

Imagine the possibilities

POSTMIDYEAR

A

S

H

P

14 FEBRUARY
2024

Organiza:



Con la colaboración de:





Paciente crónico, atención domiciliaria, dolor, pediatría

Organiza:



Hilario Martínez Barros

Hospital Universitario Ramón y Cajal

Con la colaboración de:



Índice

- Manejo del dolor. Opioides
- Obesidad
- Digestivo
- Nefrología
- Pediatría

FENTANILO >

Cómo Estados Unidos se enganchó al fentanilo

La droga, responsable del récord de muertes por sobredosis en el país, penetró a mediados de la década pasada y explotó con la pandemia. “Los camellos no saben cómo usarlo para no matar a sus clientes”, dice Sam Quinones, gran cronista de la crisis de los opiáceos



El dolor es un fenómeno complejo

- Influenciado por diversos factores
- Temporalidad
- 1ª causa atención sanitaria en EEUU
- Disparidades raciales
- Primeros pasos
 - Objetivos
 - Alternativas
 - Farmacológicas
 - No farmacológicas





Dolor agudo: opioides no han mostrado superioridad en

Musculoesquelético, dental, postoperatorio, cálculos renales

Lesiones musculoesqueléticas, dolor de cuello y espalda y cirugías menores	Migraña	Cálculos renales
AINEs tópicos u orales Parches de lidocaína Capsaicina Relajantes musculares Hielo, calor, elevación	AINEs Derivados del ergot Triptanes	AINEs



En el dolor crónico, el uso de opioides asocia un mayor riesgo

Intervenciones no farmacológicas	Osteoartritis, dolor de cuello y lumbares	Dolor neuropático, fibromialgia
Ejercicio Pérdida de peso Acupuntura Yoga Actividad física	AINEs orales y tópicos Duloxetina Parches de lidocaína	Duloxetina Antidepresivos tricíclicos Gabapentinoides

Los opioides son indispensables en ciertas condiciones

Agudo

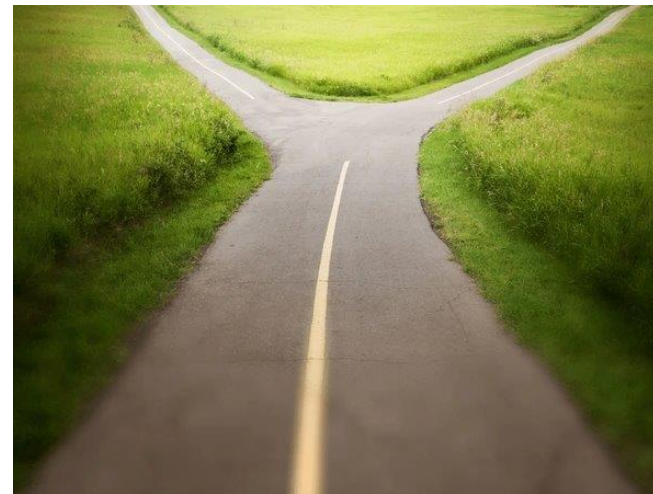
A tener en cuenta...

- Beneficio > riesgo
- Optimizar intervenciones previas
- Comorbilidades
- Dosis y duración
- A demanda

Subagudo o crónico

A tener en cuenta...

- Metodología para evaluar resultados
- Objetivos
- Dolor subagudo: momento crítico



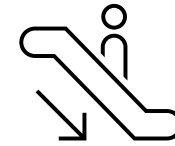
Opioid stewardship

Prescripción

- Formulaciones de liberación inmediata
 - Excepciones: gravedad, CI, tolerancia
- Inicio 5-10 mg equivalentes de morfina/dosis (20-30 mg/día)
- ¿Beneficio \geq 50 mg/día?

Reducción de dosis

- Beneficio
- Solicitud del paciente
- Duración del tratamiento
- Cambio comorbilidades o tto
- PRM
- Uso incorrecto



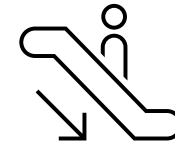
La guía de 2022 contrasta en varios puntos con la previa

2016

- Dirigida a atención primaria
- Centrada en dolor crónico
- Recomendaciones uniformes
- Orientaciones de dosis
- Reducción de dosis si no mejoría >50 mg equivalentes de morfina

2022

- Todos los niveles
- Incluye dolor agudo y subagudo
- Diferencia inicio vs continuaciones
- Rechaza establecer orientaciones
- Desaconseja el descenso forzado
- Énfasis en manejo individualizado



¿Asociación entre reducción de dosis de opioides y riesgo de sobredosis?

- Estudio retrospectivo de 113.618 pacientes entre 2008 y 2019
- Tto crónico 50 EM/día durante al menos 12 meses + 2 meses de sgto
- *Tapering*: Reducción $\geq 15\%$ durante 60 días
- Resultados
 - Sobredosis: 6,3 vs 4,9 eventos por 100 personas-año, RR ajustado 1,28 (IC95% 1,15-1,43)
 - Crisis de salud mental: 7,4 vs 4,3 eventos por 100 personas-año, RR ajustado 1,74 (IC95% 1,50-2,01)
- Limitaciones

Consideraciones clave en la reducción de dosis

- Consejo al paciente
- Manejo del dolor
- Desescalada individualizada
 - $\leq 10\%$ semanal si curso corto
 - Puede llevar meses o años
- Síndrome de abstinencia
 - Agonistas alfa-2
- Complicaciones de la desescalada
 - Con o sin trastorno de uso de opioides



Cambio en los cuidados hacia una estrategia de reducción de daños

- Tradicionalmente:
 - Políticas punitivas
 - Cierta desprecio
- ↓
- Estrategia de reducción de daños
 - Respeto hacia sus derechos

