

Farmacoepidemiología

Dra. María Luz Traverso
Area Farmacia Asistencial
FCByF - UNR
2024



► **ACO y trombosis venosa:** riesgo de trombosis venosa en ACO combinados con 30 a 35 µg de etinilestradiol + gestodeno, desogestrel, acetato de ciproterona y drospirenona fueron similares y cerca del 50% al 80% mayores que con levonorgestrel. **Prescribir ACO combinado con la menor dosis posible de etinilestradiol.** (Cochrane, 2014; ...;Metaanálisis 2018.....)

- **Efalizumab:** aprobado para psoriasis moderada a severa en 2003; ECCs 2700 pacientes, de los cuales solo 218 estuvieron expuestos al medicamento durante más de 1 año. En 2009 (después de más de 46.000 pacientes expuestos) : 3 casos confirmados y 1 sospechoso de leucoencefalopatía multifocal progresiva = **retiro del mercado.** (EMA, Canadá...)
- **Ranelato de estroncio:** 2004: indicado en osteoporosis. 2020: **Retiro del mercado** en Europa por eventos adversos graves (infarto de miocardio, riesgo cardiovascular y tromboembólico). **Argentina: aún se comercializa.**
- **Lopi/rito en COVID19:**
 - LOTUS China (NEJM, marzo 2020): 199 pacientes con infección COVID-19. 99 con Lopi/r (400 mg y 100 mg) durante 14 días, y 100 al grupo de atención estándar. Resultado primario (tiempo hasta la mejoría clínica) no difirió entre los grupos (mediana, 16 días). Mortalidad a los 28 días: numéricamente menor con LPV/r.....
 - Recovery (Lancet, oct 2020): 176 Hospitales. 1616 pacientes con Lopi/r vs. 3424 con cuidados usuales. **No se observaron diferencias en mortalidad, días de estada, o riesgo de progresar a VMA.**

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19

B. Cao, Y. Wang, D. Wen, W. Liu, Jingli Wang, G. Fan, L. Ruan, B. Song, Y. Cai, M. Wei, X. Li, J. Xia, N. Chen, J. Xiang, T. Yu, T. Bai, X. Xie, L. Zhang, C. Li, Y. Yuan, H. Chen, Huadong Li, H. Huang, S. Tu, F. Gong, Y. Liu, Y. Wei, C. Dong, F. Zhou, X. Gu, J. Xu, Z. Liu, Y. Zhang, Hui Li, L. Shang, K. Wang, K. Li, X. Zhou, X. Dong, Z. Qu, S. Lu, X. Hu, S. Ruan, S. Luo, J. Wu, L. Peng, F. Cheng, L. Pan, J. Zou, C. Jia, Juan Wang, X. Liu, S. Wang, X. Wu, Q. Ge, J. He, H. Zhan, F. Qiu, L. Guo, C. Huang, T. Jaki, F.G. Hayden, P.W. Horby, D. Zhan

ESC
European Society of Cardiology

Acute Cardiovascular Care

European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care
ISSN 1744-4042
Online ISSN 1744-4050
DOI: 10.1093/ehjacc/aaab004
© 2020 European Society of Cardiology

Review

Medical treatment options for COVID-19

Leen Detang^{1,2} and Johan Neyts^{1,2}

Abstract
Therapeutic options for coronavirus disease 2019 are desperately needed to respond to the ongoing severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 pandemic. Both antiviral drugs and immunomodulators might have their place in the management of coronavirus disease 2019. Unfortunately, no drugs have been approved yet to treat infections with human coronavirus. As it will take years to develop new therapies for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, the current focus is on the repurposing of drugs that have been approved or are in development for other conditions. Several clinical trials have already been conducted or are currently ongoing to evaluate the efficacy of such drugs. Here, we discuss the potential of these therapies for the treatment of coronavirus disease 2019.

Keywords
SARS-CoV-2, COVID-19, treatment, antiviral drugs, immunomodulators

Date received: 7 April 2020; accepted: 9 April 2020

ABSTRACT

BACKGROUND
No therapeutics have yet been proven effective for the treatment caused by SARS-CoV-2.

METHODS
We conducted a randomized, controlled, open-label trial involving adult patients with confirmed SARS-CoV-2 infection, which caused illness Covid-19, and an oxygen saturation (Sao₂) of 94% or less breathing ambient air or a ratio of the partial pressure of oxygen fraction of inspired oxygen (Fio₂) of less than 300 mm Hg. Patients assigned in a 1:1 ratio to receive either lopinavir–ritonavir (400 mg respectively) twice a day for 14 days, in addition to standard care alone. The primary end point was the time to clinical improvement from randomization to either an improvement of two points or ordinal scale or discharge from the hospital, whichever came first.

Lopinavir–ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial

RECOVERY Collaborative Group^{*}

Summary
Background Lopinavir–ritonavir has been proposed as a treatment for COVID-19 on the basis of in vitro activity, preclinical studies, and observational studies. Here, we report the results of a randomised trial to assess whether lopinavir–ritonavir improves outcomes in patients admitted to hospital with COVID-19.

Methods In this randomised, controlled, open-label, platform trial, a range of possible treatments was compared with usual care in patients admitted to hospital with COVID-19. The trial is underway at 176 hospitals in the UK. Eligible and consenting patients were randomly allocated to either usual standard of care alone or usual standard of care plus lopinavir–ritonavir (400 mg and 100 mg, respectively) by mouth for 10 days or until discharge (or one of the other RECOVERY treatment groups: hydroxychloroquine, dexamethasone, or azithromycin) using web-based simple

NO se recomienda utilizar los siguientes tratamientos:
•Lopinavir/ritonavir u otros inhibidores de la proteasa del VIH, debido a una farmacodinámica desfavorable y datos negativos de ensayos clínicos (3)(6)(7).

Recomendaciones condicionales para el abordaje terapéutico de COVID-19 - Versión 3.0

Compartir en redes sociales

RECOMENDACIONES PARA EL ABORDAJE TERAPÉUTICO DE COVID-19

Versión 3.0 | septiembre 2020

Qué hay de nuevo en esta versión

Debido a la dinámica epidemiológica del SARS-CoV-2 y a la generación de evidencia continua, estas recomendaciones se encuentran sujetas a eventuales modificaciones y en revisión permanente.

En función de la nueva evidencia científica disponible, este documento actualiza las recomendaciones para el tratamiento de las personas con COVID-19.

Puntos clave

Medicamento

- ▶ Visión epidemiológica
- ▶ Recurso terapéutico (contexto socio-cultural-económico y sanitario).
- ▶ Agente capaz de producir iatrogenia
- ▶ Indicador socio - sanitario: permite dar visibilidad a una lógica de construcción social



Considerar...

- ▶ Aumento de la edad promedio de la población.
- ▶ Alta exposición a medicamentos, que aumenta con la edad y la cronicidad de las dolencias.
- ▶ Nuevos fármacos en el mercado.
- ▶ Prescripciones off-label.
- ▶ Aparición de: RAMs, tolerancia, resistencia, abuso y variaciones inesperadas en efectividad ante el uso masivo o crónico.



