

## INFORME SOBRE LOS MEDICAMENTOS PROPUESTOS PARA REVISIÓN DE SU CONDICIÓN DE VENTA. (RESOLUCION N° 284-2024)

Perla Mordujovich Buschiazzo, Gustavo Marin, Cristian M. Dorati, Martin Urtasun \* y Martin Cañas\*

*Se agradece la colaboración de Silvina Bruzzone*

*\*Federación Médica de la Provincia de Buenos Aires.*

El presente Informe fue preparado por el Centro Universitario de Farmacología (CUFAR), Centro de investigación, docencia, evaluación de medicamentos y otras tecnologías sanitarias y transferencia de información para la toma de decisiones, de la Facultad de Ciencias Médicas de la UNLP, Centro Colaborador OPS/OMS para el uso racional de los medicamentos, a pedido del Sr. Decano de la Facultad de Ciencias Médicas Prof. Dr. Juan Ángel Basualdo para responder al Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires con relación a la Resolución N° 284/2024 del Ministerio de Salud de Argentina (RESOL-2024-284 APN-MS), publicada en el Boletín Oficial de la República Argentina del 21 de marzo de 2024, a través de la cual se dispuso la revisión y propuesta de modificación por parte de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) de la condición de venta de las especialidades medicinales y la Disposición 3228/2024 publicada en el Boletín Oficial de la República Argentina del 10 de abril a través de la cual se publica el listado de Ingredientes Farmacéuticos Activos (IFAs) de especialidades medicinales inscriptas en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de ANMAT que serán objeto de revisión en los términos de la Resolución (M.S.) N° 284/24.

### CONCEPTOS INTRODUCTORIOS

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que más de la mitad de los medicamentos a nivel mundial se prescriben, dispensan o venden de manera inapropiada y que el 50% de los pacientes no toma sus medicamentos correctamente.<sup>1</sup>

Las formas más comunes de uso irracional de los medicamentos incluyen la polifarmacia, la utilización incorrecta de antimicrobianos, la autoprescripción, la automedicación, la falta de adherencia de los pacientes a los tratamientos y la prescripción no correlacionada con las guías clínicas basadas en evidencia.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define a la automedicación como la selección y el uso de los medicamentos por parte de las personas, con el propósito de prevenir, aliviar o tratar síntomas o enfermedades leves que ellas mismas puedan identificar. La automedicación con medicamentos de venta bajo receta se denomina autoprescripción.<sup>2</sup>

La automedicación tiene una alta prevalencia mundial. Globalmente la prevalencia tiene un rango de 11,2% a 93,7% dependiendo del país y población analizados<sup>3,4</sup>. La prevalencia es mayor en los países de bajo y mediano ingreso. Dentro de los medicamentos más usados se encuentran los analgésicos y antipiréticos (44,3%), seguidos por los medicamentos

antiinflamatorios no esteroideos (36,4%) y antihistamínicos (8,5%)<sup>3,5</sup>. El aumento del acceso a internet hace posible el uso de fuentes no siempre confiables sobre medicamentos y salud<sup>3,6</sup>. Entre los riesgos de la automedicación se encuentran las interacciones de medicamentos, intoxicación, resistencia bacteriana, daños renales y/o hepáticos, entre otros<sup>3-7</sup>.

Es por esto, que en la utilización de medicamentos de venta libre resulta esencial contar con una población con un nivel educativo en salud adecuado, para disminuir la posibilidad de los riesgos anteriormente mencionados<sup>8</sup>.

En el caso de nuestro país, en un estudio que analizó 567 pacientes que concurren por primera vez al Servicio de Urgencias de la Facultad de Odontología de la Universidad de Buenos Aires, se encontró un 77% de pacientes que se automedicaba. Si bien no se observó asociación entre nivel educativo y la conducta de automedicación, los sujetos con estudio universitario completo presentaron el menor porcentaje de automedicación (77%; IC95: 60% a 89%), mientras que los mayores porcentajes se encontraron en sujetos con primario incompleto (89%; IC95: 69% a 97%), primario completo (92%; IC95: 82% a 96%) y secundario incompleto (90%; IC95: 84% a 94%). Los medicamentos más utilizados fueron antiinflamatorios no esteroideos (61%), antibióticos (34%) y glucocorticoides (2%)<sup>9</sup>.

