIMLAC

Mariana Caffaratti (Argentina)
Fátima Pimentel (Panamá)
María Francisca Aldunate (Chile)

RED CFT-LAC

Perla Mordujovich-Buschiazzo (Argentina)
Cristian M. Dorati (Argentina)

RED PFFV

Felipe Angel De La Sancha (México)
Rogelio Ríos (México)
Claudia Olivera (México)

COOPERACIÓN TÉCNICA

OPS/OMS

José Luis Castro y Robin Rojas Cortés (OPS/WDC)

COMITÉ EDITORIAL

Perla Mordujovich – Buschiazzo y Cristian Dorati
(Argentina – CUFAR- Red CFT-LAC)

DISEÑO GRÁFICO

Silvina Bruzzone (CUFAR- Argentina)

REVISIÓN

Martín Cañas (CIMEFF/ Red CIMLAC)
Martín Urtasum (CIMEFF/ Red CIMLAC)
Mariana Caffaratti (CIME/ Red CIMLAC)
Marcela Rousseau (CAMRAM FVG)
Perla Mordujovich-Buschiazzo.(CUFAR/ Red CFT-LAC)

SECCIÓN DE CARTAS DEL LECTOR

Con la intención de mejorar nuestra comunicación con usted, abrimos espacio para publicación de cartas dirigidas al Comité Editorial. Las mismas deben ser enviadas a: cufar@med.unlp.edu.ar
La información expresada en el Boletín es de responsabilidad de sus autores y no expresan la opinión de Red CIMLAC, Red CFT-LAC y Red PFFV.

NOTICIAS DE INTERÉS EN SALUD. OPS/OMS.

Más de un tercio de los países de ingresos bajos y medianos se enfrentan a los dos extremos de la malnutrición.
<https://cutt.ly/5rqnF6B>



Los riesgos climáticos para la salud son cada vez mayores, pero falta priorizar fondos para proteger la salud humana frente al cambio climático.
<https://cutt.ly/TrqnB7d>



Retomamos el contacto con nuestros lectores para presentarles un nuevo número de nuestro Boletín de información de medicamentos de Tres Redes.

Casi todos los países de la Región de las Américas han realizado en los últimos años grandes avances en el desarrollo e implementación de una Estrategia Nacional de uso racional de medicamentos dentro de la Política de medicamentos de cada país. Resulta de interés presentar en este número del Boletín los Avances en la estrategia para el uso racional de medicamentos implementadas en la seguridad social de EL Salvador y las Actualizaciones del programa nacional de farmacovigilancia en Ecuador. Es de destacar que en el caso de El Salvador, este programa está siendo implementado no solo a nivel nacional sino también a nivel de la Seguridad Social. En el caso de la LME implementada, sigue las pautas y conceptos filosóficos de la LME de OMS.

En la mayoría de los países de América Latina y Caribe existe un constante crecimiento del mercado farmacéutico, por ingreso, de nuevos medicamentos que solo en ocasiones muy escasas son innovaciones, o sea brindan un beneficio extra con relación a otros ya existentes, y que en general son de mayor precio. Por otra parte, la información que reciben el equipo de salud y la comunidad está teñida por conflictos de interés, ha sido de gran ayuda para los países toman como modelo, a la LME de la OMS, que se actualiza bianualmente, para desarrollar sus respectivas listas nacionales. La LME de la OMS sirve de guía para evitar la inclusión de medicamentos con desfavorable balance efectividad/ riesgo/ costo. En esta oportunidad se realizarán algunos comentarios sobre la actualización de la LME de OMS de 2019.

Un aspecto relevante dentro de las líneas de acción de una Estrategia nacional de uso racional de medicamentos es la educación sanitaria, tanto del equipo de salud como de la comunidad. En este sentido, se presenta aquí un tema de errores en la prescripción que se reitera en numerosos países hace varios años y es el uso de metotrexato.

Otro tema en el que se requiere fortalecer la educación, en este caso del equipo de salud hospitalario es el adecuado uso de insulina endovenosa.

Tanto la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) como la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) han establecido mecanismos de aprobación de nuevos fármacos por vía acelerada (AVA), para enfermedades graves o potencialmente mortales sin alternativas de tratamiento eficaz. Los mecanismos de AVA han sido cuestionados por reducir las exigencias de eficacia y de seguridad de los nuevos medicamentos, con potencial perjuicio para los pacientes que los reciben, además de asociarse habitualmente a precios de comercialización exorbitantes.

Comité Editorial.

CONTENIDO

2 Editorial

PROGRAMAS NACIONALES DE OPTIMIZACIÓN DEL USO DE LOS MEDICAMENTOS

3- 6 Avances en la estrategia para el uso racional de medicamentos implementada en la Seguridad Social de El Salvador.

7-10 Actualizaciones del Programa Nacional de Farmacovigilancia en Ecuador.

PRECAUCIONES EN EL USO DE LOS MEDICAMENTOS

10-15 Errores de dosificación con metotrexato.

16-17 Precauciones en el uso IV de insulina en pacientes internados.

AGENCIAS REGULADORAS DE MEDICAMENTOS Y OTRAS TECNOLOGÍAS SANITARIAS

18-21 Aprobación de medicamentos por vía acelerada en las agencias reguladoras de medicamentos: ¿regulación o desregulación?

ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD

21-25 Comentarios sobre la última actualización de la Lista de Medicamentos Esenciales de la OMS. 2019.

APORTES REALIZADOS POR LAS REDES

26 X Foro Internacional de la Red CIMLAC.

Avances en la estrategia para el uso racional de medicamentos implementada en la Seguridad Social de El Salvador.

Autora: Gilda Isabel Hernández. Seguridad Social de El Salvador. Red CFT-LAC.

Antecedentes a nivel nacional

El Salvador cuenta con un Sistema Nacional de Salud (SNS), constituido por las instituciones que forman parte de la administración pública y que tienen por objetivo elaborar y ejecutar políticas que garanticen el derecho a la salud de la población. El ente rector es el Ministerio de Salud (MINSAL). Existe una Ley de medicamentos y su respectiva Reglamentación, una Política Nacional de Salud y un Plan Nacional para el acceso y uso racional de medicamentos y otras tecnologías sanitarias a toda la población.

La Seguridad Social forma parte de este sistema con una cobertura total de la

población de 1.780.818 personas equivalentes al 27% de la población total¹.

A partir del año 2012, se crea la Ley de Medicamentos que incluye el establecimiento del Listado oficial de medicamentos (LOM) de cumplimiento obligatorio en las instituciones que conforman el SNS, así como a realizar acciones orientadas al uso racional de medicamentos (URM), entre las cuales contempla: 1- actividades de formación continua y permanente de los profesionales de la salud sobre medicamentos, terapéutica y otras tecnologías sanitarias (TS); 2- elaboración y publicación de guías farmacológicas para uso de los profesionales de la salud; 3- programas de educación

sanitaria dirigidos al público en general impulsando actividades que permitan un mejor conocimiento de los medicamentos a fin de mejorar el cumplimiento terapéutico y evitar los riesgos derivados de un uso incorrecto. Por otra parte, la Ley obliga a los profesionales de salud en el sector público y privado a utilizar la denominación común internacional (DCI) en la prescripción de las recetas².

La Política Nacional de Salud 2015-2019, incluye como uno de sus componentes la promoción del uso racional de los medicamentos (URM) mediante el registro sanitario, selección y adquisición de medicamentos seguros y eficaces; elaboración de guías y protocolos de manejo de las enfermedades; establecimiento de normas para la prescripción y dispensación; regulación de la publicidad y promoción; así como el desarrollo de programas de educación a profesionales, usuarios finales, asociaciones de pacientes y comunidades, con base en información independiente. También, como una de sus estrategias, describe que se debe revisar, actualizar y completar el marco regulatorio que garantice la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos, tomando en consideración las recomendaciones de los organismos internacionales de referencia, tanto en los procesos de registro sanitario como en la vigilancia post-registro o comercialización (Farmacovigilancia)³.

En noviembre del año 2017, se publica el “Plan nacional para el acceso y uso racional de medicamentos y otras tecnologías sanitarias”, teniendo como marco de referencia los documentos disponibles y elaborados por organismos internacionales de referencia. (OPS. Plan estratégico regional para la implementación de un programa nacional de uso racional de medicamentos, 2010)⁴.

Avances de estrategias implementadas en la Seguridad Social

Desde el año 1996, en la Seguridad Social se vienen orientando esfuerzos para el promover URM, basados en las estrategias de selección de medicamentos, elaboración de una Lista oficial de medicamentos (LOM), implementación de la tarjeta de notificación de sospechas de reacciones adversas asociadas a los medicamentos^{5,6} y educación continua a los prescriptores mediante la utilización de la Guía de la buena prescripción^{7,8}.

A partir del año 2001 con la entrada en vigencia de la Ley de Adquisiciones y Contrataciones de la Administración Pública (LACAP), se clasifican y establecen requisitos técnicos para cada uno de los fármacos contenidos en el LOM, clasificándolos en medicamentos de Síntesis Química, Biológicos, Vacunas, así como incorporación de los conceptos de Intercambiabilidad (Bioequivalencia in Vivo e in vitro). En el año 2006 se implementa como una estrategia del Programa de URM, el trabajo con los Comités Locales de Farmacoterapia, conformados en la red de establecimientos asistenciales de la Seguridad Social, (83 en todo el país) y se los capacita para la realización de estudios de utilización de medicamentos (EUM) basados en el análisis ABC⁹. Además, se implementaron los indicadores básicos de la prescripción, logrando un cumplimiento de la prescripción por nombre genérico en las recetas del 98 %¹⁰.

En el año 2012, se evidencia la importancia de implementar regulaciones de medicamentos en el LOM, de realizar estudios cualitativos de indicación prescripción de los medicamentos catalogados de uso crítico, de alto consumo, de alto costo y que habían presentado problemas en la prescripción; se favorece la elaboración de protocolos de uso de medicamentos, así como el formulario terapéutico tomo I, (conteniendo 65 fichas terapéuticas de medicamentos de uso frecuente como antihipertensivos, analgésicos, hipoglicemiantes, entre otros (que detallan nombre genérico, mecanismo de acción, criterios de uso, dosis, contraindicaciones, efectos adversos e interacciones)^{11,12}.

Se presenta ejemplo de estudio de utilización de medicamento realizado en 2012

Medicamento: PANCRELIPASA Cápsula o Tableta conteniendo: Lipasa 4,000-8,000 U FEU, Proteasa 12,000-70,000 U FEU, Amilasa 20,000-70,000 U FEU,

Regulación LOM: Indicado exclusivamente en reducción o ausencia de secreción exócrina en Fibrosis Quística, Pancreatectomía, Gastrectomía o Pancreatitis Crónica,

Especialidades autorizadas: Medicina Interna autorizado para continuación de

tratamiento, Gastroenterología, Cirugía General.

Cantidad a prescribir: Hasta 90 Capsulas
Análisis ABC institucional: posición 14 en año 2011

Estimación para el año 2013:
 Cantidad solicitada: **1.364.800 cápsulas,**
 Monto de Compra 2013: **\$ 941,712.00**

Resultado del estudio: Se evidenciaron elevados consumos de pancrelipasa. Se realizó estudio cualitativo de indicación prescripción en tres centros de atención del instituto, revisándose 143 expedientes clínicos, como resultado se reflejó que **solo en 7 casos (4.89%) del total de 143 pacientes cumplen los criterios señalados en LOM para su uso.**

Los usos para los cuales se prescribió con mayor frecuencia fueron: Síndrome Intestino Irritable, Enfermedad Acido Péptica, Gastritis Crónica. En un 12.6 % No se evidenció en el expediente la prescripción de pancrelipasa. El estudio permitió 1) Regular el uso de este medicamento, indicado únicamente en reducción o ausencia de secreción exócrina en Fibrosis Quística, Pancreatectomía, Gastrectomía o Pancreatitis Crónica; 2) No se adquirió la cantidad solicitada de 1,364,800 capsulas, 3) Con las existencias disponibles se tenía cobertura hasta el año 2015, 4) Ahorro, el cual se estimó de \$ **941,712.00** para el año 2013, 2014 y 2015.