Edad: 0-4 Antibiótico Vitaminas	Edad: 4-12 Metilfenidato	Edad: 12-18 Supresores Apetito	Edad: 18-24 Estimulantes	Edad: 24-38 Fluoxetina	Edad: 38-65 Ranitidina	Edad: 65.... Cualquier cosa
---------------------------------------	-----------------------------	--------------------------------------	-----------------------------	---------------------------	---------------------------	-----------------------------------

La utilización de medicamentos es un **proceso social**.



La **medicalización** es el modo en el que la medicina moderna se expande más allá de su campo tradicional y penetra en áreas de la vida cotidiana que hasta ahora no se consideran médicas. Supone la colonización de espacios de la vida que se definen como patológicos. De esta forma refuerza su autoridad para definir y dirigir a las personas en nombre de un interés supremo: la salud. Se arroga el poder de determinar cuáles son las necesidades de la gente, categoriza a grupos por sus necesidades de salud y se autoimpone el mandato de examinar a toda la población. (Illich, Conrad, Menéndez, Maglio, Faraone...)

Se observa una orientación en la cual la asistencia se convierte en operar sobre el síntoma uniterapéuticamente mediante la utilización de fármacos, es decir, **medicamentalizando el proceso mismo de medicalización**. (Bialakowski, 2002)

Farmacoepidemiología: Conceptualización

Aplicación de los razonamientos, métodos y conocimientos de la epidemiología a estudios del **uso y efectos** positivos y negativos de la **utilización de fármacos en la población**.

Su objetivo es describir, explicar, controlar y predecir usos y efectos de farmacoterapias en una población, tiempo y espacio definido. (Porta - Hartzema, 1987)

Es el estudio del **uso y los efectos de los medicamentos en grandes grupos de personas** (Strom, 1994)

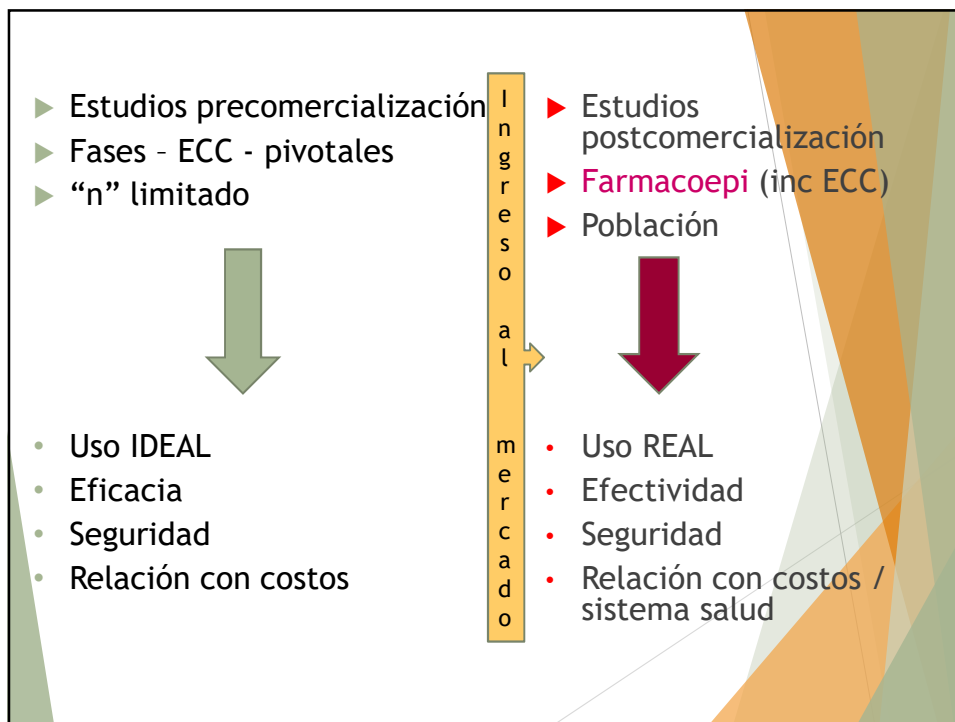
(...) con el propósito de asegurar el uso racional y costo-efectivo de los medicamentos y así incrementar los **resultados** en salud.

Estudios de utilización de medicamentos

(OMS - 1977) :

Estudian la comercialización, distribución, prescripción y uso de medicamentos en la sociedad, con especial énfasis en sus consecuencias médicas, sociales y económicas.

Una definición más reciente...“colección ecléctica de *métodos descriptivos y analíticos para la cuantificación, la comprensión y la evaluación de los procesos de prescripción, dispensación y consumo de medicamentos, y para la prueba de intervenciones para mejorar la calidad de estos procesos*”. (Hartzema, Tilson & Chan, 2008; Wettermark y col, 2016)



- Se llevan a cabo para obtener información sobre la **práctica terapéutica habitual**.
- Las investigaciones farmacoepidemiológicas, son una de las **bases importantes de la MBE**.
- Estos estudios desarrollan el conocimiento sobre la terapéutica farmacológica en búsqueda de su optimización, partiendo del **conocimiento de las condiciones de uso**, promoviendo habilidades para **medir los riesgos y beneficios de la práctica**, la utilización **segura y oportuna** de las mismas, e información a los **gestores de políticas** sobre el estado de la práctica clínica y los efectos de las políticas actuales (Strom, 2011).

Propósitos:

- ▶ Promover que la farmacoterapia se ajuste a estándares actuales.
- ▶ Controlar el costo de la farmacoterapia.
- ▶ Prevenir problemas relacionados con la medicación.
- ▶ Evaluar la efectividad de terapias.
- ▶ Identificar áreas de práctica que requieren mayor educación.
- ▶ Proponer intervenciones y evaluar el resultado.