En una encuesta realizada a más de 1000 personas mayores de 16 años, se observó que aproximadamente la mitad (47%) de los argentinos que consumieron medicamentos en el último año lo hicieron sin indicación de un profesional de la salud, es decir se automedicaron<sup>10</sup>.

Como puede observarse, el problema de la automedicación en nuestro país ha sido documentado desde hace varios años y se vería agravado por el cambio de condición a venta libre de más medicamentos.

En Argentina el artículo 35° del Decreto N° 9.763/64 define la condición de "Venta libre" a aquellos medicamentos destinados a aliviar dolencias que no exigen en la práctica una intervención médica y que, además, su uso, en la forma, condiciones y dosis previstas no entraña, por su amplio margen de seguridad, peligros para el consumidor<sup>11</sup>.

Esto implica que se podría declarar de venta libre a aquellos medicamentos de probada calidad, seguridad y eficacia, que a través de la permanencia en el mercado nacional bajo condición de venta bajo receta, al menos durante los últimos 5 años, han probado la ausencia de efectos adversos graves, que afectaren el balance riesgo-beneficio<sup>11</sup>. Para analizar esto, es necesario contar con los reportes de farmacovigilancia tanto nacionales como internacionales, ya que el bajo grado de notificaciones al Sistema Nacional de Farmacovigilancia, tanto de profesionales como de pacientes, no permite calificar a un fármaco como seguro basándose en la ausencia de efectos adversos reportados a nivel nacional. Un estudio realizado en el año 2022 demostró que *17 medicamentos que habían sido retirados en otros países, por efectos adversos, continúan disponibles en Argentina no estando justificada su permanencia en el 94% de los casos. El 29% fue retirado por posible efecto carcinogénico. Los prospectos del 65% de los fármacos analizados, no mencionan los efectos adversos motivo de su retiro en otros países.*<sup>12</sup> Debería considerarse además que, para cumplir con el requisito de no exigir intervención profesional, los procesos a tratar deben ser leves, autolimitados y no sobrepasar los tres a cinco días de duración.

En este contexto el 10 de abril del corriente se publicó la Disposición 3228/2024<sup>11</sup> que establece un listado de IFAs de especialidades medicinales inscriptas en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de ANMAT que serán objeto de revisión para cambios en su condición de venta bajo receta a venta libre.

Los profesionales de la salud tienen un rol protagónico fundamental en el cuidado de la misma. En el caso de los medicamentos, el médico u odontólogo que los prescriben debe garantizar el diagnóstico correcto del problema de salud considerando las características individuales de cada paciente, el tratamiento adecuado y la duración del mismo. El farmacéutico que los dispensa, realiza la atención farmacéutica incluyendo consideraciones del uso del medicamento en cada situación en particular.

Si bien es posible una automedicación responsable, muchas veces las personas no cuentan con la información suficiente para tomar buenas decisiones sobre su salud. Por eso es recomendable siempre consultar con un profesional antes de consumir cualquier medicamento. Existen estudios que han documentado que las personas con mayor educación en salud tienen mayor probabilidad de comprender los prospectos de los medicamentos e informar a los profesionales de la salud sobre efectos adversos relacionados a los mismos<sup>8</sup>. En nuestro país no existen estrategias de educación a la comunidad sostenidas, que permitan fomentar una automedicación responsable.

### **SE DESCRIBEN ALGUNOS EJEMPLOS SELECCIONADOS SOBRE IFAS EN REVISIÓN, PROPUESTOS PARA SU MODIFICACIÓN A VENTA LIBRE**

Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) están indicados para el tratamiento en la esofagitis, la enfermedad por reflujo gastroesofágico y la enfermedad ulcerosa péptica. Dentro del anexo 1 de revisión de ANMAT se encuentran medicamentos que pertenecen a este grupo farmacológico: esomeprazol, omeprazol, lansoprazol y pantoprazol. Provocan pocos efectos adversos graves a corto plazo, pero esto no es así a largo plazo (infecciones, fracturas, hiponatremia, entre otros).

