

Monodosis

UNA NUEVA VÍA TERAPÉUTICA FRENTE A LA HEPATOTOXICIDAD POR PARACETAMOL

Ampliamente conocido por todos y con un perfil de efectividad bien caracterizado, el uso como antitérmico y analgésico del paracetamol (o acetaminofeno) no está exento de riesgos. Este fármaco, que está presente –solo o en asociación con otros principios activos– en más de 330 presentaciones de medicamentos comercializadas en España, se asocia, especialmente a dosis altas (por encima de la máxima recomendada de 4 g/día) o en usos prolongados, a una toxicidad sobre el hígado que, en los casos más graves, desencadena una insuficiencia hepática aguda y la necesidad de trasplante. Para ilustrar la relevancia epidemiológica de este riesgo, se puede aludir a las estimaciones de que, en EE.UU., se producen anualmente hasta 80 000 emergencias por abuso de este fármaco, 30 000 de los cuales acaban en la UCI; una gran parte de ellas debidas a su hepatotoxicidad. El único antídoto aprobado actualmente frente a la sobredosis por paracetamol es el antioxidante acetilcisteína, administrado por vía intravenosa; su principal limitación es que solo es eficaz si se administra en las primeras horas desde la ingesta del paracetamol (preferentemente antes de 15 h y, de forma óptima, en las primeras 8 h).

Se sabe que la toxicidad que produce el paracetamol en el hígado es debida a la necrosis de los hepatocitos. Una reciente investigación liderada por científicos españoles, realizada en ratones y con biopsias de tejido hepático de pacientes que habían tenido una

sobredosis por paracetamol, ha descubierto un mecanismo implicado en la disfunción mitocondrial que acontece durante la necrosis: la nedilación¹, una modificación esencial postraduccional de las proteínas, estaba sobreexpresada. Los autores plantearon la hipótesis de que una reducción de este mecanismo puede ayudar a la lucha contra la toxicidad por paracetamol. Así, probaron un fármaco en investigación también frente a indicaciones oncológicas, el pevonidestat (o MLN4924), que actúa como inhibidor selectivo de la proteína activadora de NEDD8 o NAE (*NEDD8 activating enzyme*), la cual se sabe que participa en procesos de división celular de células cancerosas.

En un modelo de ratones transgénicos expuestos a sobredosis de paracetamol para mimetizar el proceso de disfunción hepática con nedilación aumentada, los hallazgos del trabajo ponen de manifiesto que la exposición a pevonidestat se traduce en un bloqueo de dicho proceso, con reducción de la necrosis celular y potenciación de la regeneración del hígado. También se vio que aumenta o restaura los niveles de cardioplipina, una molécula clave para la adecuada función mitocondrial, todo lo cual sugiere que ese tratamiento puede ser eficaz frente a la toxicidad inducida por paracetamol, abriendo una interesante vía de estudio frente a esa condición, aunque esto aún debe extrapolarse a humanos y demostrarse en ensayos clínicos.

Gil-Pitarch C, Serrano-Maciá M, Simon J, Mosca L, Conter C, Rejano-Gordillo CM et al. Neddylation inhibition prevents acetaminophen-induced liver damage by enhancing the anabolic cardioplipin pathway. *Cell Rep Med.* 2024; 5(7): 101653. DOI: 10.1016/j.xcrm.2024.101653.

LA DISPENSACIÓN COLABORATIVA A PACIENTES AMBULATORIOS: UNA OPCIÓN QUE SE PUEDE –¿DEBERÍA?– GENERALIZAR

La experiencia de la dispensación a pacientes ambulatorios de medicamentos de ámbito hospitalario colaborativamente entre servicios de farmacia de hospitales y farmacias comunitarias se inició durante la pandemia por COVID-19 y se ha ido extendiendo desde entonces, con el establecimiento de protocolos específicos. Aunque todos los indicios apuntaban a una muy buena aceptación de dicha práctica por parte de los pacientes, que se ahorran el viaje al hospital para la retirada de medicamentos concretos, su satisfacción con este servicio aún no se había evaluado de forma sistemática.

Recientemente se han divulgado los resultados de un estudio transversal realizado en la unidad de pacientes externos del servicio de farmacia del Hospital del Mar, en Barcelona, en el que se incluyeron un total de 4057 participantes entre pacientes con enfermedades crónicas estabilizadas y signos de fragilidad clínica o social, pacientes inmunocomprometidos o aquellos cuyo lugar de residencia se situara a una distancia suficiente del hospital (que justificara el envío de la medicación una farmacia comunitaria cercana). La edad media fue de 53 años y dos tercios eran mujeres. A todos ellos se les remitió un cuestionario diseñado *ad hoc* con 14 preguntas para recoger la siguiente información: datos demográficos, de la duración del tratamiento, del modo

1 La nedilación es la conjugación covalente reversible de NEDD8 (proteína expresada por células precursoras neurales y regulada por el desarrollo 8) a un residuo de lisina de la proteína sustrato que modifica, fundamentalmente, de la familia Culin.

habitual de recogida de la medicación y del grado de satisfacción con las listas de espera para ello, de la atención recibida por los profesionales, de la información sobre su tratamiento y de la confidencialidad de sus datos a lo largo de todo el proceso.