Clasificación de estudios farmacoepidemiológicos

(basado en Strom, Hartzema y col, & SEFH)

- ▶ Estudio del uso de los medicamentos y de sus determinantes
 - Estudios de oferta
 - Estudios de consumo
 - Estudios de la calidad del uso
- ▶ Estudios de los efectos del uso de los medicamentos
 - Estudios descriptivos
 - Estudios analíticos
 - Estudios experimentales

Estudios de oferta - cuantitativos

- N° de principios activos
- N° de asociaciones
- N° de especialidades o productos comerciales
- N° de medicamentos “me too”

- ▶ muestran arsenal farmacoterapéutico disponible
- ▶ marco para estudios de consumo

Estudios de oferta - cualitativos

- Evaluación del valor terapéutico de **nuevos medicamentos**...¿innovaciones?
- Presentan un ranking a través de criterios definidos: terapéutica, resultados, seguridad, ..., basados en ECC y MBE.
- Diferentes alternativas: Ahlqvist-Rastad y col; Motola y col; Prescrire...
- **En Argentina: ver: publicación Cañás y col (2019) en aula virtual**

Rating Prescrire de nuevos medicamentos / nuevas indicaciones años 2003-2022

PRESCRIRE'S RATING	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
BRAVO	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0
A REAL ADVANCE	0	2	3	1	1	2	1	2	3	0
OFFERS AN ADVANTAGE	6	5	5	5	9	11	10	6	14	11
POSSIBLY HELPFUL	12	15	15	9	18	22	13	18	19	23
NOTHING NEW	48	35	43	56	45	50	61	55	51	63
JUDGEMENT RESERVED	9	10	6	5	4	5	9	17	12	13
NOT ACCEPTABLE	15	19	15	16	15	9	14	10	9	14
TOTAL	90	87	87	92	92	99	108	109	108	124

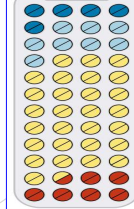
OFFERS AN ADVANTAGE

- Apremilast (Otezla®) for oral ulcers associated with Behçet's disease (Prescrire Int n° 237).
- Atidarsogene autotemcel (Libmeldy®) in metachromatic leukodystrophy (Prescrire Int n° 243).
- Azocitidine (Onureg®) as maintenance therapy in acute myeloid leukaemia (Prescrire Int n° 244).
- Nirmatrelvir + ritonavir (Paxlovid®) in covid-19 (Prescrire Int n° 244).
- Sodium oxybate (Xyrem®) in narcolepsy with cataplexy from 7 years of age (Prescrire Int n° 241).
- Pertuzumab + trastuzumab (Ptesgo®) in certain breast cancers (Prescrire Int n° 237).
- Sacituzumab govitecan (Trodely®) in certain breast cancers (Prescrire Int n° 241).

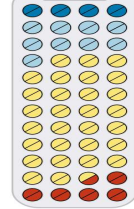
- Sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir (Vosevi®) in hepatitis C in adolescents (Prescrire Int n° 246).
- Sotrovimab (Xevudy®) in covid-19 (Prescrire Int n° 239).
- Tocilizumab (Roactemra®) in severe covid-19 (Prescrire Int n° 242).
- Tucatinib (Tukysa®) in certain breast cancers (Prescrire Int n° 239).
- Aciclovir solution (Aciclovir Accord®) in herpes virus or varicella zoster virus infections (Rev Prescrire n° 468).
- Cannabidiol (Epidyolex®) in epilepsy associated with tuberous sclerosis complex (Prescrire Int n° 242).
- Casirivimab + imdevimab (Ronapev®) in early covid-19 (Prescrire Int n° 237).

POSSIBLY HELPFUL

2013-2021



2022



Algoritmo para asignar puntaje a las innovaciones terapéuticas (Motola - EMA - 2005...)

1) Las calificaciones para la disponibilidad de tratamientos anteriores

A = fármacos para enfermedades sin tratamiento estándar reconocido en el momento de su aprobación (imiglucerasa)

B = fármacos para enfermedades en las que algunos subgrupos de pacientes son menos respondedores a los medicamentos comercializados y/o a otras intervenciones médicas (entre los que están infliximab, imatinib)

C = fármacos para enfermedades que responden a los medicamentos ya comercializados u otras intervenciones médicas (entre los que están antihipertensivos, insulina). Los fármacos de la clase C se dividen además en C1 (más eficaz o más seguro que los fármacos existentes), C2 (mera innovación farmacológica, es decir, fármacos con mejor cinética o nuevo mecanismo de acción), y C3 (mera innovación tecnológica, es decir, un nuevo producto químico o producto biotecnológico con función terapéutica similar a los ya existentes).

2) Las puntuaciones de efecto terapéutico fueron:

“A” = un mayor beneficio en las variables clínicas (por ejemplo, aumento de la tasa de supervivencia y/o en la calidad de vida) o variables subrogadas validadas;

“B” = un beneficio parcial en la enfermedad (en variables clínicas o subrogadas validadas) o con limitada evidencia de un mayor beneficio (lo que supone resultados inconsistentes);

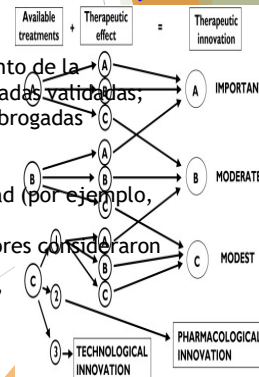
“C” = beneficio menor o temporal en algunos aspectos de la enfermedad (por ejemplo, sólo un parcial alivio sintomático de una enfermedad grave).

3) **Combinando los epígrafes de los dos apartados anteriores**, los autores consideraron la innovación de los nuevos agentes terapéuticos así:

Importante: que surge como combinación de A+”A”, A+”B”2, B+”A”

Moderada: que surge como combinación de: A+”C”, B+”B”, C1+”A”

Modesta: que surge como combinación de: B+”C”, C1+”B”, C1+”C



Estudios de consumo

- ▶ Describen **tendencias** temporales de consumo de fármacos.
- ▶ Permiten **comparaciones** entre países, regiones, instituciones y en el tiempo (considerar oferta y regulaciones).
- ▶ Permiten monitorear el uso de medicamentos específicos.
- ▶ Proporcionan datos de exposición a determinado fármaco.
- ▶ Conforman el “denominador” para estimar proporción de RAM reportadas.
- ▶ Permiten evaluar efecto de intervenciones, regulaciones, programas educativos, políticas.
- ▶ Brindan estimaciones del gasto en medicamentos.

Necesidades mínimas

- ▶ Fuentes de información:
 - válidas, precisas
 - conocer alcances y limitaciones
 - detallada en los estudios
 - bases de datos informatizadas....
- ▶ Clasificación precisa
- ▶ Unidades de medida estable

Sistemas de clasificación de principios activos

- ▶ AHFS : diseñado por ASHP
- ▶ IMS - IQVIA : aplicado en ventas
- ▶ ATC :Anatomical Therapeutic Chemical
 - Diseñado por el Nordic Council of Medicines, adoptado por la OMS.
 - 14 grupos, con 5 niveles
 - Ej: Glibenclamida. A 10 B B 01
 - **A**: Tracto Alimentario y metabolismo (nivel 1: grupo anatómico principal)
 - **A 10**: drogas usadas en DBT (grupo terapéutico principal)
 - **A 10 B** : hipoglucemiantes, excl. Insulina (subgrupo terapéutico fcológico)
 - **A 10 B B** : sulfonamidas (subgrupo qco- terap - fcológico)
 - **A 10 B B 01** : glibenclamida (nivel 5: subgrupo por sustancia química).