En el año 2013, desde el Seguro Social, se elabora y edita el formulario Terapéutico de los antimicrobianos contenidos en el Listado oficial de medicamentos, como parte de las estrategias para orientar a los prescriptores en el uso adecuado y como medida para reducir la resistencia bacteriana.

A partir del año 2016 y hasta la actualidad, con el propósito de mejorar la calidad en la atención médica y garantizar una adecuada prestación farmacéutica a través de medicamentos seguros, eficaces y de calidad, se ha aplicado la Evaluación de Tecnologías Sanitarias a la selección de medicamentos, se ha fortalecido la promoción de la farmacovigilancia y se ha actualizado la norma de funcionamiento de los Comités de Farmacoterapia. Además, hasta el momento se dispone de la edición No. 18 del Listado Oficial de Medicamentos.

La experiencia en estos años, evidenció mejoras en el uso de los medicamentos, consecuencia de la implementación de regulaciones en medicamentos de alto costo institucional, medicamentos con problemas de prescripción, medicamentos con alto impacto sanitario y medicamentos con protocolo de uso. De esta forma, además de promover el URM en la población, se optimizaron los recursos institucionales.

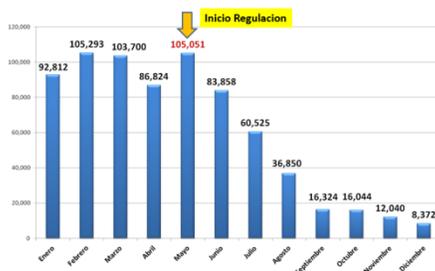
Proyecciones

Conscientes de que aún existen muchos aspectos que mejorar para optimizar el uso de los medicamentos en la Seguridad Social, se ha proyectado realizar actividades destinadas a fortalecer los siguientes componentes estratégicos:

1. COMITÉS LOCALES DE FARMACOTERAPIA (CLF):

El CLF es un Comité multidisciplinario que busca garantizar una atención farmacéutica apropiada a los pacientes a través de

CONSUMOS DE PANCRELIPASA, AÑO 2012



promover el URM, asegurar el cumplimiento de las normas de prescripción en el ámbito local, participar activamente en los programas de farmacovigilancia Institucional, efectuar evaluaciones de la prestación farmacéutica local y emitir recomendaciones o implementar diversas actividades tendientes a solucionar oportunamente las deficiencias observadas. Se ha elaborado un plan para su coordinación, capacitación y seguimiento ya que son los pilares en los niveles locales para velar por el uso adecuado de los medicamentos.

2. PLAN DE EDUCACIÓN CONTINUA A PRESCRIPTORES

Es necesario capacitar a nuestros prescriptores proporcionando información con evidencia científica independiente sobre los medicamentos, orientarlos a la búsqueda en fuentes de información, capacitar en los lineamientos institucionales para el cumplimiento del listado oficial, normas de prescripción y prescripciones de acuerdo a protocolos aprobados por el área responsable de regulación de medicamentos. Esto nos garantizará la prescripción correcta por parte de los médicos y sobre todo que no se generen expectativas sobre el uso de fármacos de reciente comercialización y por tanto no disponibles y no incluidos en el LOM.

3. PROTOCOLOS DE USO DE MEDICAMENTOS

Documento elaborado en consenso con los usuarios y el área regulatoria institucional, basados en nivel de evidencia científica de la eficacia y seguridad de un medicamento, bajo condiciones de uso aprobadas en casos específicos de pacientes y que permite estandarizar la prescripción y dispensación de los medicamentos para orientar al uso adecuado de los mismos a nivel de la institución

4. ESTUDIOS DE UTILIZACIÓN DE MEDICAMENTOS

Son la principal herramienta para detectar la utilización inadecuada de los medicamentos, que permite identificar los factores responsables, diseñar intervenciones efectivas de mejora y evaluar los logros de esas intervenciones.

Bibliografía.

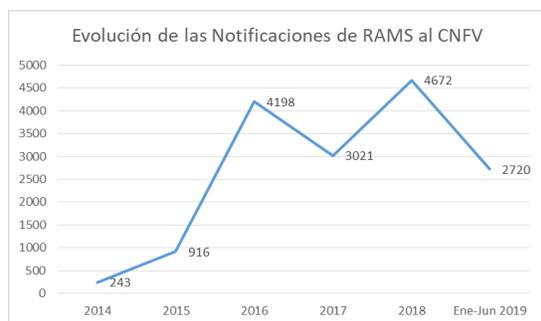
1. Informe de Coyuntura del Instituto Salvadoreño del Seguro Social (ISSS), enero 2019. Disponible en https://www.transparencia.gob.sv/system/documents/documents/000/280/212/original/Informe_de_Coyuntura_Enero_2019.pdf?1551391339
2. Ley de Medicamentos de El Salvador, 2012. Disponible en <https://www.medicamentos.gob.sv/index.php/es/normativa-m/leyesdnm-m/ley>
3. Política nacional de los medicamentos/Ministerio de Salud (MINSAL), Organización Panamericana de la Salud (OPS). 1ª. ed. San Salvador, El Salvador, OPS, 2011.
4. Plan nacional para el acceso y uso racional de medicamentos y otras tecnologías sanitarias, Ministerio de Salud. El Salvador, noviembre 2017.
5. Farmacovigilancia: Garantía de la Seguridad en el Uso de Medicamentos. Perspectivas políticas de la OMS sobre medicamentos 2004.
6. Farmacovigilancia. Hacia una mayor seguridad en el uso de medicamentos. Uppsala Monitoring Centre, 2012.
7. Guía Para las Buenas Prácticas de Prescripción: Metodología para la Prescripción Racional de Medicamentos. Ministerio de Salud de Chile. 2010.
8. Guía de la Buena Prescripción. Organización Mundial de la Salud. Programa de Acción sobre Medicamentos Esenciales, 1998.
9. Management Sciences for Health 2012, MDS-3: Managing access to medicine and health technologies). Disponible en <https://www.msh.org/sites/default/files/mds3-jan2014.pdf>.
10. Organización Mundial de la Salud, Comités de Farmacoterapia, guía práctica, 2003
11. Organización Panamericana de la Salud. Plan estratégico regional para la implementación de un programa nacional de uso racional de medicamentos. Documento Borrador, 2010. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s22291es/s22291es.pdf>
12. Perspectivas de políticas de la OMS sobre medicamentos. Promoción del uso racional de medicamentos: Componentes centrales. Septiembre de 2002 No. 5. OMS. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s4874s/s4874s.pdf>

Actualizaciones del Programa Nacional de Farmacovigilancia en Ecuador.

Autores: Patricia Zambrano Mora, Directora Técnica de Farmacovigilancia, Tecnovigilancia y Otras Vigilancia de Productos de Uso y Consumo Humano; Analistas del Centro Nacional de Farmacovigilancia: Julieta Lumbano Lalama; Santiago Sotomayor Campoverde; Javier Intriago Gilces. ARCSA

Desde el 2014 la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria (ARCSA) ha trabajado en el fortalecimiento del Sistema Nacional de Farmacovigilancia a través de los Establecimientos de Salud tanto públicos como privados a nivel nacional y de los Titulares de Registro Sanitario, en este artículo se detallarán los avances en la implementación de este sistema, en el gráfico 1 se observa la evolución de las notificaciones recibida por el Centro Nacional de Farmacovigilancia-CNFV, observándose un incremento considerable del reporte de sospecha de eventos adversos a medicamentos desde el 2014 al 2019. En el 2017 el número de reportes disminuyó por parte del sistema de salud, por lo que el CNFV implementó los seguimientos de las comisiones de forma obligatoria en todo el país.

Gráfico 1. Evolución de las Notificaciones de RAMS al CNFV.

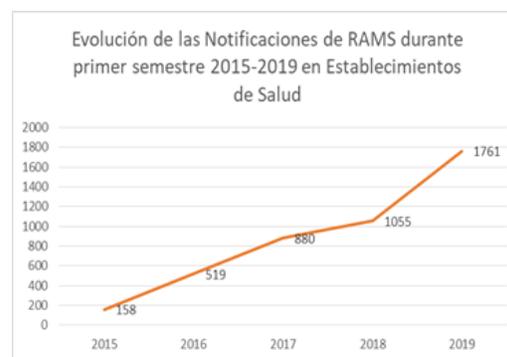


Notificaciones provenientes de los Establecimientos de Salud

El Centro Nacional de Farmacovigilancia-CNFV analizó 1761 notificaciones de sospechas de Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM) durante el primer semestre del año 2019, provenientes de los Establecimientos de Salud, de las cuales 1751 (99.43%) reportes han sido compartidas al Uppsala Monitoring Centre (UMC) que es el Centro Colaborador de la Organización

Mundial de la Salud para el monitoreo internacional de medicamentos, al cual Ecuador pertenece desde el 2017. En el Gráfico 2 se observa la evolución de las notificaciones de RAMS provenientes de establecimientos de salud durante el primer semestre de los años 2015 a 2019, evidenciándose también un incremento del 67% entre 2018 y 2019.

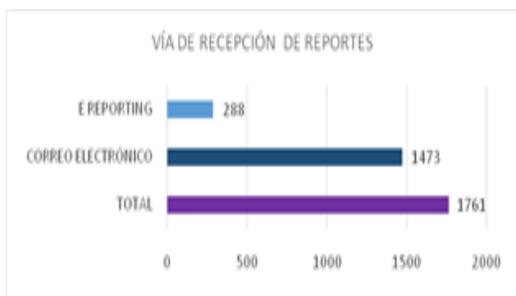
Gráfico 2. Evolución de las Notificaciones de RAMS durante el primer semestre 2015-2019 en los establecimientos de salud



Análisis de las notificaciones realizadas durante el primer semestre

Durante el 2019, el 84% de las notificaciones de sospecha de RAM ingresaron al correo electrónico del CNFV en el formato de tarjeta amarilla. El 16% ingresaron a través de la plataforma online e-Reporting.

Gráfico 3. Distribución de notificaciones de sospechas de ram recibidas por sistema de notificación



Los pacientes adultos conforman el grupo etario con mayor número de casos reportados (72.6%). En relación al género de los pacientes afectados, el 62% fueron de sexo femenino.

Tabla N° 1. Rango etario desde el nacimiento a mayores de 69 años, de las reacciones adversas de establecimientos de salud primer semestre 2019.

RANGO ETARIO	N° DE REPORTES
NEONATO (< = 1 MES)	10
INFANTE (1 mes a 4 años)	98
NIÑO (5 a 11 años)	105
ADOLESCENTE (12 a 16 años)	98
ADULTO (17 a 69 años)	1278
ANCIANO (más de 69 años)	169

De las 1761 notificaciones de sospechas de RAM a medicamentos que se generaron durante el primer semestre 2019, 86 medicamentos sospechosos estuvieron relacionados con 138 reportes de reacciones adversas graves. Siendo la distribución por gravedad de 87% catalogadas como No Graves, 8% como graves y 5% como no determinado.

En la tabla N° 2 los medicamentos sospechosos con mayor número de notificaciones.