Respondieron a la encuesta un total de 1286 pacientes (31,7 %); las variables asociadas significativamente con la mayor probabilidad de respuesta fueron la edad superior a 44 años (máxima en el grupo etario entre 55 y 64 años) y, sobre todo, la recepción de la medicación a través de la farmacia comunitaria. Los pacientes que recibían la medicación en farmacias comunitarias (n= 927) reportaron, en comparación con aquellos que acudían al hospital a retirarla (n= 359), un grado significativamente mayor (p< 0,001) de respuestas de “satisfecho” o “muy satisfecho” respecto al tiempo de espera para la recogida de los medicamentos (88 % vs. 66 %), la atención recibida por los profesionales (93 % vs. 86 %) y la información recibida sobre el tratamiento (79 % vs. 77 %). Los resultados obtenidos sobre la confidencialidad del proceso fueron similares en ambos entornos de farmacia.

De tales resultados se deduce que la dispensación colaborativa en farmacia comunitaria de ciertos medicamentos –de dispensación habitual en hospital– genera un mayor nivel de satisfacción en pacientes ambulatorios respecto a su recogida en el hospital, con un mayor grado de accesibilidad esencialmente debido a la proximidad al domicilio del paciente, pero también asociado a una atención farmacéutica optimizada. Habida cuenta de que la satisfacción del paciente en su proceso terapéutico se reconoce como un importante componente de la calidad de la asistencia sanitaria, se sientan las bases para poder generalizar una práctica que aún está limitada a pruebas piloto, ámbitos geográficos reducidos y/o grupos de fármacos concretos.

Ferrández O, Grau S, Colominas-González E, Navarrete-Rouco ME, Carballo-Martínez N, De Antonio-Cuscó M et al. Dispensation of outpatient hospital medicines by hospital only versus hospital-community pharmacies collaboration: a cross-sectional study and survey of patient's satisfaction. *Front Public Health.* 2024; 12: 1335265. DOI: 10.3389/fpubh.2024.1335265.

¿QUÉ APORTA LA FARMACOTERAPIA SISTÉMICA EN PACIENTES CON TUMORES SÓLIDOS MUY AVANZADOS?

En los últimos años dos relevantes entidades norteamericanas –la Sociedad Americana de Oncología Médica (ASCO) y el Foro Nacional de Calidad (NQF)– han desarrollado una escala de medida (NQF 0210) de la calidad en la asistencia a pacientes con cáncer con el objetivo de minimizar la administración de terapia sistémica al final de la vida, en los últimos 14 días. Dicha escala se ha criticado por valorar solo la asistencia que reciben los pacientes fallecidos e ignorar la población más amplia de pacientes que puede beneficiarse.

En un contexto actual en que se ha probado que el inicio de tratamientos de inmunoterapia en la fase final de la vida se está generalizando², un trabajo desarrollado por autores estadounidenses y publicado hace pocos meses ha puesto en entredicho esta práctica, apuntando a la necesidad de que los oncólogos valoren en cada caso individual la conveniencia de ofrecer terapia sistémica adicional a pacientes con enfermedad muy avanzada, pudiéndose enfocar, en cambio, en mejorar la comunicación sobre el pronóstico, para que los pacientes y sus familias puedan tomar decisiones bien informadas.

Con el objetivo de evaluar la supervivencia global, se ha desarrollado un estudio de cohortes poblacional retrospectivo usando una base de datos electrónica (*Flatiron Health*) que

identificó un total de 78 446 pacientes adultos con estadio IV de tumores de mama, de colon-recto, de pulmón no microcítico, de páncreas, de células renales o urotelial, quienes habían sido tratados en 144 centros sanitarios entre 2015 y 2019. La edad media de los participantes incluidos fue de 67 años, aproximadamente la mitad de cada sexo (52 % mujeres), y con mayoría de tumores de pulmón (44 %) y colorrectal (20 %). Se observó que no había diferencias estadísticamente significativas en términos de supervivencia global entre los pacientes que recibían atención en centros sanitarios con una mayor puntuación en la escala NQF 0210, asociada a una mayor calidad asistencial, respecto a los tratados en centros con menores puntuaciones en dicha escala; se calcularon valores de razón de riesgo (*hazard ratio*) de muertes entre 0,74 para los carcinomas de células renales hasta 1,41 para los tumores uroteliales.

La conclusión fue que, en pacientes con ciertos tumores sólidos en estadios muy avanzados, el tratamiento sistémico adicional no mejora la supervivencia. Los esfuerzos futuros deberían centrarse en ayudar a los oncólogos a identificar cuándo la terapia adicional es inútil y al desarrollo de habilidades de comunicación sobre los objetivos del tratamiento, así como sobre recomendación de cuidados paliativos y otras medidas de apoyo al final de la vida, que sí han probado mejorar la calidad de vida y la supervivencia.

Canavan ME, Wang X, Ascha MS, Miksad RA, Showalter TN, Calip GS et al. Systemic Anti-cancer Therapy and Overall Survival in Patients With Very Advanced Solid Tumors. *JAMA Oncol.* 2024; 10(7): 887-95. DOI: 10.1001/jamaoncol.2024.1129.

Kerekes DM, Frey AE, Prsic EH, Tran TT, Clune JE, Sznol M et al. Immunotherapy Initiation at the End of Life in Patients With Metastatic Cancer in the US. *JAMA Oncol.* 2024; 10(3): 342-51. DOI: 10.1001/jamaoncol.2023.6025.

² Un estudio retrospectivo en una cohorte de casi 250 000 pacientes ha probado que, entre aquellos con ciertos tumores sólidos metastásicos (de piel, pulmón o riñón), está creciendo la proporción de pacientes que inicia inmunoterapia en el último mes de su vida, cuando ya el cáncer afecta mayoritariamente a 3 o más órganos.