- Aceptación
- Complejidad
- Seguridad
- Bienestar

EXAMPLES OF HARM REDUCTION IN OTHER AREAS



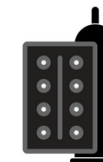
SUN
SCREEN



SEAT
BELTS



SPEED
LIMITS



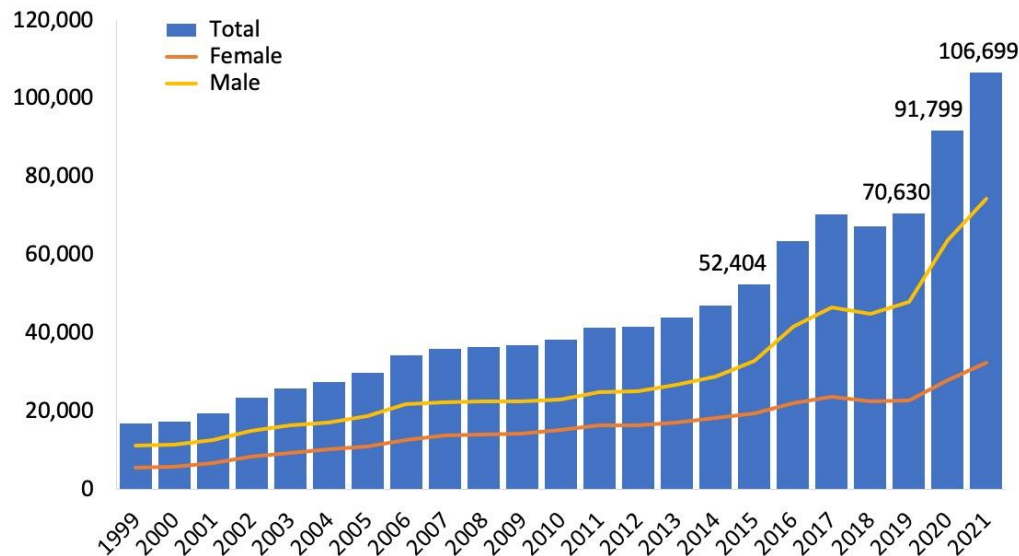
BIRTH
CONTROL



CIGARETTE
FILTERS

Es necesario aplicar estrategias que reduzcan el impacto negativo del abuso de drogas

Figure 1. National Drug-Involved Overdose Deaths*, Number Among All Ages, by Gender, 1999-2021



*Includes deaths with underlying causes of unintentional drug poisoning (X40–X44), suicide drug poisoning (X60–X64), homicide drug poisoning (X85), or drug poisoning of undetermined intent (Y10–Y14), as coded in the International Classification of Diseases, 10th Revision. Source: Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics. Multiple Cause of Death 1999-2021 on CDC WONDER Online Database, released 1/2023.

1. Reversión de la sobredosis
2. Análisis de drogas ilícitas
3. Servicios de intercambio de agujas
4. Sitios de consumo seguro
5. Suministro seguro
6. Despenalización

A Story in 3 Parts

1) New England Journal of Medicine:

HIV Infection Linked to Injection Use of Oxycodone in Indiana (2014-2015)

2) The New York Times:

Needle Exchange is Allowed After HIV Outbreak in an Indiana County (2015)

3) National Public Radio:

Indiana Needle Exchange That Helped Contain HIV Outbreak to Be Shut Down (2021)

10. Peters PJ, et al. *N Engl J Med*. 2016;375(3): 229-39.
 11. Schwarz A, et al. *The New York Times*.
 12. Legan M. *National Public Radio*.

Safe Consumption Sites (AKA Overdose Prevention Centers)



Image by Guy Felicella

New York City Overdose Prevention Centers (OnPoint)

Year One: 11/30/21-11/29/22

2,147 Participants
 48,284 OPC Utilizations
 633 Overdose Interventions

0 Deaths

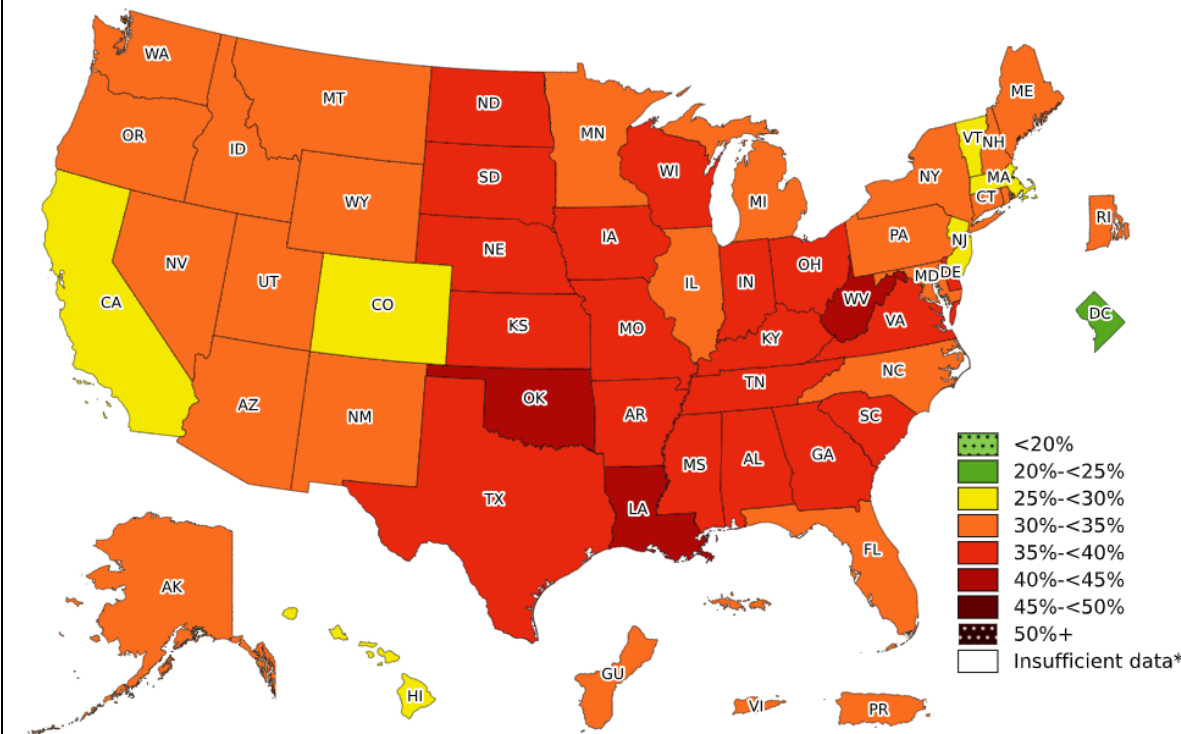
13. Harocopos A, et al. *JAMA Netw Open*. 2022;5(7): e2222149.
 14. OnPoint NYC
 15. Levengood T, et al. *Am J Prev Med*. 2021;61(5): 738-749.