MEDICAMENTOS	NOTIFICACIONES
1 Propofol	9
2 Ceftriaxona	6
3 Amfotericina B	4
4 Amoxicilina /Ácido Clavulánico	4
5 Ampicilina /Sulbactam	4
6 Ciclosporina	4
7 Etambutol / Pirazinamida ;Rifampicina ; Isoniazida	4
8 Etambutol ; Pirazinamida ; Rifampicina; Isoniazida ;Moxifloxacino	4
9 Fenitoína	4

Las reacciones adversas asociadas a los medicamentos sospechosos se encontraban descritas en las fichas técnicas y en concordancia con lo reportado por el notificador del establecimiento de salud.

Notificaciones provenientes de los titulares de registro sanitario

A través de la plataforma online ingresaron al CNFV 634 reportes de sospechas de eventos adversos provenientes de los titulares de registro sanitario y 368 reportes como tarjeta amarilla. En el gráfico 5 se evidencia la distribución de reportes de sospecha de eventos adversos de los Titulares de Registro por sistema de Notificación.

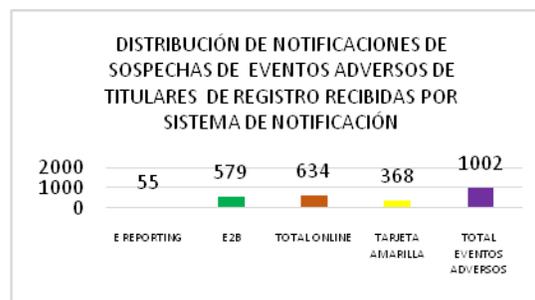


Gráfico 5. Distribución de notificaciones de sospechas de eventos adversos de titulares de registro sanitario.

El Titular de Registro MERCK SERONO contribuye con el mayor número de reportes a nivel online (223).

Notificaciones remitidas al Uppsala Monitoring Centre.

El CNFV procedió a revisar la base VigiLyze del Uppsala Monitoring Centre del primer semestre del 2019 evidenciándose la siguiente información:

- Se han ingresado 2564 Informes de seguridad de casos individuales (ICSRs- *Individual Case Safety Reports*) a la plataforma.
- El grupo etario que registra más ICSRs se encuentra entre los 18 a 44 años correspondiendo al sexo femenino el 61,5 % de las notificaciones recibidas.
- El Código ATC, Antiinfecciosos para uso sistémico, registró 720 notificaciones de sospecha de eventos adversos correspondiendo al 28.1% de todas las notificaciones que ingresaron al CNFV durante el Primer semestre.
- El Paracetamol es el principio activo más reportado con 177 ICRS contribuyendo con el 4.9% de las notificaciones como medicamento concomitante y con el 2% de los reportes como medicamento sospechoso. Por otro lado, con el principio activo Somatotropina se registraron 144 reportes de casos individuales contribuyendo con el 4.4% como medicamento sospechoso.
- Clasificados según la Codificación Sistema Órgano Clase (SOC) de WHO-ART "Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo" fue el SOC el más afectado durante el primer semestre 2019 (800 ICSRs, que corresponden al 31.2%).
- De acuerdo al término MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities), erupción y prurito obtuvieron el mayor número de notificaciones, 362 (14.1%) y 261 (10.5%) respectivamente.

En el 2017 se compartieron al UMC 1.839 reportes y en el 2018 el Ecuador contribuyó con 3.318 reportes de casos individuales.

Otros logros

En los últimos tres años la ARCSA ha fortalecido sus vínculos internacionales marcando hitos como:

- En diciembre 2017 ARCSA realizó la primera transmisión electrónica E2B en la Plataforma Virtual *VigiFlow*. Sistema de reporte usado por Laboratorios Farmacéuticos como: Merck Sharp &Dohme, Glaxo, Roche, Merck, Grunental y Roemmers.
- Del 24 al 26 de septiembre de 2018 se desarrolló por primera vez en Ecuador el VI Curso Internacional de Farmacovigilancia conjuntamente por la Sociedad Internacional de Farmacovigilancia (ISOP) y el Centro de Monitoreo Uppsala (UMC).
- Arcsa-Ecuador fue elegido país miembro del Secretariado de la RED EAMI - Red de Autoridades de Medicamentos en Iberoamérica 2018-2022.
- ARCSA pertenece a la Red Faltra para el reporte internacional de casos relacionados con medicamento falsificados, adulterados o de calidad subestándar.
- Ecuador y Chile lideran la Región Andina dentro de la Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica (Red PARF).

Próximos pasos

El Centro Nacional de Farmacovigilancia pretende seguir fortaleciendo su proceso de implementación nacional e internacional, en función de esto prevé una serie de acciones entre las que cuentan las siguientes:

- Fortalecer las Inspecciones Buenas Prácticas de Farmacovigilancia a través de las Unidades de Farmacovigilancia en territorio.
- Lograr el 100% reporte en línea, tanto para titulares de registro sanitario como para los Establecimientos de Salud de nivel de complejidad 2 y 3, que corresponden a los Hospitales Básicos y de Especialización.
- Consolidar la participación de la ARCSA en las redes internacionales de farmacovigilancia a la que pertenece.
- Involucrarse en el análisis y detección de señales entre Agencias de Regulación Nacional-ARN.
- Obtener la Calificación ante la OMS/OPS como ARN IV nivel.

Bibliografía.

1. ARCSA. Normativa sanitaria del sistema nacional de farmacovigilancia.

- http://www.controlsanitario.gob.ec/wp-content/uploads/downloads/2016/12/RESOLUCI%C3%93N_ARCSA_DE_020_2016_YMIH_FARMA_COVIGILANCIA-1.pdf
2. Members of the WHO Programme for International Drug Monitoring <https://www.who-umc.org/global-pharmacovigilance/members/who-programme-members/>
 3. Manual de buenas prácticas de farmacovigilancia edición Latinoamérica / Rosa María Papale; Santiago Schiaffino. - 1a. ed. - Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Ediciones Farmacológicas, 2018. ISBN 978-987-46704-2-7
 4. Base de datos 2019 RAM del Centro Nacional de Farmacovigilancia ARCSA consultada 06/04/2019.
 5. Base de datos RAM años 2015, 2016, 2017, 2018 del Centro Nacional de Farmacovigilancia ARCSA.

Errores de dosificación graves con metotrexato: ¿Solo se necesitan medidas reguladoras?

Autores: Mariano Madurga Sanz (España), Francisco Bosco Cortez y Erika Maldonado (DNM, El Salvador), Rosa María Papale (ANMAT, Argentina) - Red PFFV

El metotrexato pertenece al grupo de fármacos antimetabolitos y análogos del ácido fólico. Inhibe la dihidrofolato-reductasa, con lo que interfiere en los procesos de síntesis, reparación y replicación celular del ADN. Por este mecanismo puede reducir las neoplasias malignas sin dañar irreversiblemente los tejidos normales. En el tratamiento de la artritis reumatoide aunque se desconoce el mecanismo preciso de acción, ha sido clasificado como fármaco antirreumático modificador de la enfermedad. Por vía oral tiene diferentes indicaciones terapéuticas, unas con posología diaria en pocos días (indicaciones oncológicas) y otras con pautas posológicas semanales en tratamientos prolongados, como en artritis reumatoide, psoriasis y síndrome de Reiter.

En los últimos 15 años, se han estado produciendo errores de medicación por confusión en la dosificación, tomando de manera diaria la dosis establecida para cada semana.⁶ Recientemente, en la Unión Europea, y después de iniciativas en algunos países, se ha revisado la situación y se han propuesto nuevas medidas vinculantes para todos los países europeos, para minimizar o reducir estos errores, que en algunas ocasiones han resultado mortales.⁵

El metotrexato (MTX) es un antimetabolito que posee actividad antiproliferativa e inmunosupresora por inhibir competitivamente a la enzima dihidrofolato-reductasa (DHFR), enzima clave en el metabolismo del ácido fólico que regula la cantidad de folato intracelular disponible para la síntesis de proteínas y ácidos nucleicos. Impide la formación de tetrahidrofolato necesario para la síntesis de ácidos nucleicos. Es un fármaco de estrecho margen terapéutico, por lo que se alcanzan concentraciones tóxicas con facilidad. Las **indicaciones** y su **posología** para las que está autorizado en la Unión Europea (UE) son:

Neoplasias

- **Quimioterapia antineoplásica:** es posible la administración por vía oral de metotrexato en dosis de hasta 30 mg/m², pero dosis más altas se deben administrar por vía parenteral. A modo orientativo, se aconseja en **Neoplasia trofoblástica gestacional (coriocarcinoma):** la dosis habitual para las neoplasias no metastásicas o las metastásicas de bajo riesgo es de 15-30 mg **diarios** administrados por vía oral durante 5 días y repetido cada 12-14 días según toxicidad. La dosis total **diaria** se debe repartir en **dos tomas** administradas cada

12 horas. En función de la tolerancia del paciente, la toma diaria se puede dividir hasta en **tres tomas al día**, administradas cada 8 horas.

- **Leucemia aguda**, por lo general el metotrexato administrado por vía oral se utiliza sólo una vez que se ha alcanzado la remisión de esta enfermedad, asociado a 6-mercaptopurina. La dosis de la fase de mantenimiento es de 20-30 mg/m² administrados por **vía oral una vez por semana** asociado a 6-mercaptopurina.
- **Linfoma no Hodgkin**: el tratamiento del linfoma no Hodgkin de alto grado de malignidad con metotrexato oral es excepcional, dado que se suelen emplear combinaciones quimioterápicas con altas dosis intravenosas. En micosis fungoides la dosis en los estadios iniciales es de 5 a 50 mg por **vía oral una vez por semana**. En estadios avanzados se han administrado dosis más altas intravenosas asociadas a rescate con ácido fólico.

Enfermedades autoinmunes:

- **Artritis reumatoide** en adultos la dosis es de 3 comprimidos de 2,5 mg (total 7,5 mg) **una vez a la semana**. La dosis puede administrarse en una sola toma o repartido en 3 tomas de 1 comprimido, 7,5 mg una vez a la semana. Dosis máxima 15 mg una vez a la semana vía oral.
- **Artritis idiopática juvenil poliarticular** es de 10-15 mg/m², **una vez a la semana** administrados por vía oral. En casos refractarios al tratamiento, la dosis semanal se puede incrementar hasta 15-20 mg/m² de superficie corporal **una vez a la semana** vía oral.
- **Psoriasis y artritis psoriásica**: La dosis inicial en adultos para psoriasis y artritis psoriásica es de 3 comprimidos (7,5 mg) **una vez a la semana**. La dosis puede administrarse en una sola toma o repartido en 3 tomas de 1 comprimido de 2,5 mg cada uno, cada 12 horas. Se aumentará la dosis paulatinamente, pero por lo general, no deberá superar una dosis semanal de 25 mg de metotrexato.
- **Síndrome de Reiter**: en las formas crónicas activas graves que no responden al tratamiento convencional con esteroides y/o AINE: la dosis recomendada es de 3 comprimidos de 2,5

mg cada uno (7,5 mg) a 8 comprimidos (20 mg) **una vez por semana**. Dependiendo de la tolerabilidad del paciente se puede aumentar progresivamente la dosis en 2,5 mg (1 comprimido) por semana hasta un máximo de 8 comprimidos (20 mg) a la semana.

Riesgos asociados

El MTX es un medicamento que tiene una larga duración de acción y generalmente se administra a los pacientes una vez por semana. La excreción renal es la principal ruta de eliminación, y depende de la dosis y de la vía de administración. Los mecanismos por los que se lleva a cabo la excreción renal son la filtración glomerular y la secreción tubular activa. El grado de aclaramiento de metotrexato varía ampliamente, disminuyendo generalmente a dosis elevadas. El retraso en el aclaramiento del fármaco se ha identificado como uno de los principales factores responsables de la toxicidad del MTX^{1,2}. Por esta razón debe ser empleado con precaución en pacientes con insuficiencia renal. En pacientes con aclaramiento de creatinina entre 50 y 80 ml/min deben reducir la dosis habitual del 56 al 75% respectivamente^{1,2}.