En el año 2017 se publicó un estudio de cohorte que incluyó a 73.335 nuevos usuarios de antagonistas de los receptores H<sub>2</sub> (ranitidina, cimetidina o famotidina) y 275977 nuevos usuarios de IBP (esomeprazol, lansoprazol, omeprazol, pantoprazol o rabeprazol) identificados en una base de datos del Departamento de Asuntos de Veteranos de los Estados Unidos, con una duración media del seguimiento de 5,7 años y un promedio de edad de 61 años. La mortalidad fue significativamente mayor en los nuevos usuarios de IBP comparados a los de antagonistas de los receptores H<sub>2</sub>. Después de ajustar por edad y comorbilidades, el riesgo relativo (HR) de muerte fue de 1,25 (intervalo de confianza del 95% (95CI): 1,23-1,28).<sup>12</sup>

En los nuevos usuarios de IBP, se encontró una correlación estadísticamente significativa entre la mortalidad y la duración de la exposición. En comparación con los pacientes que tomaron un IBP durante menos de 30 días, el riesgo de muerte fue un 17% mayor en los pacientes expuestos de 3 a 6 meses (HR 1,17; 95CI 1,13-1,20) y un 51% mayor en los pacientes tratados entre 1 y 2 años (HR 1,51; 95CI 1,47-1,56).<sup>13</sup>

Los resultados de este estudio son consistentes con los de una revisión sistemática de 6 estudios retrospectivos publicados entre 1990 y 2016. Esta revisión mostró un aumento

estadísticamente significativo en la mortalidad por todas las causas (OR 1,68; 95CI 1,53-1,84) y en los eventos cardiovasculares mayores (OR 1,54; 95CI: 1,11-2,13) en pacientes adultos que tomaban un IBP en comparación con pacientes que no lo hacían.<sup>14</sup>

Un metaanálisis reciente encontró que cuando se controlaron covariables en 33 estudios observacionales (41 cohortes), se encontró que los IBP en adultos mayores de 50 años estaban significativamente asociados con un riesgo de mortalidad un 15% más alto en comparación con los no usuarios (RR 1,15; IC del 95%, 1,10-1,20).<sup>15</sup>

Estos hallazgos ponen en duda el equilibrio entre los beneficios y los riesgos de la terapia a largo plazo y profiláctica con IBP. Para abordar estos riesgos, la retirada de IBP, por ejemplo debe ser manejada cuidadosamente y se debe considerar el uso de agentes alternativos supresores de ácido, decisiones que solamente pueden ser analizadas y evaluadas con la participación de los profesionales de la salud correspondientes: médicos y farmacéuticos, explicando al paciente la importancia de un tratamiento distinto a un IBP de ser necesario o analizando la racionalidad de comenzar el tratamiento y duración del mismo.

Otro medicamento propuesto para analizar y modificar su condición a venta libre es el orlistat, indicado para el tratamiento de la obesidad.

Orlistat tiene solo un efecto modesto y transitorio sobre el peso logrando una pérdida de 3,5 kg comparado con placebo en 12-24 meses, sin evidencia de eficacia a largo plazo, tanto en adultos como en adolescentes<sup>16-20</sup>. Los efectos adversos gastrointestinales son comunes, además del posible daño hepático, hiperoxaluria y fracturas en adolescentes. Orlistat altera la absorción gastrointestinal de nutrientes (vitaminas liposolubles A, D, E y K) llevando al riesgo de deficiencia de los mismos y reduciendo la eficacia de algunos medicamentos (hormonas tiroideas y algunos antiepilépticos)<sup>16</sup>. La severa diarrea causada por orlistat puede reducir la eficacia de los anticonceptivos orales<sup>16</sup>.

Una revisión sistemática y metaanálisis en red publicada recientemente<sup>20</sup> que analizó la evidencia sobre los beneficios y daños de los medicamentos para el tratamiento de la obesidad, encontró que orlistat no mejoraba la calidad de vida (cambio en la puntuación de calidad de vida (diferencia media estandarizada): -0,04; -0,75 a 0,66), se asociaba a aumento de efectos adversos que llevaban a la discontinuación del tratamiento (OR 1,71; 95% CI 1,42- 2,05), aumentaba los efectos adversos gastrointestinales (IRR 2,02; CI 1,79- 2,28) y no se encontraba entre las opciones con mayor evidencia de eficacia comparado a modificaciones del estilo de vida solamente.