Índice

- Manejo del dolor. Opioides
- **Obesidad**
- Digestivo
- Nefrología
- Pediatría

La obesidad es un prevalente problema de salud en EEUU y, aunque en menor medida, en nuestro país

Prevalence[†] of Obesity Based on Self-Reported Weight and Height Among U.S. Adults by State and Territory, BRFSS, 2022



Source: [Behavioral Risk Factor Surveillance System](#)

EEUU: 41,9%

España: 16,5% de hombres y 15,5% de mujeres

La obesidad se relaciona a otras patologías

Cardiovascular, reflujo gastroesofágico, diabetes, enfermedad renal crónica, malignidad...



Objetivos

- Reducción de peso
- Cambios de estilo de vida

- **Reducir complicaciones**
- **Mejorar la calidad de vida**

Fármacos autorizados por la FDA

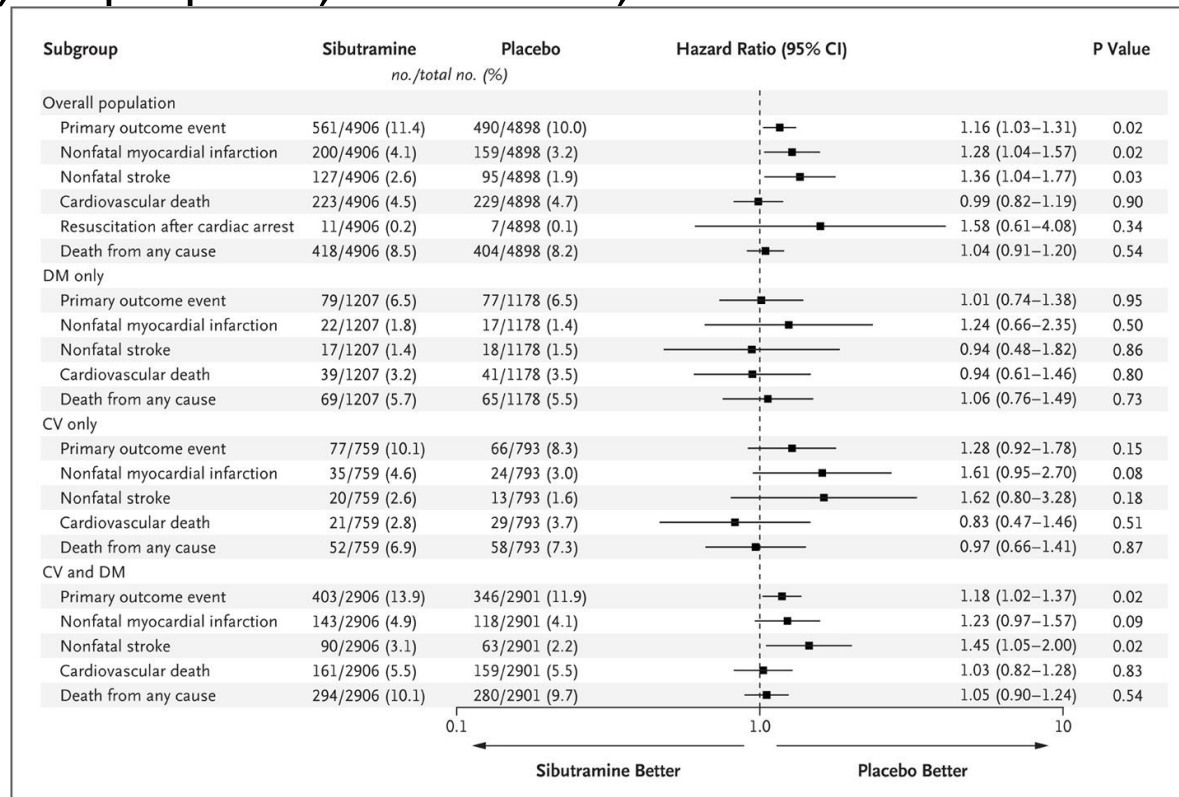


Otros fármacos inicialmente autorizados han sido retirados por motivos de seguridad

- Anfepramona, clobenzorex, dexfenfluramina, fenbutrazato, fendimetrazina, fenfluramina, fenmetrazina, fenproporex, **fentermina**, ...
- Sibutramina
- Rimonabant

Eventos cardiovasculares

Ideación suicida



James WP, et al. Effect of sibutramine on cardiovascular outcomes in overweight and obese subjects. *N Engl J Med.* 2010 Sep 2;363(10):905-17. doi: 10.1056/NEJMoa1003114

Semaglutida y tirzepatida en el manejo de la obesidad, ensayos STEP-1 y SURMOUNT-1