Principios de la clasificación ATC:

- ▶ **En base a indicación principal:**
 - Si tiene varias en diferentes órganos o sistemas: aparece en todos ellos
 - Cuando no es posible: grupo X.
- ▶ **Monodrogas.**
- ▶ **Asociaciones: en base a indicación principal.**
- ▶ **Mínimas variaciones en la revisión anual:**
 - Cuando exista un cambio definido en la indicación
 - Cuando se requieren nuevos grupos para nuevos fármacos
 - Mayor especificidad en el agrupamiento
 - Requiere revisión de la DDD correspondiente.

https://www.whocc.no/atc_ddd_index/

NIPH
Norwegian Institute of Public Health

WHO Collaborating Centre for
Drug Statistics Methodology

ATC/DDD Index 2024

A searchable version of the complete ATC index with DDDs is available below. The search options enable you to find ATC codes and DDDs for substance name and/or ATC levels. In your search result you may choose to show or hide the text from the Guidelines for ATC classification and DDD assignment linked to the ATC level. The text in the Guidelines will give information related to the background for the ATC and DDD assignment.

Search query

ATC code or name
containing query

ATC code

- All ATC levels are searchable.
- A search will result in showing the exact substance/level and all ATC levels above (up to 1st ATC level).

ATC code

- A ALIMENTARY TRACT AND METABOLISM
- B BLOOD AND BLOOD FORMING ORGANS
- C CARDIOVASCULAR SYSTEM
- D DERMATOLOGICALS
- G GENITO URINARY SYSTEM AND SEX HORMONES
- H SYSTEMIC HORMONAL PREPARATIONS, EXCL. SEX HORMONES AND INSULINS
- J ANTIINFECTIVES FOR SYSTEMIC USE
- L ANTI NEOPLASTIC AND IMMUNOMODULATING AGENTS
- M MUSCULO-SKELETAL SYSTEM
- N NERVOUS SYSTEM
- P ANTIPARASITIC PRODUCTS, INSECTICIDES AND REPELLENTS
- R RESPIRATORY SYSTEM
- S SENSORY ORGANS
- V VARIOUS

Name

- "Name" is defined as the name of the substance (normally the INN name) or the name of the ATC level. Note that trademarks are not searchable.
- A minimum of three letters must be entered in the name box. Select a query that contain part of or a query that start with the letter entered.
- For ATC combination levels, please note that all active ingredients would normally not be searchable.

DDD

The DDDs, which will be reviewed in 2024 (3 year revision), are listed [here](#) and in the annex I in the printed ATC Index. See also [Guidelines: Part III; D Principles for reviewing and changing DDD and Part V: C Requests for changes to DDDs](#).

https://atcddd.fhi.no/atc_ddd_index/

Unidades de medida

- ▶ Unidades monetarias
- ▶ Número de prescripciones
- ▶ Gramos de droga activa
- ▶ Unidades dispensadas
- ▶ PDD : promedio de la dosis diaria prescrita, obtenida de importante muestra de prescripciones.
- ▶ **DDD**

Dosis Diaria Definida

- ▶ Promedio estimado de la dosis de mantenimiento de una droga, por día, en adultos, para su indicación principal.
- ▶ Es sólo una **unidad técnica de medida**.
 - ▶ Ambulatorios: **DDD**s/1000 hab/día
 - ▶ Hospitalizados: **DDD**/100 camas/día
- ▶ En medicamentos de tratamientos cortos (ej ATB): **DDDs**/habitantes/año.
- ▶ Útil para describir y comparar patrones de uso, entre drogas similares, entre diferentes lugares geográficos y a través del tiempo.
- ▶ Limitaciones: en pediatría, cuando la droga tiene más de una indicación principal.

Fórmulas:

► Ambulatorios: N° de DDDs/1000hab-día=

$\frac{\text{grs. consumidos de PA en un período de tiempo "y" x 1000}}{\text{DDD (grs.) x n° de días del período "y" x n° de habitantes}}$

Ej.: Diazepam - N05BA01 - DDD= 10 mg

$\frac{400.000.000 \text{ comp x } 5 \text{ mg x } 1000}{10 \text{ mg x } 365 \text{ días x } 50.000.000 \text{ hab}}$

= **10,96 DDDs/1000 hab - día**

► Hospitalizados: N° de DDDs/100 est-día=

$\frac{\text{grs. consumidos de PA en un período de tiempo "y" x 100 estancias}}{\text{DDD (grs.) x n° de camas x 10 x n° de días en el período "y"}}$

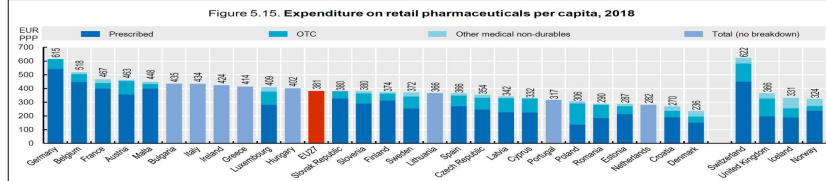
Ej: AAS - N02BA01 - DDD= 3 g

$\frac{100.000 \text{ comp x } 500 \text{ mg x } 100 \text{ est} =}{3000\text{mg x } 1000 \text{ c x } 0,8 \text{ x } 365 \text{ días}}$

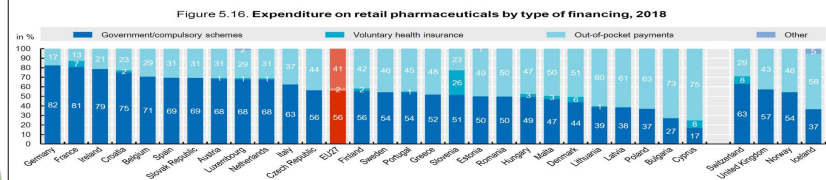
= **5,70 DDDs/100est-día**

Cuantificación del consumo en valor económico

- ▶ Evaluado desde diferentes perspectivas: gobierno (% PBI), sistema de salud, presupuestos hospitalarios, accesibilidad para el paciente.
- ▶ Indicador para presupuestos en salud.
- ▶ Muestra impacto del gasto en medicamentos.
- ▶ Si se estima por habitante, relacionarlo con la renta per cápita.



Note: The EU average is unweighted. Source: OECD Health Statistics 2020; Eurostat Database.



Note: The EU average is unweighted. The category 'Other' includes non-profit-schemes, enterprises and rest of world. Source: OECD Health Statistics 2020; Eurostat Database.