La posología semanal puede dar lugar a una mayor probabilidad de errores en la administración del MTX de forma diaria lo que provoca casos de sobredosis e intoxicación asociada a metotrexato.

Las intoxicaciones por metotrexato pueden producir leucopenia, trombocitopenia, anemia, pancitopenia, depresión de la médula ósea, mucositis, estomatitis, úlceras bucales, náuseas, vómitos, ulceraciones gastrointestinales, sangrado gastrointestinal e incluso ha habido casos mortales debido a intoxicación con metotrexato. Durante su utilización se recomienda realizar análisis hematológicos completos y pruebas de función renal y hepática entre otras precauciones¹. Debe someterse a una estrecha monitorización a los pacientes en tratamiento con MTX, con el fin de detectar rápidamente los efectos tóxicos. La evaluación inicial debe incluir un hemograma completo con fórmula leucocitaria y recuento de plaquetas, enzimas hepáticas, pruebas de la hepatitis B o C, pruebas de función renal y radiografía de tórax. Las pruebas de función

pulmonar pueden ser útiles cuando se sospecha una enfermedad pulmonar (p. ej., neumonitis intersticial), especialmente si se dispone de cuantificaciones iniciales¹. Durante el tratamiento de la artritis reumatoide y la psoriasis, se recomienda la monitorización de los siguientes parámetros: hematología al menos una vez al mes, actividad de las enzimas hepáticas y función renal cada uno o dos meses .

Contexto Europeo:

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ya publicó en julio de 2004, una nota informativa “sobre los riesgos de medicamentos para profesionales sanitarios” en la que informó de la posible confusión en la dosis de MTX administrado por vía oral; para ese momento, la AEMPS había recibido varios casos de errores de medicación relacionados con la administración oral de MTX, algunos de ellos como RAM graves, en los que la dosis prescrita de 7,5 mg semanal se había interpretado como dosis diaria de 7,5 mg, y así se utilizó con el resultado de aplasia medular grave o mortal³. La medida reguladora, junto con la colaboración del ISMP-España (www.ismp-espana.org) se orientaba hacia reforzar la comunicación con los pacientes sobre la dosis semanal, evitando repetir cada día la dosis prescrita³. Como consecuencia de esta nota se añadió en el prospecto una advertencia de no usar MTX cada día, y en la ficha técnica para profesionales de la salud una mención a los casos de sobredosis por administración diaria de metotrexato en lugar de semanal.

Años después, en 2011, y, ante la continua notificación de casos graves y mortales de sobredosis con MTX por vía oral, derivados de su administración diaria en lugar de semanal, la AEMPS reiteró la comunicación de recomendaciones el 13 de julio de 2011, mediante una “Nota a los profesionales de la salud” y otra “Nota directamente para los pacientes”, para evitar estos errores de dosificación que se seguían produciendo y notificando⁴: en total nueve casos registrados desde 2004, todos ellos graves y que presentaron signos de toxicidad hematológica tales como leucopenia, trombocitopenia, anemia y aplasia de la médula ósea, fiebre e infecciones, gingivitis y mucositis. También el ISMP-España participó publicando en 2012 la Lista de

Medicamentos de Alto Riesgo hospitalario (ver en www.ismp-espana.org).

El 6 de abril de 2016, la AEMPS emitió una nueva nota informativa relacionada con cambios en MTX oral para evitar los mismos errores de medicación, por la toma de la dosis en forma diaria y no semanal. Se presentaron los cambios llevados a cabo en España para minimizar dichos riesgos: a) cambio de la presentación ya que se sustituyó el frasco de vidrio con 50 comprimidos por 2 blísteres de 12 comprimidos cada uno (figura 1); b) inclusión de imágenes en el prospecto para explicar la toma de comprimidos según la dosis semanal que prescriba



Figura 1: Envase de 50 comprimidos de 2,5 mg en frasco de vidrio, anterior a la medida, y envase actual con 24 comprimidos en 2 blísteres de 12 comprimidos

el médico (figura 2); y c) en el embalaje exterior del medicamento (caja) se incluyó un recuadro dónde poder indicar el día de la semana para tomar la dosis semanal, así como la implementación de medidas para confirmar que el paciente ha comprendido la pauta y la dosis que debe tomar.

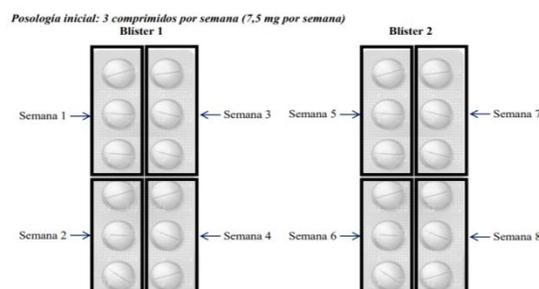


Figura 2: Pictogramas en la sección de Posología en la Ficha técnica de MetotrexatoWyeth, como orientación del número de comprimidos de 2,5 mg que se deben tomar una vez por semana según la dosis prescrita; en este caso con 7,5mg por semana.

Desde 2016 se han seguido recibiendo notificaciones del mismo tipo de errores, algunos mortales, y eso ha motivado que

España solicitara, a través de la AEMPS, en la reunión del 12 de abril de 2018 del comité PRAC que se iniciara una revisión del problema, bajo lo previsto en el artículo 31 de la normativa europea por el que se justifica por motivos de salud pública, para toda la Unión Europea, la toma de una decisión común ante un problema de seguridad de medicamentos, que no sean de registro centralizado, sino nacional, como es el caso del MTX en Europa. El MTX existe en todos los países europeos con diferentes nombres comerciales: Ledertrexate®, Maxtrex®, Metex® y Metoject®. Además, Jylamvo® (para vía oral) y Nordimet® (parenteral) son los únicos medicamentos autorizados en la UE por registro centralizado con MTX.

Desde abril de 2018, que se inició esta evaluación o arbitraje de seguridad (*referral*) en la UE con MTX oral, el pasado 11 de julio de 2019 se ha procedido a publicar las recomendaciones⁵ finales del PRAC. La AEMPS, como el resto de agencias nacionales europeas, ha difundido estas recomendaciones⁶. Y aún falta un paso en el proceso europeo: la revisión por parte del CHMP, comité de la EMA, que finalmente validará estas recomendaciones, y que se adoptarán en todos los países europeos cuando la Comisión Europea (ejecutivo europeo) lo publique en el diario oficial de UE.

Las recomendaciones generales del PRAC para prevenir errores de dosificación con MTX son:

- Solo los médicos con experiencia en el uso de medicamentos que contienen MTX podrán recetarlos.
- Los profesionales de la salud deberán garantizar que los pacientes, o cuidadores, puedan realizar el seguimiento del horario de la dosificación de una vez por semana.
- Para evitar confusiones, las recomendaciones para dividir la dosis deben eliminarse de la información del producto que venga formulado en comprimidos.
- En el envasado de todos los medicamentos que contienen MTX para uso una vez por semana deberá incluir un recordatorio importante de cómo se debe usar el medicamento.
- Incorporar una Tarjeta del paciente que enfatice la dosificación semanal para

enfermedades inflamatorias, cuando se administren medicamentos orales de MTX.

- Los profesionales de la salud deben recibir material educativo para medicamentos orales y aconsejar a los pacientes sobre las consecuencias.
- Los comprimidos o las tabletas estarán disponibles en envases tipo blíster en lugar de frascos (o tubos), para ayudar a los pacientes a seguir la dosificación semanal.

La AEMPS, adicionalmente a estas recomendaciones está valorando otras medidas, concretamente la identificación “semanal” junto al nombre en aquellos medicamentos con MTX que únicamente tengan indicaciones con esta pauta posológica. Es una opción en línea con la tomada en otros países. Por ejemplo en EUA existe Rheumatrex® como medicamento solo para enfermedades reumáticas

Países Americanos

Se encuentra comercializado en todos los países americanos. En EUA y en Canadá, además de medicamentos genéricos con MTX, existen varias marcas comerciales como Otrexup®, Rasuvo®, Trexall®, Xatmep®. El medicamento “semanal” para los tratamientos de la artritis reumatoide, psoriasis y síndrome de Reiter se conoce como Rheumatrex® Dose Pack, comercializado en EUA y Canadá, del que existen varias presentaciones en función de la dosis prescrita al paciente, con colores distintos, y donde el MTX está envasado en blísteres con comprimidos para una semana. En los EUA, el ISMP ha enfocado este problema desde finales de los años 90 del siglo pasado. Así, la Red Internacional para la Seguridad de los Medicamentos (ISMN) ha publicado⁷ recientemente un documento de “Buenas Prácticas para reducir riesgos en tres terapias específicas”: a) soluciones intravenosas de potasio, b) alcaloides de vinca por vía intravenosa y no intratecal, y c) las dosificaciones semanales de MTX oral. Un ejemplo de la importancia mundial de este problema de seguridad con MTX.

Situación en El Salvador:

Actualmente, se cuenta con el registro sanitario de 14 productos que contienen como principio activo MTX. Durante el año

2017, 2018 y 2019 el Centro Nacional de Farmacovigilancia ha recibido **una** notificación de sospecha de RAM, la cual se encuentra asociada con el uso de MTX y es relacionada con la aparición de problemas gastrointestinales (náuseas, vómitos, dispepsia y dolor abdominal).

Se ha realizado la revisión de los expedientes de registro sanitario de los medicamentos que contienen el principio activo MTX, con el objeto de verificar si se cuenta con la inclusión de advertencias y precauciones en el prospecto, ficha técnica, monografía y etiqueta del producto, relacionadas con el régimen de dosificación y para lo cual se ha constatado que en 14 de los registros activos no se encuentra debidamente actualizado y como medida de minimización de riesgos se procederá a solicitar la actualización de los mismos.

Se debe tener en consideración reforzar las advertencias de seguridad relacionadas con el régimen de dosificación semanal o diario de acuerdo a la patología del mismo, así también se deberá considerar exigir advertencias específicas en los envases de los medicamentos que contienen MTX e incluir algún tipo de material informativo para el paciente, que facilite su comprensión en relación a la dosis de administración.

La Dirección Nacional de Medicamentos (DNM) ha tomado a bien comunicar la información a los profesionales de la salud, a través del envío de cartas, en las cuales se recuerde al profesional sobre las precauciones a tomar en las actividades de prescripción y dispensación de MTX y evitar de esta manera la aparición de posibles errores de medicación.

Situación en Argentina:

En Argentina se comercializan 7 productos que contienen MTX, comercializados por 5 laboratorios titulares. Las presentaciones y formas farmacéuticas incluyen la vía oral envasada en blísteres de 4 a 20 unidades y la inyectable en ampollas de 50 y 1000 mg.

Durante los años 2011 a 2018 el Sistema Nacional de Farmacovigilancia (SNFV) ha recibido 79 casos de sospechas de RAM por MTX, tanto con su uso oral como inyectable. En el mismo período se han recibido 9 casos de errores de medicación, todas con la forma farmacéutica de uso oral. En 2018 se recibieron 4 casos, todos reportados por los propios pacientes al laboratorio o al SNFV.

En 2 de los casos el medicamento se había utilizado como “analgésico”. En todos los casos el error consistió en el uso diario en lugar de semanal para la indicación. Se han revisado los prospectos de los productos comercializados y en todos los casos la dosificación está definida según la indicación. Tanto en psoriasis como en artritis reumatoidea se expresa como dosis semanal.