STEP-1

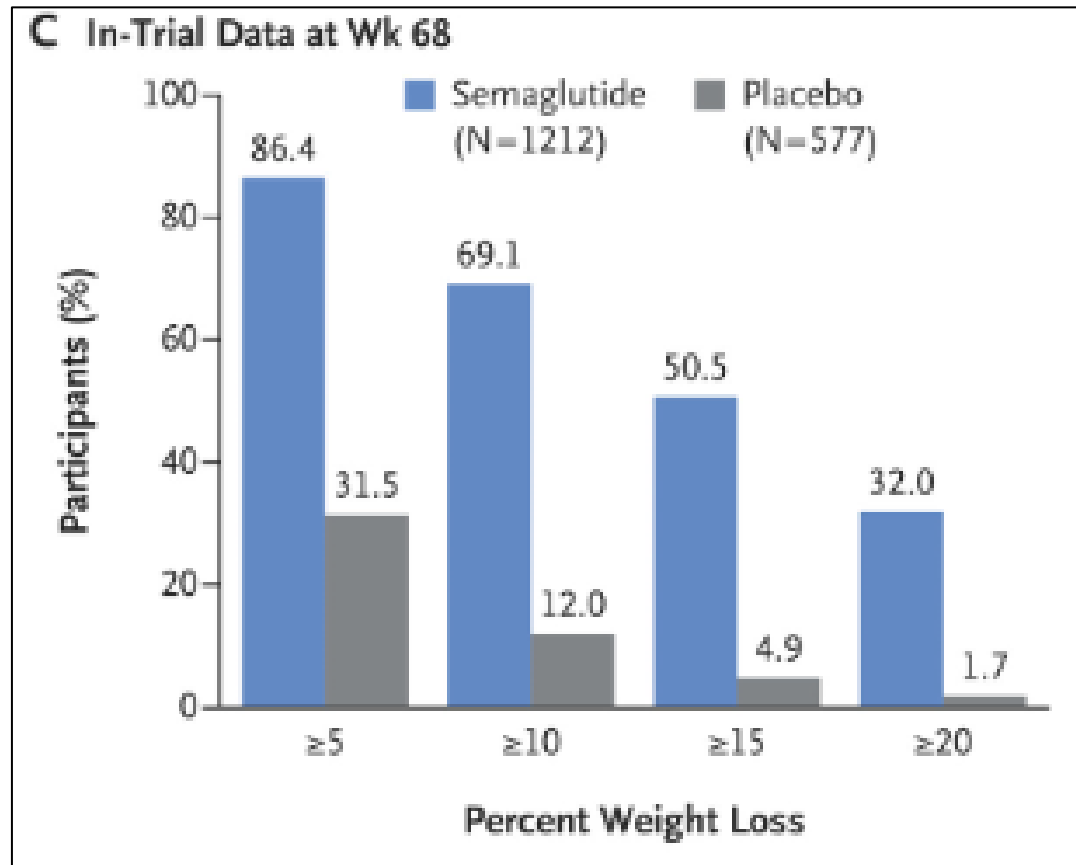
- ECA **2:1**, controlado con placebo, doble ciego
- IMC \geq 30 o \geq 27 y al menos 1 comorbilidad. Se excluyen diabéticos
- Semaglutida sc 2,4 mg semanal **68 semanas**
- Covariable principal: % cambio en peso corporal e individuos con pérdida \geq 5%

SURMOUNT-1

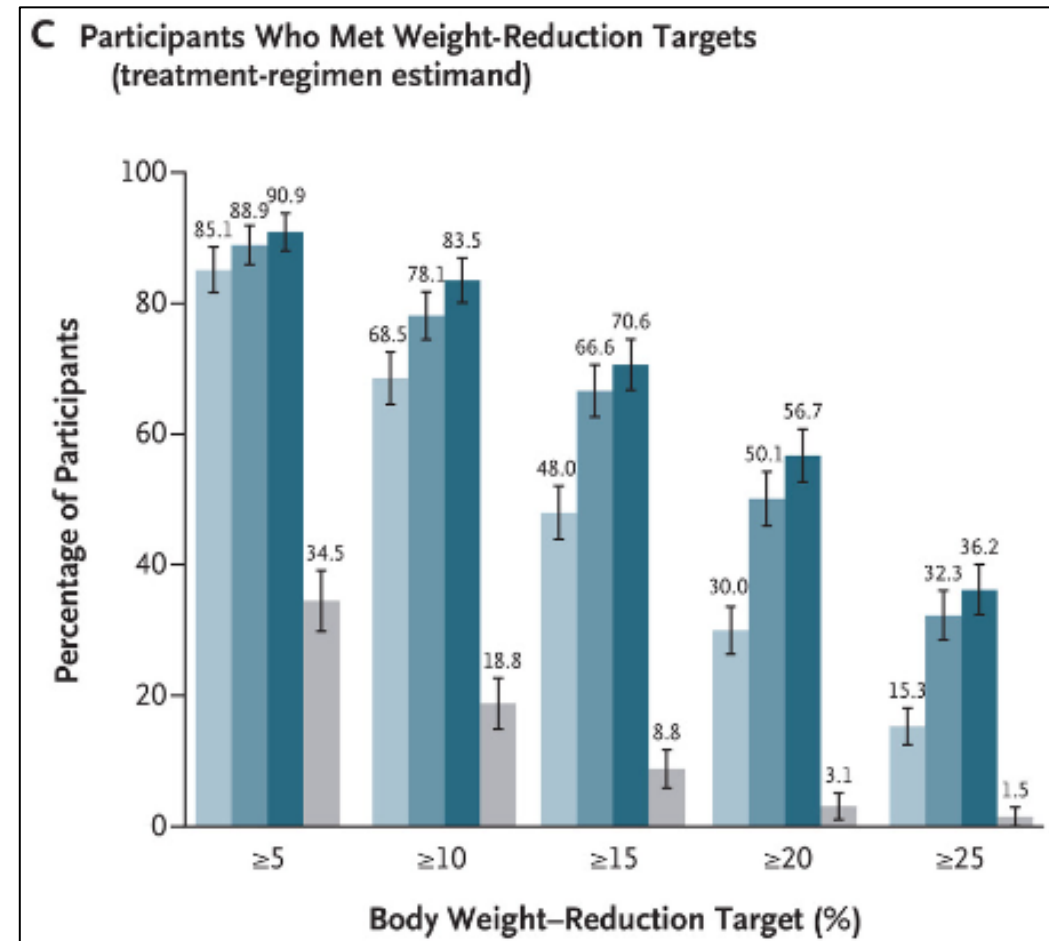
- ECA **1:1:1:1**, controlado con placebo, doble ciego
- IMC \geq 30 o \geq 27 y al menos 1 comorbilidad. Se excluyen diabéticos
- Tirzepatida sc 5, 10 o 15 mg semanal **72 sem**
- Covariable principal: % cambio en peso corporal y pérdida \geq 5% con **10 mg, 15 mg o ambos**