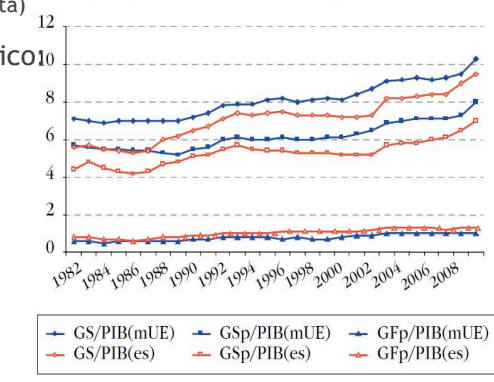
Ejemplo de informe

- ▶ El gasto sanitario total en **España 2000: 7,2%**, en **2011: 9,4% del PBI** (2998 U\$S x capita)
- Gasto sanitario público: **73% del gasto sanitario**
- Gasto farmacéutico público: **17,8% del gasto sanitario**
- ▶ Promedio países OCDE: un gasto sanitario total 9,3% del PBI (3484\$ per cápita)

Gasto sanitario público: 6,3% del PIB (1581\$ per cápita)

Gasto farmacéutico público: 0,9 del PIB (213\$ per cápita)

Gasto sanitario total, sanitario público y farmacéutico público con relación al PIB (%) en España y media de la UE-15, en el periodo 1982-2009



Fuentes: OCDE 2014. Iñesta García A. Políticas de medicamentos. (2006) Medicamentos y farmacoeconomía (2014)

Estudios de la calidad del uso

- ▶ Incluyen el concepto de apropiado o adecuado.
 - ▶ Evalúan la calidad de alguna de las siguientes etapas: comercialización, selección, indicación, dispensación, administración y uso.
 - ▶ Comparan calidad, necesidad médica, prescripción, *etc*, con criterios explícitos predeterminados.
 - ▶ Permiten:
 - Determinar adecuación con guías o protocolos.
 - Evaluar adherencia a tratamientos
 - Detectar errores de medicación
 - Identificar PRM en Atención farmacéutica
- Generan evidencia para la toma de decisiones

- ▶ **EUM en indicación:** estudios de indicación prescripción (adherencia a GPC o protocolos), prescripción- indicación, dosis correcta - Tratamiento correcto
- ▶ **EUM en dispensación:** interpretación de la receta - validación - asesoramiento - información - ambiente - evaluación de la dispensación/distribución
- ▶ **EUM en administración:** técnicas, cumplimiento indicaciones
- ▶ **EUM en uso:** adherencia - concordancia - automedicación - errores de medicación
- ▶ **Auditorías** de uso de medicamentos
- ▶ **Programas** de revisión de uso de medicamentos

Adecuación de las prescripciones de Adalimumab y Etanercept a las Guías de Práctica Clínica
 Autoras: CIANCIO IE, GINDIN R, TRAVERSO ML
 ismael_c08@hotmail.com.ar
 Servicio de Farmacia Hospital Provincial del Centenario, Centro Integral del Medicamento (CIDEM)
 Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas - UNR - Rosario - Argentina

Introducción
 Adalimumab (ADA) y Etanercept (ETN) son inhibidores del factor de necrosis tumoral, citoquina pro-inflamatoria clave en la patogénesis de enfermedades inflamatorias o autoinmunes como artritis reumatoidea, enfermedad inflamatoria intestinal, espondilitis anquilosante o psoriasis. Estos medicamentos biológicos son de alto costo, no están incluidos en la Guía farmacoterapéutica provincial y para poder utilizarlos requieren autorización de la Comisión de Medicamentos. La indicación de medicamentos puede basarse en Guías de Práctica Clínica (GPC), recomendaciones destinadas a optimizar el cuidado del paciente, comprendiendo revisiones sistemáticas de evidencia y evaluación de riesgos y beneficios de las distintas opciones.

Objetivo
 Evaluar la adecuación de las prescripciones de ADA y ETN con recomendaciones de GPC.

Material y Métodos
 Estudio farmacoepidemiológico observacional, prescripción/indicación, del uso de ADA y ETN en pacientes ambulatorios que concurren a Hospital público provincial de Rosario (nivel III, de referencia).
 Período enero - junio 2015
 Fuentes de información: prescripciones y registros de Farmacia, Historias clínicas. Se excluyen pacientes sin Historia Clínica.
 Guías consideradas: Sociedad Argentina Reumatología (SAR) 2013, Sociedad Española Reumatología 2007, American College Rheumatology 2012 y National Institute for Health and Care Excellence 2013.
 Adecuación del uso en relación a GPC según: indicación, tratamientos previos (primera línea, tolerancia, reacciones adversas), tratamiento actual (posología, terapia combinada), parámetros recomendados para definir indicación. También se considera si las indicaciones están aprobadas por ANMAT.
 Se confeccionan planillas propias para volcar y analizar datos.

Resultados
 En el período en estudio, en base a registros de Farmacia, se identificaron 18 pacientes utilizando ADA y 7 con ETN, de ellos sólo 15 y 6 respectivamente tenían Historia Clínica disponible.
 En relación a las GPC consultadas, estos medicamentos están siendo prescriptos en forma adecuada:
 -Indicaciones (100% adecuadas): ADA: artritis reumatoidea (9), espondilitis anquilosante (2), artritis psoriásica (2), espondiloartritis (1) y uveítis con desprendimiento retina (1), esta indicación es la única no aprobada por ANMAT.
 ETN: artritis reumatoidea (5) y poliartritis y sinovitis (1)
 -Tratamientos previos: metotrexato (MTX), fólido y corticoides, y/u otro biológico que generó reacción adversa. Un paciente inicia hace 6 años con Infliximab, ese mismo año pasa a ETN, en 2010 retoma Infliximab y luego por reacción adversa pasa a ADA
 -Tratamiento actual es adecuado. Dosis: ADA: 40 mg / 15 días; ETN: 50 mg / 7 días. Se combina con corticoides, fólido y MTX, excepto en pacientes con intolerancia a MTX. Un paciente con ADA suspende por control PDD positivo
 -Parámetros: si bien se consideran los requeridos para valorar estado del paciente (DAS28), el tratamiento previo define la indicación. DAS (Disease Activity Score) es un número que mide la actividad de la artritis reumatoidea. Se calcula a partir de varias pruebas que incluyen 28 articulaciones, inflamadas y dolorosas, una valoración de cómo se siente por su enfermedad y los resultados del último análisis de sangre.

Gráfico 1: Indicaciones de Adalimumab (n=15 pacientes)

Indicación	Número de pacientes
Artritis reumatoidea	9
Espondiloartritis	1
Uveítis con desprendimiento retina	1
Artritis psoriásica	2
Espondilitis anquilosante	2

Gráfico 2: Indicaciones de Etanercept (n=6 pacientes)

Indicación	Número de pacientes
Poliartritis y Sinovitis	1
Artritis reumatoidea	5

Cardiol Ther (2021) 10:445–464
<https://doi.org/10.1007/s40119-021-00240-8>

Check for updates

REVIEW

Real-world Evidence for Adherence and Persistence with Atorvastatin Therapy

Konstantinos Tsioufis · José María Castellano Vázquez · Georgia Sykara · Franco Mondello Malvestiti · Joris van Vugt

Received: May 26, 2021 / Published online: September 29, 2021
 © The Author(s) 2021

ABSTRACT

Atorvastatin, which has been approved by regulatory agencies for primary- and secondary-prevention patients with dyslipidemia, has historically been the most commonly prescribed statin and is now widely available in generic formulations. Despite widespread statin usage, many patients fail to attain recommended (LDL-C) targets. While several factors impact the successful treatment of dyslipidemia, sub-optimal patient adherence is a major limiting factor to medication effectiveness. In this narrative review we sought to investigate patient adherence and persistence with atorvastatin in a real-world setting and to identify barriers to LDL-C goal attainment and therapy outcomes beyond the realm of clinical trials. Moreover, in light of growing generic usage, we carried out targeted literature searches to investigate the impact of generic atorvastatin availability on patient adherence/persistence, and on lipid and efficacy outcomes, compared with branded formulations. Unsurprisingly, real-world data suggest that patient adherence/persistence to atorvastatin is suboptimal, but few studies have attempted to address factors impacting adherence. Data from studies comparing adherence/persistence in patients prescribed branded or generic atorvastatin are limited and show no

Supplementary Information The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1007/s40119-021-00240-8>.