Se comenta un caso ocurrido y publicado⁸ en Argentina, no reportado que describe el caso de una mujer con psoriasis que se automedicó con altas dosis de metotrexato y desarrolló RAM del tipo de lesiones mucocutáneas, como erosiones en las placas de psoriasis, una situación infrecuente que no debe confundirse con una exacerbación de la patología de base.

Recomendaciones para los Profesionales de la Salud:

- Proporcionar al paciente instrucciones por escrito del uso del medicamento que permitan asegurar al paciente, o cuidador, seguir el horario de dosificación semanal o diario de acuerdo a la patología del mismo.
- Asegurarse que el paciente ha comprendido correctamente las indicaciones de uso del medicamento y aclarar cualquier duda que el paciente tenga con respecto al uso del mismo.
- Cualquier sospecha de reacción adversa al medicamento (RAM) que se encuentre asociada al uso del MTX no debe dudar en comunicarla a su sistema nacional de farmacovigilancia. ¡¡La notificación de sospechas de RAM, puede salvar vidas!!.

Recomendaciones para los Pacientes:

- Verifique el régimen de dosificación establecido por su médico y asegúrese que se encuentra tomando la dosis correcta, confirmando si la dosis debe tomarse cada día de la semana o solo un día de la semana. Si es así, anote el día de la toma en el envase.
- Si por error se encuentra tomando el medicamento en la dosis que no ha sido indicada por su médico y ha presentado algún signo o síntoma que sospecha que es por el uso del medicamento, póngase en contacto con su médico inmediatamente.

- Ante cualquier sospecha de presentar una reacción adversa por el uso del medicamento (RAM), es importante que se ponga en contacto de inmediato con su médico, y comuníquelo a su médico, farmacéutico o enfermera. Si desea puede notificarlo directamente por las vías establecidas.
- Cualquier duda que surja sobre la dosificación relacionada con el uso de MTX, consulte con su médico o farmacéutico.

Recomendaciones generales

Considerando que el metotrexato es un medicamento de alto riesgo, necesita medidas específicas para evitar daños que, en ocasiones, pueden ser mortales

Adicionalmente a las medidas anteriormente mencionadas y complementando las medidas reguladoras para optimizar el uso adecuado de MTX, se deberá tener en cuenta la posibilidad de incorporar filtros y señales de alerta en las aplicaciones computarizadas de ayuda a la prescripción, tanto a nivel hospitalario, como en atención primaria, para que informen sobre estos aspectos críticos de las potenciales sobredosis en ciertas indicaciones. En estas funciones, será importante también la participación del farmacéutico para colaborar en el uso adecuado de los medicamentos, y evitar errores como los sucedidos con MTX.

Agradecimientos:

Agradecemos la colaboración de Dra. Perla M. de Buschiazzi, Directora del CUFAR, Centro Universitario de Farmacología, Centro Colaborador OPS/OMS, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de La Plata, en la revisión del texto y sus aportaciones.

Bibliografía:

- 1.- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Metotrexato Wyeth 2,5mg envase 24 comprimidos. Ficha técnica. Autorización 5 abril 1965. Texto revisado julio 2018. [Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/40698/FT_40698.pdf]. (Consultada: 29/07/2019).
- 2.- DrugBank. Methotrexate. [Disponible en: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00563>]. (Consultada: 29/07/2019).
- 3.- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Posible confusión en la dosis de metotrexato administrado por vía oral. Nota informativa para profesionales sanitarios. Ref: 2004/

04, 27/07/2004. [Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2004/docs/NI_2004-07_metotrexato.pdf]. (Consultada: 29/07/2019).

- 4.- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Metotrexato por vía oral: reacciones adversas graves derivadas de la confusión en la dosis administrada. Nota informativa para profesionales sanitarios. Ref. MUH (FV), 11/2011, de 13 de julio de 2011. [Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/docs/NI_MUH_11-2011.pdf]. (Consultada: 29/07/2019).
- 5.- European Medicines Agency (EMA). PRAC recommends new measures to avoid dosing errors with methotrexate. EMA/384938/2019. 12 July 2019. [Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/methotrexate-containing-medicinal-products>]. (Consultada: 29/07/2019).
- 6.- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Metotrexato: nuevas medidas para evitar reacciones adversas por errores en su administración. Nota informativa para profesionales sanitarios. Ref. MUH (FV), 12/2019, de 19 de julio de 2019. [Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2019/docs/NI_MUH_FV-12-2019-metotrexato.pdf]. (Consultada: 29/07/2019)
- 7.- International Safety Medicines Network (ISMN). Global Targeted Medication Safety Best Practices. Best practices to inspire and mobilize international adoption of consensus-based risk-reduction strategies to prevent fatal or harmful medication errors associated with: Potassium concentrate injection, Vinca alkaloids, and Oral methotrexate for non-oncologic use. June 2019. [Disponible en: <http://www.ismp-espana.org/ficheros/G-TMSBP-IMSN-June-2019.pdf>]. (Consultada: 29/07/2019)
- 8.- Miqueri MJ, Alonso F, Corbella C, Chaparro E y Veira R. Intoxicación por metotrexato en una paciente con psoriasis. Dermatología Argentina 2017; 23 (3): 136-8. [Disponible en: <http://www.dermatolarg.org.ar/index.php/dermatolarg/article/view/1612/925>

Precauciones en el Uso Intravenoso de Insulina

Autora: Sonia Uema. CIME (Centro de Información de Medicamentos). Facultad de Cs. Químicas - Universidad Nacional de Córdoba - Córdoba (Argentina).

Durante los últimos años, el Centro de Información de Medicamentos (CIME) ha recibido reiteradas consultas sobre el uso intravenoso de insulina en pacientes internados. En una oportunidad, se solicitó información sobre el tiempo de recambio de infusiones continuas de insulina en pacientes pediátricos y la necesidad de realizar o no un purgado de la vía. En dicha ocasión, el personal de enfermería desarrolló un protocolo de uso para el servicio clínico a partir de la información recibida del CIME. Sin embargo, periódicamente continúan recibiendo consultas sobre el tema, incluso de la misma institución.

La insulina es un medicamento que se utiliza habitualmente para el tratamiento de personas con diabetes mellitus tipo 1 o tipo 2 insulino requirientes¹⁻³.

La insulina humana corriente o regular generalmente se administra por vía subcutánea, rotando los sitios de inyección. También puede ser administrada por vía intramuscular o intravenosa (IV); esta última, como infusión diluida en solución fisiológica (cloruro de sodio al 0,9%)⁴.

La insulina de acción corta, genéricamente denominada corriente o regular, es la única que puede administrarse por vía IV y solamente cuando su presentación farmacéutica corresponde a viales. También se incluyen en este grupo los análogos de insulina de acción rápida en viales para uso IV: insulina glulisina, insulina lispro e insulina aspártica^{1,3,4}.

No obstante, la administración de insulina por vía IV debe realizarse siempre bajo supervisión médica adecuada y en una instalación que permita controles de glucemia continuos. El rápido inicio de acción del medicamento cuando se utiliza esta vía de administración, requiere de una rigurosa monitorización ante la posibilidad de hipoglucemia e hipocalemia (hipopotasemia)¹.

Es importante señalar, que no deben administrarse por vía IV, las combinaciones de insulinas (las de acción rápida o corta con las de acción intermedia o lenta), la insulina

lispro en concentraciones superiores a 100 UI/mL (para evitar errores de dosificación), ni las insulinas de acción intermedia o lenta isofánica (NPH), detemir, degludec ni glargina¹.

Estabilidad de insulina: cuidados para su correcta conservación⁴

La insulina debe conservarse refrigerada (entre +2°C y +8°C), pero protegida de la congelación. La aparición de productos de degradación de la insulina se ve favorecida por temperaturas altas, luz solar directa o vibración, por lo que debe resguardarse de estos factores.

El aspecto de la insulina regular o corriente de 100UI/mL, corresponde a una solución clara, sin color o apenas coloreada. La aparición de cambios en la coloración, turbidez o viscosidad inusual, indican deterioro o contaminación del medicamento.

Adsorción de la insulina en los sistemas de infusión parenteral

Se ha reportado e investigado ampliamente sobre el fenómeno de adsorción de la insulina en materiales plásticos de bolsas y equipos de perfusión^{2,4-7}. El rango de pérdida por adsorción de este fármaco es variable, debido a la falta de homogeneidad en las metodologías, los equipos y los procedimientos empleados para medirla⁴. Actualmente, se continúan estudiando y proponiendo modelos que representen este fenómeno de un modo preciso para regular correctamente los niveles de glucosa en sangre⁸.

Este fenómeno cobra gran importancia, puesto que, debe tenerse en cuenta que la insulina IV suele ser utilizada en las áreas de emergencia, servicios de guardia o urgencia para el tratamiento de la hipercalemia (hiperpotasemia), con el riesgo asociado de hipoglucemia⁹.

Los servicios de salud deberían contar con protocolos de uso de insulina IV que incluya los procedimientos a seguir en caso de requerir ajustes en la dosificación.

Algunos factores que afectan la adsorción de insulina son: la concentración de insulina, la superficie y el volumen del envase (bolsa o contenedor), el material de los equipos de infusión y de los contenedores (vidrios o plásticos), la solución empleada, el tipo y el largo del set de administración, la velocidad de administración, la temperatura, la exposición previa del equipo con insulina (purgado previo) y la presencia de albúmina, sangre, electrolitos u otros fármacos⁴.

La adsorción de insulina a las superficies de los materiales utilizados para su administración, es un proceso instantáneo; sin embargo, la cantidad de insulina disponible, varía en el tiempo. Se ha descrito una drástica disminución inicial, dentro de los primeros 30-60 minutos, seguido de un aumento en los niveles de insulina. Una mayor velocidad del flujo, aparentemente, permite alcanzar más rápido la fase de meseta en los niveles de insulina⁴. En relación al proceso de purgado previo o exposición previa con una solución de insulina (*priming* en inglés), un estudio en particular, comparó la cantidad de insulina liberada o disponible, en relación a la dosis administrada. Para el tratamiento del set, previo a la administración, se realizó una exposición de 20 min con una solución de 5 UI/mL de insulina. Resultó notable la diferencia de los porcentajes detectados en las primeras horas (1, 2 y 4 h) cuando los sets de infusión no fueron tratados previamente, ya que se alcanza un 55% a las 8 h. Por el contrario, la exposición previa permitió que, durante las primeras 4 h, se alcanzara un 70% y a las 8 h, el 100% de la dosis administrada^{4,7}.

Tradicionalmente, se utilizaba una carga de 50 mL de solución de insulina de 25 UI/500 mL, la que permite la liberación del 75% de la cantidad esperada, alcanzando el 100% tras los primeros 50 mL de la infusión. Alternativamente, existen protocolos de insulina con purgado de 50 mL de solución con una concentración de 1 UI/mL². Un trabajo, en el cual se estudió el volumen óptimo para el tratamiento previo de los sets de infusión, dio como resultado, la recomendación del uso de 20 mL de una solución de insulina de 1 UI/mL^{2,10}.

Como conclusión, es importante considerar que, independientemente de que se tomen medidas para minimizar la adsorción de insulina en los sets de infusión, no resulta

posible determinar la cantidad de insulina que recibe el paciente por vía IV. Por lo tanto, es crucial monitorizar la respuesta clínica del paciente para proceder a realizar los ajustes pertinentes⁴.