Semaglutida y tirzepatida en el manejo de la obesidad, ensayos STEP-1 y SURMOUNT-1

STEP-1



SURMOUNT-1



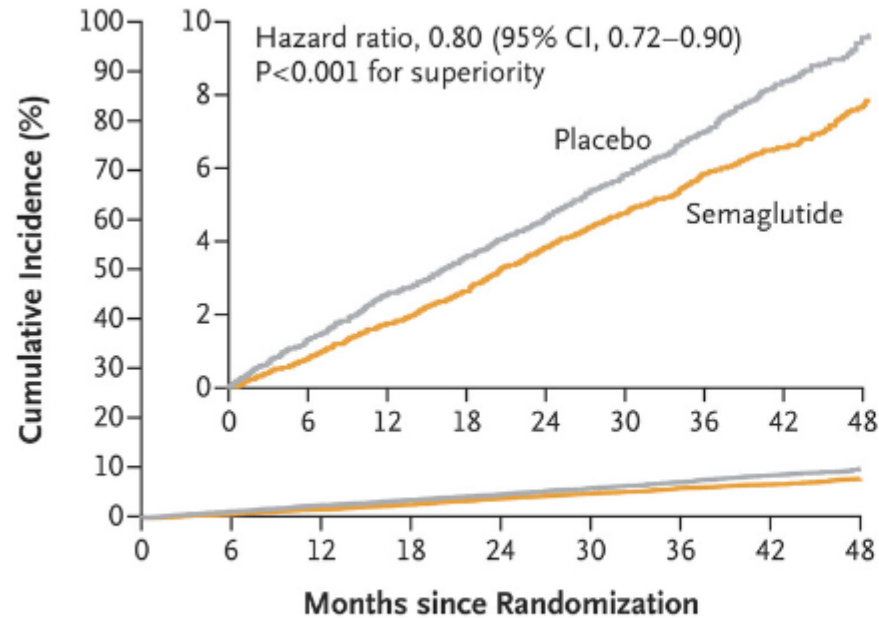
A pesar de la mejoría en peso y parámetros BQ ¿impacto en morbimortalidad CV, salud mental?

Ensayo SELECT

- ECA 1:1, controlado con pbo, doble ciego
- Pacientes ≥ 45 años, $IMC \geq 27$, enfermedad cardiovascular (IAM, ictus, enf arterial periférica); no diabetes
- Semaglutida sc 2,4 mg semanal
- Variable principal compuesta de tiempo hasta muerte CV, IAM o ictus

Semaglutida, impacto positivo en morbimortalidad cardiovascular

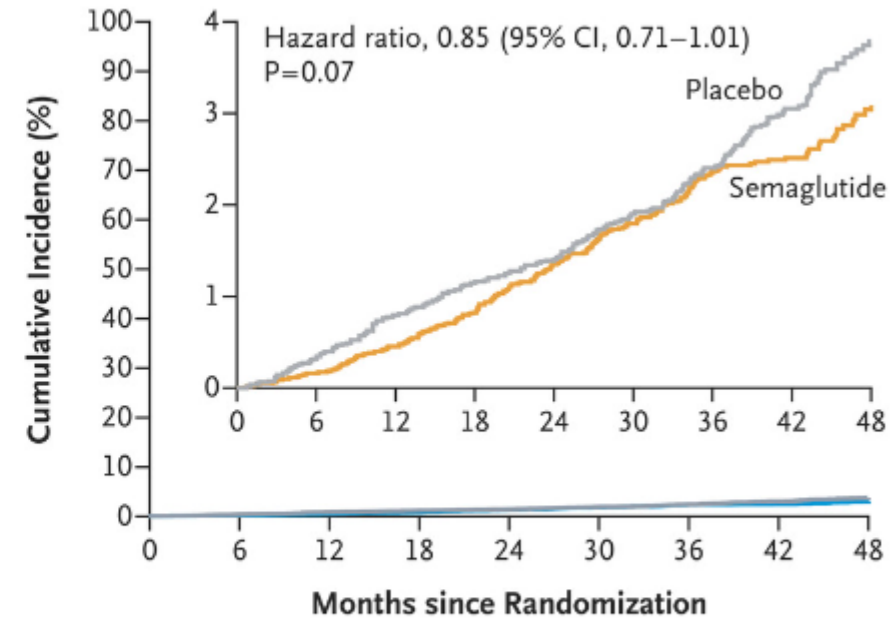
A Primary Cardiovascular Composite End Point



No. at Risk

Placebo	8801	8652	8487	8326	8164	7101	5660	4015	1672
Semaglutide	8803	8695	8561	8427	8254	7229	5777	4126	1734