K. Tsioufis (✉)
 First Cardiology Clinic, Medical School, National and Kapodistrian University of Athens, Hippokraton Hospital, Athens, Greece
 e-mail: ktsioufis@hippokratio.gr

J. M. Castellano Vázquez
 Centro Integral de Enfermedades Cardiovasculares (CIEC), Hospital Universitario HM Monteprincipe,

Criterios STOPP- START

- ▶ **Criterios STOPP (Screening Tool of Older Person's potentially inappropriate Prescriptions):** set de criterios basados en MBE, desarrollados por expertos en farmacoterapia geriátrica de UK.
- ▶ Configurados en base al sistema fisiológico, y que permiten identificar en forma sistemática Prescripciones Potencialmente Inapropiadas (PPI).
- ▶ **PPIM:** prescripción de un determinado medicamento cuando hay una alternativa más segura o efectiva, o duplicidad terapéutica, con el riesgo de consecuencias negativas (como reacciones adversas; interacciones con otro medicamento o con la patología del paciente).
- ▶ **PPIM tienen consecuencias terapéuticas, económicas y humanísticas, ya que pueden prolongar o causar internación, generar gastos médicos innecesarios, y afectar la calidad de vida de los pacientes.**
- ▶ Son aplicados en pacientes mayores a 60 años: tienen mayor riesgo en relación al uso de medicamentos, por cuestiones fisiológicas y por ser generalmente polimedicados.

ATENCIÓN FARMACEÚTICA DE ADULTOS MAYORES. CRITERIOS STOPP-START. UNIDAD DE OPTIMIZACIÓN DE LA FARMACOTERAPIA - ROSARIO - 2018

Se evaluó la farmacoterapia de 50 pacientes, 82% polimedicados, edad promedio 70 años [60-95].

PPIM según Criterios STOPP				
Sección	Código	Descripción	N	Medicamentos
A	A1	Medicamento prescrito sin indicación basada en evidencia clínica	22	IBP, Ezetimibe, Ranelato, Modafinilo, Cirpofloxacina, Montelukast, Corticoide, Trimetazidina
	A2	Medicamento prescrito con duración superior a la indicada	45	BZD (24), IBP (13), Diosmina+Hesperidina, Ergotamina +Dipirona +cafeína.
	A3	Prescripción concomitante de dos fármacos de la misma clase	1	Ac. tolfenámico y Ketorolac
B	B3	Betabloqueantes en combinación con verapamilo o diltiazem	1	Carvedilol y Diltiazem
	B9	Diuréticos de asa para tratamiento de HTA cuando existe incontinencia urinaria	1	Indapamida y Solifenacina
	B12	Antagonistas de la aldosterona junto con otros fármacos que pueden aumentar los niveles de potasio, sin monitorizar el potasio	2	Espironolactona (+Valsartan; + Enalapril)
C	C1	AAS en tratamiento crónico a dosis superiores a 160 mg al día	1	AAS
D	D5	BZD durante período mayor a 4 semanas	25	Clonazepam (15), Alprazolam (6), Diazepam, Lorazepam.
F	F2	IBP para enfermedad ulcero péptica a dosis plenas durante más de 8 semanas	5	Pantoprazol (3), Omeprazol (2)
G	G2	Corticosteroides sistémicos en lugar de inhalados para tratamiento de mantenimiento de EPOC moderada-grave	1	Deflazacort
H	H2	AINE con HTA grave o con insuficiencia cardíaca grave	1	Indometacina
	H4	Corticosteroides a largo plazo (> 3 meses) como monoterapia para la artritis reumatoide	1	Meprednisona
	H8	AINE con corticosteroides sin IBP a dosis profiláctica	2	Dexametasona - Ibuprofeno
J	J1	Sulfonilureas de larga duración de acción en pacientes con DBT tipo II	3	Glibenclamida, Glimepirida, Glizacida
K	K1	Fármacos que aumentan riesgo de caída en personas: BZD.	27	Clonazepam (16), Alprazolam (7), Diazepam, Lorazepam
	K4	Fármacos que aumentan riesgo de caída en personas: Hipnóticos-Z	1	Zolpidem
L	L2	Uso de opiodes pautados sin asociar laxantes	6	Tramadol
PPIM según Criterios START				
Sección	Código	Descripción	N	Medicamentos (sugeridos en OOF)
A	A3	Antiagregantes plaquetarios con antecedentes documentados de enfermedad vascular coronaria, cerebral o periférica.	2	AAS
E	E2	Bifosfonatos y vitamina D y calcio en pacientes que reciben corticosteroides orales a largo plazo.	1	Vitamina D y calcio
	E5	Suplementos de vitamina D en pacientes mayores que tienen osteopenia.	2	Vitamina D
H	H1	Opiodes potentes en el dolor moderado o severo cuando otros medicamentos de baja potencia no son apropiados para gravedad del dolor.	3	Tramadol
	H2	Laxantes en pacientes que reciben opiodes de forma regular	6	Laxante
I	I1	Vacuna trivalente anual contra gripe estacional	16	Vacuna antigripal
	I2	Vacuna antineumocócica cada 5 años.	20	Vacuna antineumocócica

Ref.: AAS: Aspirina; AINE: Antiinflamatorio No Esteroide; BZD: benzodiazepinas; DBT: Diabetes; EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica; HTA: Hipertensión arterial; IBP: Inhibidor Bomba de Protones

Estudios de efecto del uso

- ▶ Permiten establecer hipótesis y en algunos casos relación causal.
- ▶ Identifican o establecen:
 - efectos latentes o ante uso crónico
 - efectividad
 - modificadores de la eficacia
 - comparaciones con terapias alternativas
- ▶ **Descriptivos**
- ▶ **Analíticos**
- ▶ **Experimentales**

Estudios descriptivos

Reporte de casos:

- ▶ Reportes sencillos y simples de eventos observados en un paciente.
- ▶ Permite generar hipótesis.
- ▶ Forma más débil de evidencia para causalidad.
- ▶ Sirven como alerta de un problema potencial.