Bibliografía

1. ClinicalPharmacology [Internet]. EEUU: © 2019 Elsevier Inc. [acceso: 18/07/2019]. Disponible en: <https://www.clinicalkey.com/pharmacology/> (acceso restringido).
2. MICROMEDEX® DRUGDEX® System [Internet]. Greenwood Village, Colorado, USA:IBM Watson Health. Insulin [revisado: 12/07/2019; acceso: 18/07/2019]. Disponible en: <http://www.micromedexsolutions.com/> (acceso restringido)
3. American Society of Health-System Pharmacists. AHFS Drug Information Monographs [Internet]. Bethesda (MD): AHFS DI Essentials™, ASHP; © 2019 Drugs.com. Human Insulin [revisado: 04/12/2017; acceso: 18/07/2019]. Disponible en: <https://www.drugs.com/monograph/insulin-human.html>
4. American Society of Health-System Pharmacists. ASHP's Interactive Handbook on Injectable Drugs.[Internet] Bethesda (MD): ASHP © 1977-2019. Insulin [revisado: 01/06/2019; acceso: 18/07/2019]. Disponible en: <http://www.interactivehandbook.com/MonographListing.aspx>
5. Sato S, Ebert CD. Prevention of insulin self-association and surface adsorption. J Pharm Sci. 1983;72:228-32.
6. Seres DS. Insulin adsorption to parenteral infusion systems: case report and review of the literature. NutrClin Pract.1990;5:111-7.
7. Fuloria M, Friedberg MA, DuRant RH, Aschner JL. Effect of flow rate and insulin priming on the recovery of insulin from microbore infusion tubing. Pediatrics. 1998;102(6):1401-6.
8. Knopp JL, Hardy AR, Vergeer S, Chase G. Modelling insulin adsorption in intravenous infusion sets in the intensive care unit. IFAC J Syst Control. 2019; 8:100042. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ifacsc.2019.100042>
9. Scott NL, Klein LR, Cales E, Driver BE. Hypoglycemia as a complication of intravenous insulin to treat hyperkalemia in the emergency department. Am J Emergen Med. 2019;37:209-13. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2018.05.016>
10. Goldberg PA, Kedves A, Walter K, Groszmann A, Belous A, InzucchiSE."Waste not, want not": determining the optimal priming volume for intravenous insulin infusions. Diabetes TechnolTher. 2006 Oct;8(5):598-601. DOI: <https://doi.org/10.1089/dia.2006.8.598>

Aprobación de Medicamentos por Vía Acelerada: ¿Regulación o Desregulación?

Autores: Martín Cañás, Martín Urtasun. *Red CIMLAC (CIMEFF, Área de Farmacología, FEMEBA)*

Tanto la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) como la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) han establecido mecanismos de aprobación de nuevos fármacos por vía acelerada (AVA), para enfermedades graves o potencialmente mortales sin alternativas de tratamiento eficaz.

La AVA sólo exige demostrar que el nuevo fármaco tiene efecto sobre variables subrogadas de eficacia (también denominadas intermedias o indirectas), que razonablemente deberían predecir beneficios clínicos. La confirmación de que estos efectos se traducen en verdaderas mejoras clínicas se deja para los ensayos clínicos posteriores a la comercialización, que el laboratorio productor se compromete a realizar.

Los mecanismos de AVA han sido cuestionados por reducir las exigencias de eficacia y de seguridad de los nuevos medicamentos, con potencial perjuicio para los pacientes que los reciben, además de asociarse habitualmente a precios de comercialización exorbitantes.

¿Qué sabemos de la eficacia de los medicamentos aprobados por AVA?

La AVA implica, por definición, que pueden salir al mercado medicamentos que no tienen demostrada eficacia sobre variables clínicamente relevantes sumado a la cuestionada predicción de eficacia que puede tener una variable intermedia.

En Oncología, los criterios subrogados son problemáticos siendo las variables clínicamente relevantes la supervivencia global y la calidad de vida. Una multitud de otras variables se utilizan como subrogadas de estas dos, con grados decrecientes de relevancia, según se muestra en la **Tabla 1**:

Tabla 1 - Jerarquía de las medidas de resultado en Oncología

Duración de la vida

1. Mortalidad por cualquier causa
2. Supervivencia específica de causa
3. Supervivencia libre de enfermedad

4. Ausencia de recurrencia local
5. Supervivencia libre de enfermedad a distancia
6. Análisis de las medidas anteriores aplicadas a subgrupos preespecificados
7. Remisión objetiva - respuesta completa, respuesta parcial, tasa de respuesta global
8. Supervivencia libre de progresión
9. Modelado matemático
10. Análisis de subgrupos no especificados en el protocolo original

Calidad de vida

1. Medidas de la calidad de vida formales, prospectivas y contempladas en el protocolo
2. Registro prospectivo de efectos adversos contemplado en el protocolo
3. Puntajes ad hoc de calidad de vida para subgrupos
4. Cuestionarios retrospectivos de las experiencias de los pacientes
5. Cuestionarios a terceros
6. Mediciones indirectas - por ejemplo, consumo de analgésicos
7. Impresión clínica

Se debe descartar que la mortalidad específica del cáncer en cuestión no esté relacionada a complicaciones del tratamiento. A medida que descendemos en las respectivas listas, la demostración de eficacia de las variables subrogadas se vuelve cada vez más cuestionable.

Un caso extremo del uso de variables subrogadas ocurrió con la aprobación por la FDA del medicamento eteplirsén para la enfermedad de Duchenne. Este fármaco modifica el nivel de proteína distrofina (con niveles indetectables en esta enfermedad) en el músculo estriado a un valor de 1%, cifra poco probable de contar con significancia clínica. La FDA lo aprobó bajo requisitoria de realizar un ensayo clínico post-comercialización para comprobar beneficios clínicos. El costo del tratamiento se estima en unos US\$300.000 dólares anuales por paciente. Una revisión sistemática reciente encontró que los datos disponibles no

muestran evidencia de que los medicamentos que omiten los exones sean efectivos en la Distrofia Muscular de Duchenne.⁴ A pesar de las ventas por más de 300 millones de dólares en 2018, un año más tarde se hizo público que la compañía aún no ha comenzado el ensayo posterior a la aprobación.⁵

Resultados de los estudios post autorización

Una evaluación más precisa del problema de la eficacia de los medicamentos aprobados por vía acelerada se puede obtener a través de estudios posteriores a la comercialización que exige la autoridad regulatoria

Naci y colaboradores revisaron los fármacos con AVA por la FDA, evaluaron los estudios previos y posteriores a su aprobación.⁶ Entre 2009 y 2013 la FDA otorgó AVA a 22 fármacos para 24 indicaciones. Luego de 3 años, se habían completado 19 (50%) de los 38 estudios confirmatorios, siendo la mitad, diseños aleatorizados. Para 10 (42%) de las 24 indicaciones se mostró eficacia en los estudios post-comercialización, pero mediante variables subrogadas.

En síntesis, menos de la mitad de las indicaciones aprobadas por vía acelerada habían completado la evaluación post-comercialización requerida, pero siempre en base a variables subrogadas y a menudo con estudios no aleatorizados.

En un estudio más reciente, Zettler y colaboradores⁷ evaluaron los fármacos oncológicos aprobados por la FDA entre 2011 y 2017, registraron si tenían demostración de eficacia en sobrevida global (SG) o en desenlaces informados por los pacientes (DIP) al momento de su aprobación o posteriores. Se aprobaron 65 medicamentos para 71 indicaciones diferentes, el 15 (21%) de éstas indicaciones fueron aprobadas con datos de SG (ganancia media de sobrevida 1,7 meses [rango 1,4-11,8 meses]) y 54 (76%) se aprobaron por un desenlace subrogado. Catorce (93%) de las 15 indicaciones aprobadas en base a datos de SG siguieron el procedimiento de aprobación estándar, frente a 23 (43%) de las 54 indicaciones basadas en puntos finales sustitutos.⁷ Se habían medido DIP en los ensayos pivotaes de 50 (70%) de las 71 indicaciones, resultando en mejoría para 14

de ellas, una vez comercializado se probaron beneficios en DIP para otras 4 indicaciones, alcanzando un total de 18 (25%) de las 71 indicaciones iniciales. ***En definitiva, tanto para SG como para DIP, los análisis posteriores a la aprobación acelerada logran pobres resultados.***

En 2018 la FDA publicó una revisión de los fármacos oncológicos aprobados por AVA entre 1992 y 2017. De las 93 indicaciones aprobadas, la FDA consideró que en 51 (55%) se confirmó algún grado de beneficio clínico, incluyendo 15 (16%) con mejoría de la SG.⁸ Gyawali y colaboradores revisaron estas indicaciones, encontrando que en 19 (37%) de las 51 los ensayos confirmatorios usaron los mismos desenlaces subrogados que la aprobación original.⁷ Los ensayos confirmatorios muestran mejoría de la SG para 19 (20%) de las 93 indicaciones, mientras que en otras 19 (20%) la mejoría se midió como en el ensayo original y sólo en 20 (21%) se informó mejoría en un desenlace sustituto diferente. En 27 casos los ensayos confirmatorios no se habían concluido o informado.⁹

En un análisis de los medicamentos oncológicos aprobados por la FDA entre 2006 y 2018 en base a tasa de respuesta tumoral, (la reducción del tamaño por debajo de un cierto umbral), que es un desenlace subrogado frecuente y discutido, se evaluaron 59 fármacos con 85 indicaciones diferentes, de las que 53 (62%) fueron aprobadas por la AVA.¹⁰ Para 51 (60%) de las indicaciones no se habían realizado ensayos clínicos aleatorizados (ECA). La mediana del porcentaje de respuesta tumoral que justificó la aprobación fue de 41% (intervalo intercuartílico [IIC] 27%-58%), en estudios con una mediana de 117 (IIC 76-182) participantes. De las 53 indicaciones aprobadas por AVA, hubo 29 que obtuvieron la aprobación regular luego de su comercialización; para las 24 indicaciones restantes, la mediana de reducción tumoral que justificó su aprobación inicial fue de 24% (IIC 15%-50%). Los autores concluyen que muchos medicamentos contra el cáncer se aprueban en base a tasas de respuesta bajas o modestas, y que sería deseable realizar más ECA con desenlaces clínicamente relevantes antes de la aprobación regulatoria.¹⁰

El mecanismo de aprobación por vía rápida que realiza la EMA, el organismo que evalúa

los medicamentos para la Unión Europea, ha sido criticado por el Instituto para la Calidad y Eficiencia en Salud de Alemania (IQWiG), el equivalente alemán del NICE británico¹¹. Según la EMA, las "vías adaptables" (*adaptive pathways*) serían apropiadas para aquellas áreas donde la generación de pruebas es más difícil, como las enfermedades infecciosas, el Alzheimer, las enfermedades degenerativas y cánceres poco frecuentes. El IQWiG opinó que el plan era vago, no proporcionaba garantías suficientes de que los fármacos aprobados con este enfoque de vía rápida fueran seguros y eficaces, y pide detener el mecanismo.⁷ La diferencia clave es el uso de lo que la EMA llama "datos del mundo real" en reemplazo de los datos de ensayos clínicos y según el IQWiG, este mecanismo no brinda la suficiente confianza que saque conclusiones creíbles de esta fuente, y no precisa como mide la seguridad y la eficacia¹¹

¿Qué podemos esperar de la seguridad de los fármacos aprobados por vía rápida?

El perfil de seguridad de un medicamento nuevo es poco conocido y recién se completa cuando se extiende su uso, más allá de la población de los ensayos clínicos. El interrogante es entonces conocer qué pasa con la seguridad de los medicamentos aprobados por la AVA.

Un estudio de Mostaghim y colaboradores¹², analizaron los medicamentos autorizados por FDA entre 1996 y 2016, y observaron que de los 382 nuevos fármacos aprobados en el período, hubo 135 (35%) aprobados por la AVA, éstos tuvieron una tasa de 0,94 cambios del prospecto relacionados con la seguridad por año, versus 0,68 para los de aprobación estándar, incluyendo un 48% adicional de nuevas advertencias recuadradas (*box warnings*) y contraindicaciones, las dos categorías de seguridad más importantes desde el punto de vista clínico (RR 1,48; IC95%: 1,07 a 2,06).

En resumen, los medicamentos de AVA se asocian con un aumento de nuevas advertencias de seguridad después de la comercialización, particularmente en aquellas categorías de cambios que representan mayor riesgo.

Un estudio evaluó los 222 nuevos fármacos aprobados por la FDA de 2001 a 2010, de los cuales el 32% fueron afectados por un evento de seguridad post comercialización, los productos biológicos, la terapéutica psiquiátrica y la aprobación AVA y la cercanía a la fecha límite reglamentaria, se asociaron en forma estadísticamente significativa con tasas más altas de eventos adversos.¹³

En Buttletigroc, se mostró una investigación de Hay y cols, donde alrededor del 50% de los medicamentos que superaron la fase 2, fracasaban en la fase 3, al no demostrar eficacia o debido a efectos adversos.^{14,15} Así, la aprobación de nuevos medicamentos con datos de fase 2, tendría una posibilidad del 50 % de ser ineficaces, con más efectos adversos o las dos cosas a la vez.¹⁵

En el sitio web de la FDA se identificaron 59 medicamentos individuales para 109 indicaciones de tumores sólidos entre 2006 y 2016. El 15.6% (17 indicaciones) no fueron respaldadas por un ECA, tenían más probabilidades de requerir pruebas de diagnóstico complementarias (OR= 3,90), de incluir desenlaces subrogados como resultados primarios (OR 7,88) y de recibir designación de terapia avanzada (*breakthrough*) (OR 7,62) o aprobación AVA (OR, 17,67). A su vez, se asociaron a modificaciones posteriores a la aprobación en eventos adversos comunes (OR, 5,78).

En definitiva, se debe estar atento a los efectos adversos no reconocidos cuando prescriben medicamentos aprobados sin un ECA de respaldo, ya que se asocian con más modificaciones en el prospecto relacionadas con la seguridad.¹⁶

Conclusiones

La aprobación de nuevos medicamentos constituye un balance entre las evidencias disponibles en cuanto a su relación beneficio-riesgo y la rapidez con que puedan estar disponibles en el sistema de salud. Depende cual lado se escoja se tendrán más o menos certezas en cuanto a la seguridad del uso de moléculas prometedoras.

Como hemos visto, la revisión abreviada de solicitudes de comercialización de nuevos medicamentos, aunque puede acelerar su disponibilidad, lo permite con escasas pruebas sobre variables clínicamente relevantes (preferentemente con desenlaces subrogados) con ensayos clínicos que

generalmente carecían de aleatorización, doble ciego y grupo control, con un pequeño número de pacientes, y con un perfil de seguridad aún más incierto.

Se debería exigir que los medicamentos se comercialicen con datos provenientes de ensayos clínicos de calidad, con diseño adecuado, que muestren los resultados de los medicamentos en variables clínicamente relevantes.

En todo caso la comercialización de estos productos destinados a enfermedades graves o potencialmente mortales, debería ser temporal y condicionada a la confirmación de su eficacia y seguridad, sin estos datos, o el incumplimiento de los plazos acordados lo más rápidamente posible, deberían retirarse del mercado. Si no se cumplen las reglas en forma efectiva se pone en riesgo la salud de la población. Quizás sea necesarios algunos cambios en estos procedimientos para garantizar que sigan beneficiando a la población.

Bibliografía:

1. Knopf K, Baum M, Shimp WS, Bennett CL, Faith D, Fishman ML, et al. Interpretation of surrogate endpoints in the era of the 21st Century Cures Act. *BMJ*. 30 de diciembre de 2016;355:i6286
2. FDA grants accelerated approval to first drug for Duchenne muscular dystrophy. [Internet, 29/9/2016]. Accesible en: <https://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm521263.htm>
3. Califf R. Scientific dispute regarding accelerated approval of Sarepta Therapeutics' eteplirsen (NDA 206488) – Commissioner's decisión. [Internet, 16/9/2016]. Accesible en: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2016/206488_summary%20review_Redacted.pdf
4. Naci H, Smalley KR, Kesselheim AS. Characteristics of Preapproval and Postapproval Studies for Drugs Granted Accelerated Approval by the US Food and Drug Administration. *JAMA*. 2017;318(7):626–636. doi:10.1001/jama.2017.9415
5. Zettler M, Basch E, Nabhan C. Surrogate End Points and Patient-Reported Outcomes for Novel Oncology Drugs Approved Between 2011 and 2017. *JAMA Oncol*. Published online July 03, 2019. doi:10.1001/jamaoncol.2019.1760
6. Beaver JA, Howie LJ, Pelosof L, et al. A 25-Year Experience of US Food and Drug Administration Accelerated Approval of Malignant Hematology and Oncology Drugs and Biologics: A Review. *JAMA Oncol*. 2018;4(6):849–856. doi:10.1001/jamaoncol.2017.5618
7. Gyawali B, Hey SP, Kesselheim AS. Assessment of the Clinical Benefit of Cancer Drugs Receiving Accelerated Approval. *JAMA Intern Med*. Published online May 28, 2019. doi:10.1001/jamainternmed.2019.0462
8. Chen EY, Raghunathan V, Prasad V. An Overview of Cancer Drugs Approved by the US Food and Drug Administration Based on the Surrogate End Point of Response Rate. *JAMA Intern Med*. Published online May 28, 2019. doi:10.1001/jamainternmed.2019.0583
9. Hawkes N. German body calls for pause in European plan for fast track drug approval. *BMJ*. 16 de agosto de 2016;354:i4479.
10. Mostaghim Sana R, Gagne Joshua J, Kesselheim Aaron S. Safety related label changes for new drugs after approval in the US through expedited regulatory pathways: retrospective cohort study. *BMJ* 2017; 358 :j3837.
11. Downing NS, Shah ND, Aminawung JA, Pease AM, Zeitoun JD, Krumholz HM, Ross JS. Postmarket Safety Events Among Novel Therapeutics Approved by the US Food and Drug Administration Between 2001 and 2010. *JAMA*. 2017 May 9;317(18):1854-1863. doi: 10.1001/jama.2017.5150.
12. Hay M, Thomas DW, Craighead JL, Economides C, Rosenthal J. Clinical development success rates for investigational drugs. *Nat Biotechnol*. 2014 Jan;32(1):40-51. doi: 10.1038/nbt.2786.
13. Anon. Farmacovigilancia en Europa: ¿protege realmente a los pacientes? *Butlletí groc* Vol. 30, n.º 2, abril - junio 2017
14. Shepshelovich D, Tibau A, Goldvaser H, et al. Postmarketing Modifications of Drug Labels for Cancer Drugs Approved by the US Food and Drug Administration Between 2006 and 2016 With and Without Supporting Randomized Controlled Trials. *Journal of Clinical Oncology*, published online before print April 11, 2018. DOI: 10.1200/JCO.2017.77.5593

Comentarios sobre la última actualización de la Lista de Medicamentos Esenciales de la OMS. 2019

21ª Lista de Medicamentos Esenciales de OMS 2019 y 7ª Lista de Medicamentos Esenciales de OMS para niños. 2019

Autores: Perla Mordejovich Buschiazzi, Cristian Dorati. Centro Universitario de Farmacología (CUFAR). Centro Colaborador OPS/OMS. Universidad Nacional de La Plata. Red CFT-LAC.

◆ Rol de la Lista Modelo de Medicamentos esenciales de la OMS en los países de América Latina y Caribe

Casi todos los países de la Región de las Américas toman como modelo, para el desarrollo de sus respectivas listas nacionales de medicamentos la Lista de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud (LME-OMS) que se actualiza cada dos años. Esta metodología ha sido de gran ayuda ya que los mercados farmacéuticos de la mayoría de estos países ofrecen a sus prescriptores un número grande de medicamentos, muchos de los cuales no están respaldados por sólidas evidencias científicas de eficacia y/o de seguridad. Por otra parte, existe en nuestros países publicidad sobre los medicamentos débilmente fiscalizada por parte de las autoridades sanitarias y que no posee en general, fiabilidad. La influencia de las compañías farmacéuticas sobre el equipo de salud es significativa con sesgos respecto a la validez de la información que proveen.

En estas circunstancias, la publicación y difusión de una Lista de Medicamentos Esenciales por parte de la OMS ha sido utilizada como modelo no solo por su producto sino también por el proceso de su elaboración, en el que se ha tenido en cuenta, desde 1977 que el medicamento que se incluya en la misma debe responder a una necesidad sanitaria y tiene que estar respaldado por sólida evidencia científica de eficacia, seguridad y costo-efectividad comparadas para determinadas indicaciones.

◆ Principales modificaciones en la LME-OMS

En la presente actualización^{1,2}

- Se incorporaron 28 nuevos medicamentos a la Lista para adultos y 23 a la destinada a los niños

- Se recomendaron nuevas formulaciones a 16 medicamentos ya existentes.
- Se agregaron indicaciones adicionales a 26 medicamentos ya existentes.
- Se recomendó la remoción de 9 medicamentos

En total la lista tiene ahora 460 medicamentos, que es el número más alto en toda su historia.

Se realizaron adiciones en varios capítulos de la LME, cada uno de los cuales merece su respectivo análisis. Un examen exhaustivo de las mismas se podrá realizar más adelante, cuando la Organización Mundial de la Salud publique el "Reporte completo del 22º Comité de Expertos en Selección y Uso de Medicamentos Esenciales - 2019" que es el informe completo de la reunión, donde se podrán leer los fundamentos científicos en cuya base se tomaron las decisiones.

En este estudio nos referiremos a dos secciones de la Lista que sufrieron cambios significativos: antimicrobianos (AMB) y medicamentos para cáncer.

Ambos grupos de fármacos merecen algunas consideraciones previas. El uso inadecuado de AMB es un factor que incide, en conjunto con otros, en el creciente aumento de la resistencia antimicrobiana que se ha tornado en un problema grave de salud a nivel global, así como a la aparición de bacterias multidroga-resistentes que ponen en peligro la vida de muchas personas.

Por otra parte, estamos desde hace varios años en presencia de un verdadero aluvión de nuevos productos oncológicos que ingresan al mercado farmacéutico, en general de elaboración tecnológica sofisticada (síntesis química o monoclonal) con diferentes grados de eficacia/seguridad, pero de altísimo precio, que conducen a su difícil o prohibitivo acceso por parte de los pacientes y/o de los sistemas de atención de la salud.

Sabemos que los medicamentos que se incluyen en la LME de OMS son considerados esenciales en todos los países, motivo por el cual las autoridades sanitarias están habilitadas para usar estrategias alternativas, algunas veces en conjunto con las compañías farmacéuticas, para facilitar su acceso y asequibilidad.

♦ **El caso de los antimicrobianos y su importancia para la salud. El problema de la resistencia antimicrobiana.**

Los microorganismos, bacterias, virus, hongos o protozoos, tienen la capacidad de adaptarse, crecer y multiplicarse en presencia de sustancias antimicrobianas diseñadas para inhibir su crecimiento, generando el estado llamado **resistencia antimicrobiana**. Esto se ve favorecido cuando las poblaciones de microorganismos están sujetas a presión selectiva a través del uso de AMB en la medicina. La resistencia que se desarrolla en un organismo o lugar puede propagarse rápidamente y en forma no predecible, a través por ejemplo de intercambio de material genético entre diferentes bacterias y puede afectar el tratamiento con antibióticos – en el caso de infecciones bacterianas- a un espectro amplio de enfermedades. Bacterias resistentes a los antibióticos (ATB) pueden circular en poblaciones de seres humanos y animales, a través de los alimentos, el agua y el ambiente y la transmisión es influida por el comercio, los viajes y la migración de humanos y de animales. Estos conceptos se aplican también a enfermedades por virus, parásitos y hongos.

En respuesta a esta crisis la Organización Mundial de la Salud (OMS) propuso a los países, en la Asamblea Mundial de la Salud de 2015, un plan de acción global a efectuar en forma urgente, para combatir la resistencia antimicrobiana, que fue aprobado importantes y aquellos que no cumplen ninguno de los dos criterios se denominan AMB importantes.⁴

La actualización de la LME-OMS publicada en julio de 2019, brinda modificaciones útiles para optimizar el uso de AMB en medicina humana y contribuir a reducir el riesgo de resistencia AMB⁵. Se amplió la

por todos los países y que está siendo llevado adelante por los respectivos Ministerios de Salud.³ Este plan plantea 5 objetivos:

- 1- Desarrollar una campaña mundial de concientización y comprensión de la resistencia a los antimicrobianos.
2. Fortalecer el conocimiento y la base de evidencias a través de vigilancia e investigación.
3. Reducir la incidencia de infecciones a través de medidas efectivas de prevención con medidas de higiene y de saneamiento.
- 4- Optimizar el uso de antimicrobianos en medicina humana y animal.
- 5- Plantear la necesidad de inversión para desarrollar nuevos antimicrobianos, pruebas diagnósticas, vacunas y otras intervenciones.

De acuerdo a la OMS, los AMB que se utilizan en el ser humano se categorizan en tres grupos en función de su importancia para la medicina humana: de importancia crítica, muy importantes e importantes⁴. Por el momento esta categorización está limitada a los antibacterianos. Para esta clasificación se tienen en cuenta dos criterios:

1. Son la única terapia o una entre pocas alternativas disponibles para tratar enfermedades humanas graves.
2. El antibacteriano se usa para tratar enfermedades humanas causadas por organismos que se podrían transmitir desde fuentes no humanas o enfermedades causadas por organismos que podrían adquirir genes de resistencia de fuentes no humanas.

Los AMB de importancia crítica cumplen ambos criterios. Si solo cumplen uno de los dos criterios se denominan AMB muy categorización AWaRE de los ATB que fue introducida en la Lista en 2017, y que brinda una guía para los prescriptores sobre qué ATB usar para las infecciones más comunes y también para las más graves. Recordemos que la sigla AWaRE (de Access, Watch y Reserve en inglés), se traduce en castellano en Acceso, Vigilancia y Reserva. (AVigRE).

En la presente reestructuración de la sección Antibacterianos de la Lista los tres grupos de ATB quedaron constituidos en la siguiente forma:

- 1- **ATB del Grupo ACCESO.** Incluye los ATB que tienen actividad contra un rango amplio de patógenos sensibles que se encuentran con frecuencia en la población y cuyo potencial de generar resistencia es más bajo que el de otros grupos. Algunos de estos ATB se recomiendan como tratamientos empíricos de primera o segunda opción para síndromes infecciosos que están listados junto a cada medicamento en la Lista Modelo. Son medicamentos esenciales y deben estar ampliamente disponibles, asequibles y de calidad asegurada en los países. Ver Tabla 1.

Tabla 1- Antibióticos del grupo ACCESO incluidos en la LME OMS 2019

Amikacina	Bencilpenicilina benzatínica	Cloranfenicol	Gentamicina
Amoxicilina	Benzilpenicilina procaína	Cloxacilina	Metronidazol
Amoxicilina + Acido clavulánico	Cefalexina	Doxiciclina	Nitrofurantoina
Ampicilina	Cefazolina	Espectinomicina	Sulfameto-xazol + trimetoprima
Benzilpenicilina	Clindamicina	Fenoximetilpenicilina	

- 2- **ATB del Grupo VIGILANCIA.** Este grupo incluye ATB que tienen mayor potencial de generar resistencia y comprende a la mayoría de los agentes que han sido incluidos en el “grupo de máxima prioridad dentro de los AMB de

importancia crítica para medicina humana” que son los que presentan un alto riesgo de seleccionar resistencia bacteriana.⁴ Algunos de estos ATB se recomiendan como esenciales para tratamientos empíricos de primera o segunda opción para un número limitado de síndromes infecciosos específicos, que aparecen listados junto a los medicamentos en la Lista Modelo. Ver Tabla 2.

Tabla 2- Antibióticos del grupo VIGILANCIA incluidos en la LME OMS 2019

Azitromicina	Ciprofloxacina
Cefixime	Claritromicina
Cefotaxime	Meropenem
Ceftazidima	Piperacilina + Tazobactam
Ceftriaxona	Vancomicina
Cefuroxima	

3. **ATB del Grupo RESERVA.** Son ATB que se deben reservar para tratamientos confirmados o sospecha de infección con organismos multidroga-resistentes. Se deben tratar como una opción que es el “último resorte”. Requieren que los países desarrollen un programa de monitoreo de su uso para preservar su efectividad. Ver Tabla 3

Tabla 3- Antibióticos del grupo RESERVA incluidos en la LME OMS 2019

Ceftazidima + Avibactam	Meropenem + Vaborbactam
Colistina	Plazomicina
Fosfomicina (intravenosa)	Polimixina B
Linezolid	

Para concluir, en el capítulo de Antibacterianos de la LEM-OMS 2019, además de los que figuran en las tablas, se agregaron nuevos fármacos para Lepra y para Tuberculosis.

- ♦ **El caso de los medicamentos para cáncer⁵**

La OMS adoptó como umbral de beneficio de un medicamento oncológico que tenga por lo menos una ganancia de supervivencia de 4-6 meses y como Escala de Magnitud del Beneficio Clínico la propuesta por la "European Society for Medical Oncology (ESMO)", como herramienta de detección para identificar tratamientos para cáncer que tuvieran un valor terapéutico potencial que garantice que puedan ser sometidas a evaluación para su inclusión a la Lista.⁵

Han sido comercializados en nuestros países numerosos medicamentos nuevos para el tratamiento de distintos tipos de cáncer, pero solo unos pocos de ellos brindan beneficios terapéuticos suficientes para ser considerados esenciales.

Entre los que se incorporaron a la nueva Lista, los mencionados a continuación se consideran los mejores en términos de tasa de supervivencia para tratar cinco tipos de cáncer: melanoma, mieloma múltiple, cáncer de pulmón, cáncer de próstata y leucemias.

- ♦ **En el caso del melanoma**, se incorporaron nivolumab y pembrolizumab como opción alternativa y representan ejemplos del desarrollo de inmunoterapias, que han mostrado un aumento del 50% en la tasa de supervivencia para el melanoma avanzado, metastásico que hasta hace muy poco era incurable.
- ♦ **Para pacientes con Mieloma múltiple**, se incorporaron bortezomib, lenalidomida, talidomida y melfalan, para el tratamiento de aquellos pacientes que tienen reciente diagnóstico de mieloma múltiple, en situaciones tanto elegibles para trasplante como en las que no estaría disponible el trasplante. Estos medicamentos ya han mostrado amplia mejoría en la supervivencia de estos pacientes, con perfil de seguridad

aceptable y constituyen los primeros medicamentos para mieloma múltiple que se incorporan a la Lista Modelo de OMS.

- ♦ **Para cáncer de pulmón** se incluyó erlotinib (precedido por un cuadrado que significa que afatinib y gefitinib son alternativas terapéuticamente equivalentes) para el tratamiento de primera línea de pacientes con Cáncer de Pulmón de Células No-pequeñas Avanzado identificado como Positivo para la Mutación del Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico (M+RFCE). Estos medicamentos mostraron beneficios de supervivencia relevantes, similares a la de la quimioterapia citotóxica, y brindan mejor perfil de toxicidad y mejor calidad de vida que la quimioterapia.
- ♦ **Para cáncer de próstata:** para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastásico resistentes a la castración se incluyó abiraterona, que demostró beneficios de supervivencia relevantes con un perfil de seguridad aceptable.
- ♦ Para **cáncer hematológico** se incorporaron dos medicamentos:
- ♦ trióxido de arsénico para usar en el tratamiento de pacientes con **leucemia promielocítica aguda**. Este tratamiento presenta menor toxicidad y alta tasa de respuesta y de supervivencia comparado con los tratamientos estándar.
- ♦ **Para el tratamiento de leucemia aguda linfoblástica** se incluyó pegaspargasa que mostró desarrollo de anticuerpos similar a la de asparaginasa con menor inmunogenicidad.

Comentarios finales

- ✚ Consideramos que las modificaciones introducidas en las LME de OMS para adultos y para niños de 2019 en las secciones de antibióticos y en la de medicamentos oncológicos constituyen contribuciones significativas para dos problemas de salud importantes de los países de la Región.
- ✚ Orientan al prescriptor para optimizar el uso de los antibióticos contribuyendo así a disminuir la resistencia antimicrobiana

Brindan al sistema de salud la posibilidad de mejorar el acceso a los medicamentos oncológicos ya que, al incorporarlos en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de OMS, este carácter de esencialidad habilita a las autoridades sanitarias para la utilización de estrategias que garanticen su accesibilidad y asequibilidad para todos los que los necesitan.

Bibliografía

- 1- World Health Organization Model List of Essential Medicines, 21st List, 2019. Geneva: World Health Organization; 2019 Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325771/WHO-MVP-EMP-IAU-2019.06-eng.pdf?ua=1>
- 2- World Health Organization Model List of Essential Medicines for Children, 7th List, 2019. Geneva: World Health Organization; 2019. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325772/WHO-MVP-EMP-IAU-2019.07-eng.pdf?ua=1>
- 3- 68.ª Asamblea Mundial de la Salud A68/A/CONF./1 Rev.1 25 de mayo de 2015 Plan de acción mundial sobre la resistencia a los antimicrobianos. <https://www.who.int/antimicrobial-resistance/global-action-plan>
- 4- WHO list of critically important antimicrobials (WHO CIA list 6th) rev.: <https://www.who.int/foodsafety/publications/antimicrobials-sixth/en/AGISAR>: http://who.int/foodsafety/areas_work/antimicrobial-resistance/agisar/en - OMS 2019
- 5- World Health Organization. (2019). Executive summary: the selection and use of essential medicines 2019: report of the 22nd WHO Expert Committee on the selection and use of essential medicines: WHO Headquarters, Geneva, 1-5 April 2019. WorldHealthOrganization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/325773>.

APORTES REALIZADOS POR LAS REDES

X Foro Internacional de la Red CIMLAC.

Los días 28 y 29 de octubre de 2019 se realizó en la ciudad de Bogotá, Colombia, el X FORO Internacional de la Red de Centros de Información de Medicamentos de Latinoamérica y el Caribe (Red CIMLAC).

El mismo se desarrolló en el marco del XVI Encuentro Internacional de Farmacovigilancia de las Américas, organizado por Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA), la Organización Panamericana de la Salud y la Universidad Nacional de Colombia. La Red CIMLAC participó de este importante evento con la presentación del informe: “Domperidona y riesgo cardiaco. Datos respaldan necesidad de restringir su uso”.

En el Foro participaron Centros de Información de Medicamentos (CIM) de Argentina (CIME Y CIMEFF), Bolivia (CIDME), Chile (ISP), Colombia (CIMUN, CIDUA y CIEMTO) y Panamá (CIIMET), además de uno de los asesores independientes con los que cuenta la Red, proveniente de Nicaragua.

En esta instancia de encuentro presencial, se presentó al nuevo

grupo coordinador compuesto por: Mariana Caffaratti del CIME (Presidenta), María Francisca Aldunate del ISP (Vicepresidenta) y Andrea Salazar del CIDUA (Secretaria). Además, los integrantes de los CIM pudieron avanzar y consolidar los diversos trabajos que se realizan desde la red, además de incluir nuevos proyectos.