B Death from Cardiovascular Causes



No. at Risk

Placebo	8801	8733	8634	8528	8430	7395	5938	4250	1793
Semaglutide	8803	8748	8673	8584	8465	7452	5988	4315	1832

Sopesando los riesgos y beneficios de tratar la obesidad

- Seguridad
 - Agonistas GLP-1
 - Ideación suicida
 - Problemas gastrointestinales
- Efectos a largo plazo
 - Recuperación de peso
- Reevaluar la eficacia
- Población mayor
 - Infrarrepresentada
 - Fragilidad, obesidad sarcopénica

Índice

- Manejo del dolor. Opioides
- Obesidad
- **Digestivo**
- Nefrología
- Pediatría

Terapia dual en el tratamiento de la EI

Tipo		Diana	Fármaco
Vías de señalización celular	Dependientes de JAK	JAK1	Tofacitinib (JAK1/3) Filgotinib Upadacitinib
		IL-23	Ustekinumab (IL-12/23) Risankizumab Mirikizumab Guselkumab
	Independientes de JAK	TNF-alfa	Infliximab Adalimumab Golimumab Certolizumab
Tráfico leucocitario		Integrina alfa4	Natalizumab
		Integrina alfa4beta7	Vedolizumab
		S1P1/S1P5	Ozanimod

Tipo		Diana	Fármaco
Vías de señalización celular	Dependientes de JAK	JAK1	Tofacitinib (JAK1/3) Filgotinib Upadacitinib
		IL-23	Ustekinumab (IL-12/23) Risankizumab Mirikizumab Guselkumab
	Independientes de JAK	TNF-alfa	Infliximab Adalimumab Golimumab Certolizumab
Tráfico leucocitario		Integrina alfa4	Natalizumab
		Integrina alfa4beta7	Vedolizumab
		S1P1/S1P5	Ozanimod

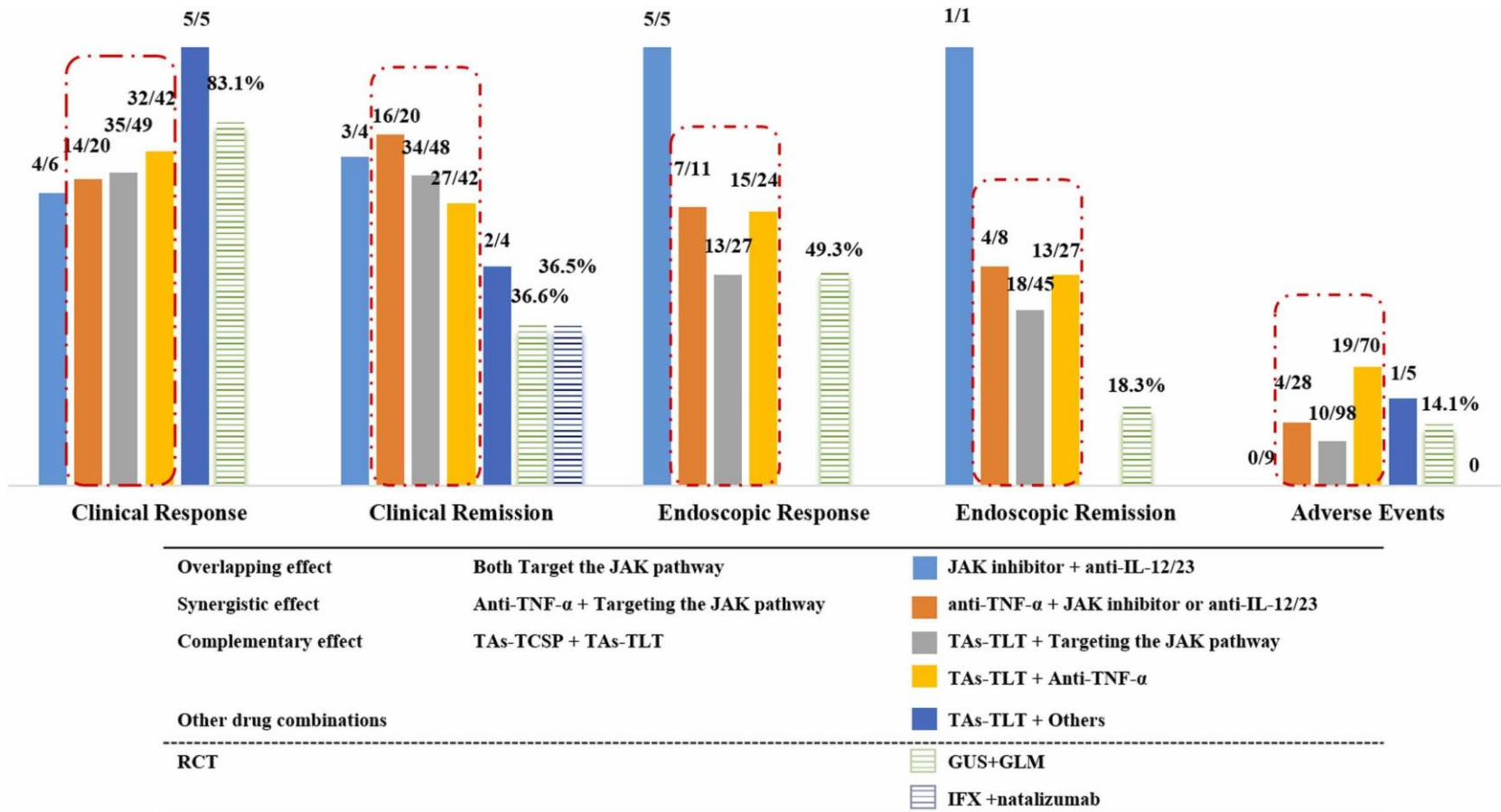
- Efectos sinérgicos
 - Vía JAK
- Efectos solapantes
 - Dependientes e independientes de JAK
- Efectos complementarios
 - Señalización celular + tráfico leucocitario