Ej 1: **Embolia pulmonar en mujer de 40 años expuesta a ACO.**

Ej 2: **Rabdomiolisis con estatinas en VIH**

Causalidad por reporte de caso

- ▶ **FVG**
- ▶ Criterios:
 - Secuencia temporal.
 - Consistencia de la asociación.
 - Coherencia o plausibilidad biológica.
 - Presencia de otros factores.
 - Retiro y readministración del medicamento.
- ▶ Bradford-Hill, Karch-Lasagna, Naranjo.

Serie de casos:

- ▶ Grupo de reporte de casos, comparados para determinar similitud para identificar un síndrome.
- ▶ Permiten examinar más profundamente el problema, pero proveen poca evidencia de porcentaje de incidencia o extensión del mismo.

Ej. 1: talidomida: mismo tipo de malformaciones se observaron en personas expuestas.

McBride WG. Thalidomide and congenital abnormalities. Lancet 1961; 4: 1358.

Lenz W. Thalidomide and congenital abnormalities. Lancet 1962; 1: 45

THALIDOMIDE AND CONGENITAL ABNORMALITIES

SIR,—Congenital abnormalities are present in approximately 1.5% of babies. In recent months I have observed that the incidence of multiple severe abnormalities in babies delivered of women who were given the drug thalidomide ('Distaval') during pregnancy, as an anti-emetic or as a sedative, to be almost 20%.

These abnormalities are present in structures developed from mesenchyme—i.e., the bones and musculature of the gut. Bony development seems to be affected in a very striking manner, resulting in polydactyly, syndactyly, and failure of development of long bones (abnormally short femora and radii).

Have any of your readers seen similar abnormalities in babies delivered of women who have taken this drug during pregnancy?

Hurstville, New South Wales.

W. G. McBRIDE.

Ej. 2: adenocarcinoma vaginal en jóvenes expuestas en el útero materno a dietilestilbestrol.

Descriptivos - estudios ecológicos (secular trend analysis)

Las unidades de observación son poblaciones o grupos de individuos en un área geográfica determinada.

- ▶ La asociación entre variables observada a nivel poblacional no puede extrapolarse a nivel individual
- ▶ El efecto o el factor de riesgo es medido al menos dos veces, antes o después que la droga es introducida al mercado o antes y después que es retirada del mercado.

Ej: Pearce et al. en Nueva Zelanda encuentran que la mortalidad debida a asma se incrementó significativamente con la introducción del fenoterol en 1970 y disminuyó sorpresivamente con el retiro del fenoterol del mercado en 1990.

Ej2: ventas de ACO y muertes (estadísticas vitales) por tromboembolismo en mujeres en edad fértil

Encuestas transversales o prevalencia:

- ▶ Datos de exposición y efecto obtenidos al mismo tiempo.
- ▶ No se recomiendan para efectos de corta duración.
- ▶ Usados generalmente para evaluar patrones de prescripción de drogas (ventas, DDD, número pacientes), práctica actual y generar hipótesis.
- ▶ Contribuyen a la relación causal entre exposición a droga y resultado, generan estudios analíticos.

Ej.: EEUU: cinco ciclos- cortes de 2 años: (2005-2014) encuestas transversales uso de medicamentos y depresión como efecto adverso potencial. Adultos mayores de 18 años (n=26.192)

Qato D, Ozenberg K, Olsson M. Prevalence of Prescription Medications With Depression as a Potential Adverse Effect Among Adults in the United States. JAMA. 2018;319(22):2289-2298

Analíticos - Casos y controles

- ▶ Efecto → Causa
- ▶ Simples, controvertidos.
- ▶ Costo - efectivos.
- ▶ Útiles para determinar RAM de muy baja incidencia o largo periodo de latencia.

Ej 1: Jóvenes con adenocarcinoma: 8 casos vs 32 controles.
Herbst AL, Ulfelder H, Poskanzer DC. Adenocarcinoma of the vagina. Association of maternal stilbestrol therapy with tumor appearance in young women. N Engl J Med 1971; 284: 878-81

Ej 2: ACO combinados y riesgo de tromboembolismo venoso.
Vinogradova Y, Copland C, Hippisley-Cox J. Use of combined oral contraceptives and risk of venous thromboembolism: nested case controls studies using the Qresearch and CPRD databases. BMJ. 2015;350:h2135

Type of contraceptive	CPRD	
	No of cases/controls	Adjusted odds ratio (95% CI)*
Total No	5062/19 638	–
No use in previous year (reference)	–	1.00
Current use		
Norethisterone	96/245	2.30 (1.78 to 2.99)
Levonorgestrel	521/1451	2.23 (1.97 to 2.52)
Norgestimate	122/370	1.96 (1.56 to 2.46)
Desogestrel	165/228	4.43 (3.54 to 5.55)
Gestodene	78/149	3.14 (2.32 to 4.24)
Drospirenone	139/200	4.36 (3.39 to 5.60)
Cyproterone	130/192	4.13 (3.22 to 5.31)
Different doses of oestrogen		
Norethisterone 20 µg	44/94	2.94 (2.00 to 4.34)
Norethisterone 30/40/50 µg	52/151	1.93 (1.36 to 2.72)
Desogestrel 20 µg	57/88	4.43 (3.08 to 6.37)
Desogestrel 30/40 µg	108/140	4.42 (3.34 to 5.85)
Gestodene 20 µg	17/22	4.70 (2.41 to 9.14)
Gestodene 30/40 µg	61/127	2.86 (2.05 to 4.00)

*Adjusted for body mass index, smoking status, alcohol consumption, ethnic group, chronic and

Analíticos - Cohortes:

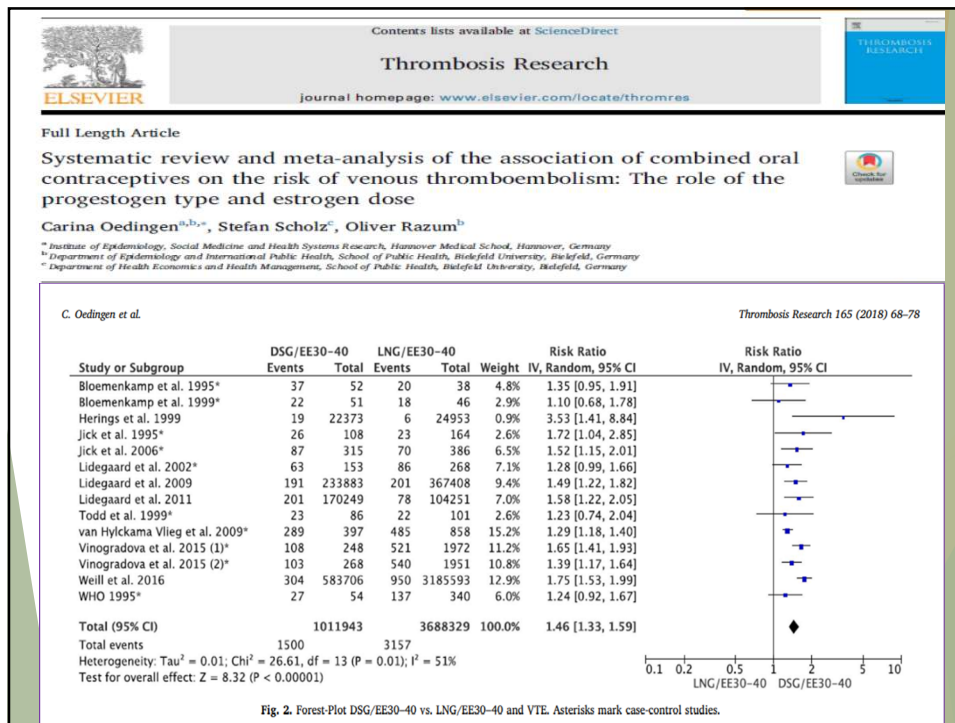
- ▶ Causa → efecto.
- ▶ Prospectivos o histórico prospectivos.
- ▶ Puede examinar múltiples resultados, enfermedades y RAMs (pero no raros).