El tratamiento de la obesidad incluye un abordaje inter y transdisciplinario que debe realizarse con activa participación de los profesionales de la salud. Resultaría riesgoso desde el punto de vista sanitario que las personas pudieran acceder a orlistat de venta libre, sin el consejo y seguimiento profesional adecuado.

Otros IFAs de especialidades medicinales en revisión son los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) que están indicados para el alivio de cuadros de dolor e inflamación agudos y crónicos, y se encuentran entre los fármacos más utilizados, tanto por prescripción médica, como por automedicación<sup>20</sup>. Se estima que 30 millones de pacientes los utilizan diariamente en todo el mundo. En el año 2012, se vendieron en Argentina a nivel ambulatorio, alrededor de 70 millones de unidades de ibuprofeno, diclofenac, meloxicam, naproxeno, ketorolac e inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa<sup>21</sup>.

El uso de los AINEs se asocia a una amplia variedad de efectos adversos, siendo los gastrointestinales (GI) los que más preocuparon durante décadas a los prescriptores y a la comunidad, debido a su frecuencia y gravedad. Pero, desde la aparición del rofecoxib, numerosas evidencias muestran que los AINEs, (excepto la aspirina) se asocian también a un aumento del riesgo de eventos tromboticos arteriales<sup>21</sup>. Dado que son fármacos tan utilizados, incluso los pequeños aumentos de riesgo cardiovascular (RCV) pueden tener impacto negativo en la salud pública, lo que debe llevar a prestar especial atención a su seguridad.

Los inhibidores de la enzima COX-2 selectivos (coxibs) y el diclofenac, 150 mg/día, aumentarían el riesgo de eventos vasculares mayores en más de un tercio. El ibuprofeno 2400 mg/día aumentaría levemente el riesgo de eventos coronarios. El naproxeno 1000 mg/día no incrementaría el riesgo de eventos vasculares. Además, el ibuprofeno y el naproxeno tienen el potencial de disminuir el efecto cardioprotector de bajas dosis de aspirina. El naproxeno ( $\leq 1000$  mg/día) y el ibuprofeno a bajas dosis ( $\leq 1200$  mg/día) deberían considerarse los AINEs con el mejor perfil de seguridad cardiovascular <sup>21</sup>. Las decisiones terapéuticas deben basarse en una adecuada evaluación del riesgo del paciente, utilizando los AINEs más seguros, a las menores dosis efectivas, por el menor tiempo posible que permita el control de los síntomas, restringiendo su utilización en enfermos con aumento del riesgo cardiovascular. <sup>21</sup>

Los AINEs, tanto los tradicionales como los selectivos de COX-2, pueden causar retención de sodio y líquidos (especialmente en personas mayores) y aumentar la presión arterial o empeorar la hipertensión preexistente. Estos medicamentos pueden, de manera dependiente de la dosis, aumentar el riesgo de insuficiencia renal aguda, especialmente en personas mayores con enfermedades subyacentes, enfermedad renal crónica y nefritis tubulointersticial <sup>22</sup>.

Las asociaciones entre el tratamiento con AINEs y diversas enfermedades renales, sus posibles riesgos cardiovascular y gastrointestinal resaltan que este grupo de medicamentos debe usarse con precaución, durante un corto período de tiempo si es posible y bajo la supervisión profesional.

Estos son algunos ejemplos seleccionados de medicamentos que en caso de pasar a venta libre significarían un riesgo para la salud.

### **POTENCIALES IMPACTOS SANITARIO Y ECONÓMICO DE ESTA MEDIDA**

El aumento de medicamentos en condición de venta libre es una medida que puede tener un impacto sanitario y económico de manera directa.

En el aspecto sanitario, las personas podrían pasar por alto el acceso al diagnóstico oportuno y seguimiento adecuado por parte de los profesionales de la salud, permitiendo que medicamentos potencialmente riesgosos sean utilizados sin poseer la información suficiente que permita un uso racional y adecuado de los mismos, produciendo un deterioro significativo de la calidad de atención sanitaria de la población.

Por otra parte, el cambio de condición de venta habilita a la promoción directa al consumidor a través de los medios masivos de comunicación, lo que potenciaría

el riesgo de uso inapropiado de los medicamentos..

Además, con esta medida se produciría un impacto económico negativo significativo sobre la población ya que perderían el beneficio de su cobertura por parte de las obras sociales y prepagas, aumentando el gasto de bolsillo de las personas los que, en el contexto actual, verían fuertemente disminuido su acceso a los medicamentos.

## CONCLUSIONES

- Un requisito indispensable para modificar la condición de venta de un medicamento, sería contar con los reportes de farmacovigilancia correspondientes, que demuestren ausencia de efectos adversos graves, que afectaran el balance riesgo-beneficio, al menos durante los últimos 5 años de comercialización bajo receta de ese principio activo. Lamentablemente en el caso de nuestro país, estos informes estarían elaborados con participación mayoritaria de las compañías farmacéuticas y poca participación de las personas.
- Si bien es posible una automedicación responsable, muchas veces las personas no cuentan con la información suficiente para tomar buenas decisiones sobre su salud. Por eso es recomendable siempre consultar con un profesional antes de consumir cualquier medicamento.
- No existen estrategias de educación a la comunidad sostenidas en nuestro país, que permitan garantizar una automedicación responsable.
- Entre los medicamentos propuestos para su revisión de condición de venta se encuentran los inhibidores de bomba de protones (IBP) (esomeprazol, omeprazol, lansoprazol y pantoprazol). Diferentes estudios ponen en duda el equilibrio entre los beneficios y los riesgos de la terapia a largo plazo y profiláctica con IBP, por lo que la participación del médico y farmacéutico en la indicación y seguimiento del tratamiento con estos medicamentos resulta esencial.
- El tratamiento de la obesidad incluye un abordaje inter y transdisciplinario que debe realizarse con activa participación de los profesionales de la salud. Resultaría riesgoso desde el punto de vista sanitario que las personas pudieran acceder a orlistat de venta libre, sin el consejo y seguimiento profesional adecuado.
- Las asociaciones entre el tratamiento con AINEs y diversas enfermedades renales, su posibles riesgos cardiovasculares y gastrointestinales resaltan que este grupo de medicamentos debe usarse con precaución, durante un corto período de tiempo si es posible y bajo la supervisión profesional.
- El aumento de medicamentos en condición de venta libre es una medida que puede tener un impacto sanitario y económico de manera directa. Desde el punto de vista sanitario el potencial deterioro de la calidad de atención sanitaria de la población, al suprimirse la participación del médico y farmacéutico en la atención de la salud. Por otra parte, en un contexto de aumento desmedido del precio de los medicamentos sin una correlación con los salarios y jubilaciones, se pone realmente en peligro el acceso a los medicamentos al eliminar las coberturas de las obras sociales y prepagas transfiriendo ese gasto al bolsillo de las personas.

## REFERENCIAS

1. World Health Organization. Promoción del uso racional de medicamentos: componentes centrales. Organización Mundial de la Salud 2002. Disponible en: <https://iris.who.int/handle/10665/67532>
2. World Health Organization. The role of the pharmacist in self-care and self-medication [Internet]. Report of the fourth WHO consultative group on the role of the pharmacist, 1998. Disponible en: [http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/65860/WHO\\_DAP\\_98.13.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/65860/WHO_DAP_98.13.pdf)
3. Baracaldo-Santamaría D, Trujillo-Moreno MJ, Pérez-Acosta AM, Feliciano-Alfonso JE, Calderon-Ospina CA, Soler F. Definition of self-medication: a scoping review. *Ther Adv Drug Saf.* 2022 Oct 5;13:20420986221127501
4. Chautrakarn S, Khumros W, Phutrakool P. Self-medication with over-the-counter medicines among the working age population in metropolitan areas of Thailand. *Front Pharmacol* 2021; 12: 726643.
5. Paudel S, Aryal B. Exploration of self-medication practice in Pokhara valley of Nepal. *BMC Public Health* 2020; 20: 1–5,
6. Patel J, Jha R, Totade S, et al. Antibiotics as self medication amongst medical students. *Res J Pharm Biol Chem Sci* 2012; 3: 661–665.
7. López J, Dennis R, Moscoso S. [A study of self-medication in a neighborhood in Bogotá]. *Revista de Salud Pública (Bogota, Colombia)* 2009; 11: 432–442.
8. Masumoto S, Yamakawa T, Sakamoto N, Maeno T. Association between health literacy and medication comprehension; attitudes toward reporting adverse events in adults using over-the-counter medicines. *J Pharm Policy Pract.* 2023; 16(1):90.
9. Stolbizer F, Roscher DF, Andrada MM, Faes L, Arias C, Siragusa C, et al . Self-medication in patients seeking care in a dental emergency service. *Acta Odontol. Latinoam* 2018; 31( 2 ): 117-121.
10. CIS UADE-VOICES. Informes de Opinión Pública. La Salud y el Uso de Medicamentos. Año 2019, n. 1 ISSN 2618-2173. Disponible en: <https://www.uade.edu.ar/media/gm5d5dc1/cis-1-2019.pdf>
11. Disposición 3228/2024. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. DI-2024-3228-APN-ANMAT#MS. Disponible en: <https://www.boletinoficial.gob.ar/detalleAviso/primera/305612/20240410>
12. Buschiazzi H, Dorati C, Iusef Venturini N, Cañas M, Urtasun MA, Marin GH, et al. Medicamentos retirados en otros países por problemas de seguridad: ¿Deben seguir presentes en el mercado farmacéutico argentino? [Medicines withdrawn in other countries due to safety concerns: should they continue to be available in the Argentine pharmaceutical market?]. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba.* 2022; 79(3):241-247.)
13. Xie Y, Bowe B, Li T, Xian H, Yan Y, Al-Aly Z. Risk of death among users of Proton Pump Inhibitors: a longitudinal observational cohort study of United States veterans. *BMJ Open.* 2017; 7(6):e015735.
14. Shiraev TP, Bullen A. Proton pump inhibitors and cardiovascular events: a systematic review. *Heart Lung Circ* 2018; 27 (4): 443-450.
15. Song HJ, Seo HJ, Jiang X, Jeon N, Lee YJ, Ha IH. Proton pump inhibitors associated with an increased risk of mortality in elderly: a systematic review and meta-analysis. *Eur J ClinPharmacol.* 2024; 80(3):367-382.
16. Prescrire. Towards better patient care: drugs to avoid in 2024. *Prescrire International* 2024; 33 (256): 1-11.
17. Dombrowski SU, Knittle K, Avenell A, Araújo-Soares V, Sniehotta FF. Long term maintenance of weight loss with non-surgical interventions in obese adults: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ.*2014; 348:g2646
18. Khera R, Murad MH, Chandar AK, Dulai PS, Wang Z, Prokop LJ, et al. Association of Pharmacological Treatments for Obesity With Weight Loss and Adverse Events: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* 2016; 315(22):2424-34.

19. Axon E, Atkinson G, Richter B, Metzendorf MI, Baur L, Finer N, et al. Drug interventions for the treatment of obesity in children and adolescents. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 11. Art. No.: CD012436.
20. Shi Q, Wang Y, Hao Q, Vandvik PO, Guyatt G, Li J, et al. Pharmacotherapy for adults with overweight and obesity: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet*. 2024; 403(10434):e21-e31
21. Prozzi GR, Cañas M, Urtasun MA, Buschiazzo HO, Dorati CM, Mordujovich-Buschiazzo P. Riesgo cardiovascular de los antiinflamatorios no esteroideos [Cardiovascular risk of non-steroidal anti-inflammatory drugs]. *Medicina (B Aires)*. 2018;78(5):349-355.
22. Drożdżal S, Lechowicz K, Szostak B, Rosik J, Kotfis K, Machoy-Mokrzyńska A, et al. Kidney damage from nonsteroidal anti-inflammatory drugs-Myth or truth? Review of selected literature. *Pharmacol Res Perspect*. 2021; 9(4):e00817.

La Plata 22 de abril de 2024