Escasas evidencia procedente de ECA

- ECA 1:1 controlado con placebo, doble ciego
- Crohn en tratamiento con infliximab (al menos 8 s), no en remisión
- Adición de natalizumab
- Objetivo principal de seguridad
- Sólo planeados 60 pacientes
- ECA 1:1:1 controlado con monoterapia, doble ciego
- Pacientes con colitis ulcerosa
- Intervención: guselkumab + golimumab
- Objetivo: Respuesta clínica semana 12
- No se alcanzó la superioridad frente a ambos (sí frente a golimumab en monoterapia)
- Más discontinuaciones por RAM en la combinación

Evidencia limitada

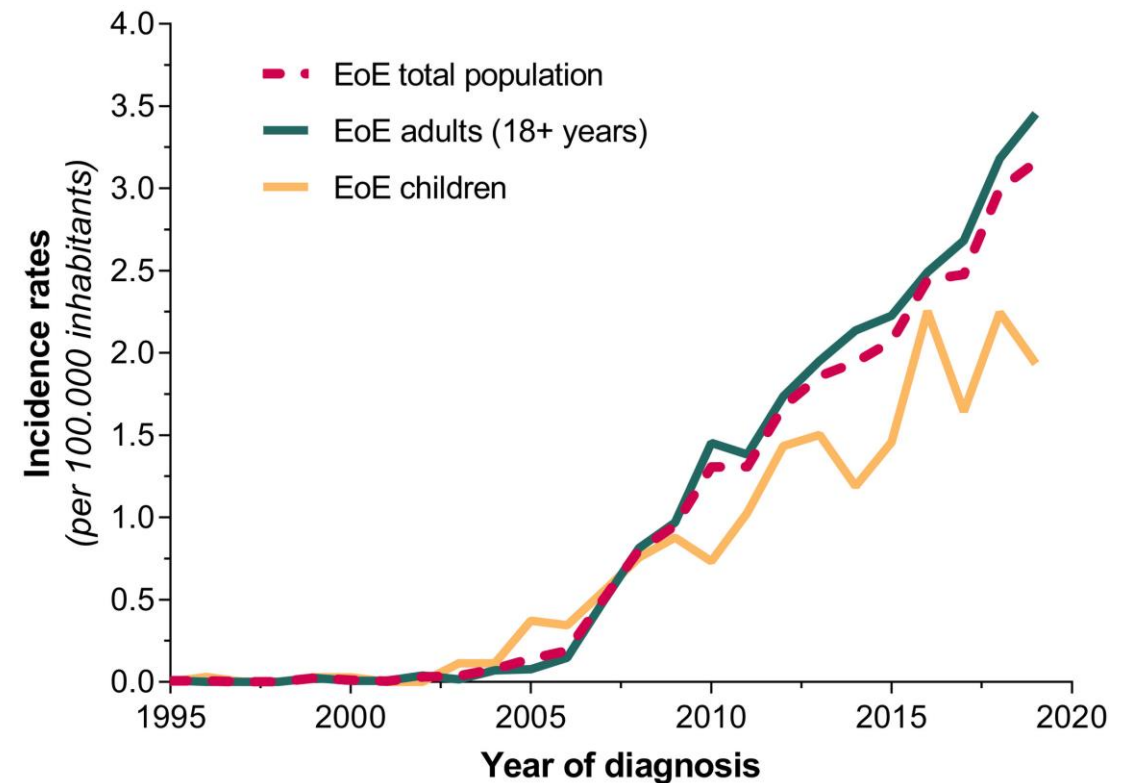
Podría considerarse en enfermedad refractaria y/u otras enf autoinmunes concomitantes



Esofagitis eosinofílica

- Identidad diferencia del reflujo gastroesofágico
- Impacto en la calidad de vida de los pacientes
 - ¿Impacto en esperanza de vida?
 - Perforación esofágica

¿Incidencia?



Tratamiento

- Inhibidores de la bomba de protones
- Dietas elementales o de eliminación
- Corticoides tópicos y sistémicos
- Dupilumab
 - Dos ECA controlados con placebo (A y B)
 - Remisión histológica y mejoría sintomatológica de la disfagia (DSQ)
 - 87,9% enfermedad T2, 63% refractarios a esteroides, 69,2% en tratamiento con IBP

	Placebo	Dupi semanal	Dupi c/2 s
Remisión histológica	6,3%	58,8%*	60,5%
Puntuación DSQ	-13,86	-23,78*	-14,37
Pico contaje eosinófilos	8,38%	-80,24%*	-70,84
Puntuación endoscópica	-0,6	-4,5*	-4,6
Sin síntomas de disfagia	15,2%	36,3%*	30,9%
Mejoría de los síntomas	63,3%	81,3%*	71,6%