Ej: ACO y tromboembolismo venoso

Ej2: Sospecha RAM hemorragia gastrointestinal por Ketorolac. Ketorolac vs opioides. Estudio en 35 hospitales de EEUU, cerca de 10.000 pacientes en cada grupo. Ketorolac asociado a aumento de riesgo de hemorragia, especialmente en ancianos, a altas dosis y en tto mayor a 5 días. Opioides: depresión respiratoria.

Ej3: Bidell & Lodise. Fluoroquinolone-Associated Tendinopathy. Pharmacotherapy 2016;36(6):679-693.

Cohort study (1995–1996) ²	General practice	97 tendinitis or tendon rupture cases over	Rx duration + 1 mo; mean onset 9 days	Tendinitis	OFX RR ^a 4.9 (95% CI 1.57–15.06), no association with NOR or CIP ^b
Cohort study (4/1996–12/2009) ⁴²	Hospital database inpatients and	17,147 FQ users, 38,517 cephalosporin users	Rx duration + 30 days	Tendon disorders	OFX RR 80.24 (95% CI 9.46–680.47), LVX RR 5.20 (95% CI 1.74–15.51), CIP and NOR no cases



Estudios experimentales

Ensayos clínicos controlados (ECC):

- ▶ Tipo específico de cohorte prospectivo, controlados.
- ▶ Buscan:
 - Determinar nuevas indicaciones o nuevas condiciones de uso.
 - Evaluar tratamientos de enfermedades establecidas.
 - Determinar efectividad en prevención, efectos protectores (ensayos profilácticos),
 - Proveer datos de costos.
 - Comparar seguridad de distintas alternativas.

Ej. 1: STK: estudio GUSTO : 40.000 pacientes con IAM, con 4 diferentes protocolos trombolíticos.

Gore y col. Stroke after trombolysis. GUSTO trial. *Circulation*. 1995 92:2811-8.

Ej. 2: Estatinas como prevención primaria de EASCV en adultos mayores (Savarese y col. 2013)

Metaanálisis, basado en 8 ECC (n = 24.674; ≥65 años de edad), encontró que el tratamiento es efectivo en reducir riesgo de infarto de miocardio (RR: 0,60; 95% [CI]: 0,43 a 0,85) y paro cardíaco (RR: 0,76; 95% CI: 0,63 - 0,93)...

Aplicaciones de los estudios farmacoepidemiológicos

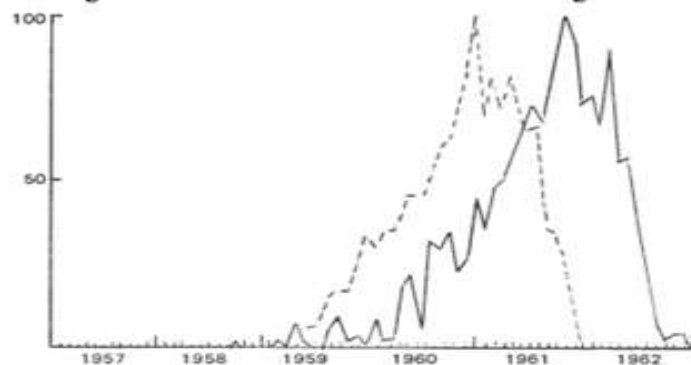
Descripción de patrones de uso:

- ▶ Estimar prevalencia e incidencia en el uso de fármacos.
- ▶ Describir extensión del uso en zonas o tiempos, útiles para evaluar tendencias.
- ▶ Determinar uso, sobreuso o subuso.
- ▶ Comparar patrones observados con recomendaciones o guías.
- ▶ Aplicar en indicadores de calidad de uso: listas “top ten”, STOPP-START.

Estimación del riesgo:

- ▶ Estudios de casos y controles, cohortes y ECC.
- ▶ Miden beneficios y los riesgos del uso de determinados medicamentos.
- ▶ Pueden ser usados para identificar situaciones de riesgo.

The frequency of the epidemiologically occurring malformations in Germany followed the absolute sales of Thalidomide with a time-lag of a little less than one year (see the figure below). Eight to nine months after the withdrawal of Thalidomide from the market the wave of typical malformations disappeared as suddenly as they had appeared, after the same time-lag as followed the introduction of the drug.



Graph showing the relation between the malformations of the thalidomide type and the sales of thalidomide (figures for Germany excluding Hamburg).

--- Thalidomide sales (January 1961 = 100)
— 845 abnormalities of the thalidomide type (October 1961 = 100)

Sjostrom H, Nilsson R. Thalidomide and the Power of the Drug Companies. Ed Penguin. 1992 (pág 156)

Evaluar resultado de intervenciones:

- ▶ Evaluar impacto de políticas, medidas regulatorias o educativas en los patrones de uso.
- ▶ Incluir los medicamentos alternativos.
- ▶ Considerar el impacto en los costos del sistema de salud.
- ▶ Determinar el efecto de la promoción de la industria y de la educación a la sociedad.

Auditorías:

- ▶ Estudios enfocados en problemas.
- ▶ Analizan cómo se maneja el problema.
- ▶ Considerar otros tratamientos alternativos y tradiciones.

Ej: **sobreuso de antiulcerosos en hospital**

- 1°. Análisis de indicaciones: prevención de úlcera gástrica por prescripción de corticoides y antiinflamatorios.
- 2°. Reformulación de protocolos de uso.
- 3°. Análisis de resultados luego de aplicada la medida.

Formulación de políticas

Uso de información para definir políticas de salud:

- ▶ Intervenciones educativas.
- ▶ Restricciones en la comercialización de un medicamento.
- ▶ Retiro del mercado o modificación de presentaciones comerciales.
- ▶ Inclusión de medicamentos en GFT o GPC.
- ▶ Diseño de protocolos y criterios de uso.

Basados en evidencia científica.



Uso en la toma de decisiones: desde definición de políticas de medicamentos hasta asesoramiento a pacientes y definición de un tratamiento particular.