*Estadísticamente significativo

Índice

- Manejo del dolor. Opioides
- Obesidad
- Digestivo
- **Nefrología**
- Pediatría

Enfermedad renal crónica: un enfoque holístico

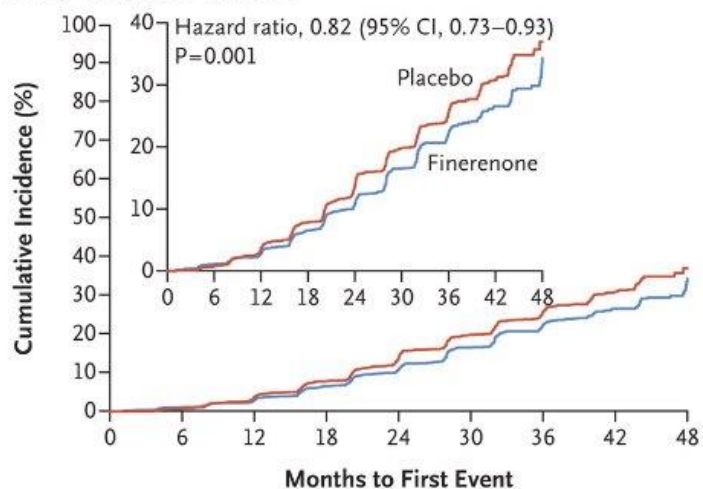
- ERC e hipertensión arterial
 - Objetivo <120 mmHg
 - 1ªl: IECA/ARA-II
 - *Aldosterone Breakthrough Phenomenon*
- ISGLT2
 - Opción terapéutica independientemente de DM2
 - Dapagliflozina (DAPA-CKD), empagliflozina (EMPA-KIDNEY), canagliflozina* (CREDESCENCE), sotagliflozina* (SCORED)
- ERC y diabetes
 - IECA/ARA-II, iSGLT-2
 - Finerenona
 - ECA FIDELIO y FIGARO
 - Indicado en ERC con albuminuria y DM2

Enfermedad renal crónica: un enfoque holístico

• FIDELIO

- FIII, aleatorizado 1:1, controlado con pbo
- ERC y DM2 en tto con IECA/ARA-II
- Variable principal compuesta de t hasta IR grave, reducción TFG $\geq 40\%$ o muerte renal

A Primary Composite Outcome



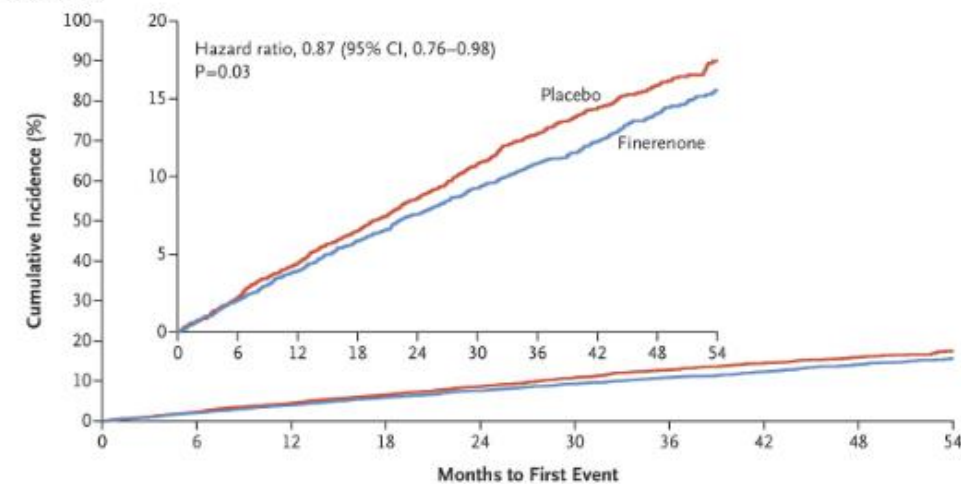
No. at Risk

Placebo	2841	2724	2586	2379	1758	1248	792	453	82
Finerenone	2833	2705	2607	2397	1808	1274	787	441	83

• FIGARO

- FIII, aleatorizado 1:1, controlado con pbo
- ERC y DM2 en tto con IECA/ARA-II
- Variable compuesta t hasta muerte CV, IM no mortal, ictus no mortal u hospitalización por IC

A Primary Composite Outcome



No. at Risk

Placebo	3666	3577	3479	3389	3267	2730	2125	1657	1076	585
Finerenone	3686	3600	3517	3427	3320	2781	2184	1712	1093	598

Índice

- Manejo del dolor. Opioides
- Obesidad
- Digestivo
- Nefrología
- **Pediatría**

Necesidad de nuevas formulaciones adaptadas al paciente pediátrico

Líquidos

- Sabor
- Textura
- Caducidad
- Agua
- Osmolaridad
- Azúcar
- Excipientes
- Jeringas y adaptadores
- Exceso dosis/volumen

Sólidos

- Flexibilidad de dosis



Posible solución: multipartículas

También denominadas: mini-tablets, pellets, gránulos

Preferencias del paciente

- 151 niños aleatorizados a mini-tablets 4 mm, polvo, suspensión o jarabe¹
- Escala 0-10 (0 muy molesto; 10 nada molesto)
- Mini tablets: mejor puntuación, 9,39
- 306 niños aleatorizados a mini tablets o jarabe²
- Aceptación y deglución
- Mini tablets estadísticamente superior
- 151 Neonatos (mediana 4 días)³
- Mini tablets (2 mm) no inferior a jarabe

Dosificación

- Jeringas específicas para formas sólidas⁴



1. van Riet-Nales DA, et al. Acceptability of different oral formulations in infants and preschool children. *Arch Dis Child*. 2013 Sep;98(9):725-31. doi: 10.1136/archdischild-2012-303303
2. Klingmann V, et al. Favorable acceptance of mini-tablets compared with syrup: a randomized controlled trial in infants and preschool children. *J Pediatr*. 2013 Dec;163(6):1728-1732.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2013.07.014.
3. Klingmann V, et al. Acceptability of Uncoated Mini-Tablets in Neonates--A Randomized Controlled Trial. *J Pediatr*. 2015 Oct;167(4):893-896.e2. doi: 10.1016/j.jpeds.2015.07.010
4. Hofmanová KJ, et al. A Novel Oral Syringe for Dosing and Administration of Multiparticulate Formulations: Acceptability Study in Preschool and School Children. *Pharmaceutics*. 2020 Aug 25;12(9):806. doi: 10.3390/pharmaceutics12090806

¡Muchas gracias!



Hilario.martinez@salud.madrid.org

Imagine the possibilities

POSTMIDYEAR

A

S

H

P

14 FEBRUARY
2024

Organiza:



Con la colaboración de:

