

DESMITIFICANDO LA FUNCIÓN DEL PÉPTIDO RELACIONADO CON EL GEN DE LA CALCITONINA EN LA FISIOPATOLOGÍA Y EL TRATAMIENTO DE LA MIGRAÑA: PREGUNTEMOS A LOS EXPERTOS

<http://medscape.org/case/cgrp-migraine-spanish>

Amaal J. Starling, MD: Hola a todos. Soy Amaal Starling, profesor asociado de neurología en la Clínica Mayo de Scottsdale, en Arizona, Estados Unidos.

Dimos D. Mitsikostas, MD, PhD: Y yo soy Dimos Mitsikostas, profesor de neurología en el 1er Departamento de Neurología del Hospital Eginitio de la Universidad Nacional y Kapodistriaca de Atenas, en Atenas, Grecia.

Dr. Starling: Bienvenidos. Gracias por acompañarnos hoy en este programa titulado "Desmitificando la función del CGRP en la fisiopatología y el tratamiento de la migraña: Preguntemos a los expertos".

Durante los próximos 30 minutos más o menos vamos a tener una sesión de preguntas y respuestas rápidas en la que cada uno tendrá 60 o 90 segundos para responder a algunas preguntas clave. Nos centraremos en el papel del CGRP en la migraña y en los fármacos anti-CGRP para el tratamiento agudo y preventivo. Dimos, ¿estás preparado para el reto?

Dr. Mitsikostas: Adelante.

Dr. Starling: Muy bien. En primer lugar, sabemos que nuestros pacientes son siempre lo primero en lo que pensamos. Antes hemos hablado con una de mis pacientes sobre su experiencia con la migraña y su medicación. Echemos un vistazo a lo que dijo.

Paciente: Tengo 22 años. Soy una estudiante universitaria a tiempo completo. Me estoy especializando en ciencias del ejercicio y también juego al softball en mi universidad, además de trabajar a tiempo parcial. Mis migrañas empezaron entre los 10 y los 11 años. Cuando me daban los ataques, tenía náuseas, vómitos y me encontraba mal en general. Los síntomas han sido los mismos en el curso de los años. Cuando me daba una migraña, necesitaba acostarme y no hacer nada, y duraba entre 5 y 6 horas. Y nada me quitaba los vómitos. Me daban entre 3 y 4 ataques de migraña al mes. Así que, al principio, probé algunos medicamentos de venta libre y también algunos remedios naturales. Probé diferentes triptanes orales recetados por un médico y combinaba el triptán oral con una solución bebible, que a veces funcionaba para los vómitos. Me hacía revisiones anuales sólo con mi pediatra habitual y luego fue él quien me derivó a un neurólogo.

Dr. Starling: Así que esta paciente, ha probado triptanes, y aun así sigue experimentando ataques discapacitantes varias veces al mes que resultan en una discapacidad importante. Así que sigue teniendo una necesidad insatisfecha de tratamiento agudo. ¿Estás de acuerdo, Dimos?

Dr. Mitsikostas: Por supuesto.

Dr. Starling: Teniendo esto en cuenta, vamos a hablar ahora de los tratamientos agudos dirigidos al péptido relacionado con el gen de la calcitonina, o CGRP, y la migraña. ¿Listo, Dimos? Aquí viene la primera pregunta. Dimos, en 60 segundos, ¿cuál es la función del CGRP en la fisiopatología de la migraña?

Dr. Mitsikostas: Muy bien, contando. El CGRP es un neuropéptido, lo que significa que transmite información de célula a célula. Se ha encontrado en 35% a 50% de las neuronas en los ganglios del trigémino. Y lo que es más importante, se ha descubierto que aumenta durante los ataques de migraña.

Cuando se cuantifica en la sangre de la vena yugular externa, por ejemplo, la concentración de CGRP aumenta durante una crisis de migraña espontánea. Por otra parte, en los pacientes con migraña, las infusiones de CGRP desencadenan ataques que no se distinguen de los espontáneos. Y lo que es más importante, tras la administración de triptanes, los niveles séricos de CGRP disminuyen paralelamente al alivio de los síntomas en pacientes con migraña. El bloqueo o la eliminación del CGRP pone fin a la migraña de forma aguda y la previene.

Dr. Starling: Muchas gracias. Ahora hablemos específicamente del tratamiento agudo. Dimos, hemos visto que nuestra paciente tiene un largo historial de diversos tratamientos agudos, desde antiinflamatorios no esteroideos (AINE) hasta triptanes. ¿Cuáles son las opciones de uso más extendido para el tratamiento agudo de la migraña y cuál es su eficacia? Tienes 60 segundos.

Dr. Mitsikostas: Sigamos. En primer lugar, tenemos los antiinflamatorios no esteroideos. Se recomiendan para las migrañas leves. Funcionan, se usan mucho y muestran una eficacia muy buena, aunque la tolerancia y la seguridad son limitadas. Como vieron en nuestro paciente, los triptanes son de segunda línea.

Se dispone de varios triptanes, que constituyen la segunda categoría de fármacos que utilizamos para el tratamiento de la migraña aguda, después de que los antiinflamatorios no esteroideos o los analgésicos simples no funcionen o cuando las migrañas son de intensidad grave. Los triptanes son agonistas, agonistas selectivos de los receptores 5-HT_{1B} y a veces de los receptores 5-HT_{1F}, y actúan eficazmente abortando los ataques de migraña. Esto ha quedado muy bien documentado en todos los ensayos clínicos que se han realizado.

Ahora Amaal, es tu turno. ¿Qué pasa con el CGRP y los tratamientos para la migraña aguda? También tienes 60 segundos.

Dr. Starling: Muy bien, adelante. Podemos bloquear la actividad del CGRP durante un ataque de migraña con medicamentos gepantes. Los gepantes son antagonistas del receptor de CGRP de molécula pequeña que actúan en el sistema trigeminovascular. Actualmente, hay 3

medicamentos gepantes que han sido eficaces para el tratamiento agudo de un ataque de migraña: ubrogepant, una píldora oral, rimegepant, una tableta de desintegración oral, y zavegepant, un aerosol nasal.

A diferencia de los triptanes, los gepantes no producen vasoconstricción, por lo que no existen contraindicaciones vasculares y no se han presentado efectos adversos cardiovasculares relacionados con el tratamiento en los ensayos clínicos. Otras dos ventajas de los gepantes son sus efectos secundarios mínimos, que mejoran la tolerabilidad, y no conllevan problemas de cefalea por uso excesivo de medicación, sobre todo teniendo en cuenta que esta clase de fármacos también se utiliza con fines preventivos.

Dr. Mitsikostas: Estupendo. Y ahora, Amaal, en 90 segundos esta vez, ¿puedes resumir los datos de eficacia de gepantes para el tratamiento agudo de la migraña?

Dr. Starling: Sí. En los ensayos de tratamiento agudo, la eficacia se evalúa mediante criterios de valoración coprimarios a las 2 horas: resolución del dolor y del síntoma más molesto, que puede ser fotofobia, fonofobia o náuseas, según lo defina el paciente. Así pues, en un análisis conjunto, ubrogepant fue eficaz a las 2 horas para suprimir el dolor en aproximadamente el 21% y eliminar el síntoma más molesto en aproximadamente el 39%, con una ganancia terapéutica del 8% y el 11%, respectivamente.

Rimegepant también tuvo la misma eficacia que el placebo a las 2 horas en lo que respecta a aliviar el dolor y los síntomas más molestos. Además, la eficacia fue significativa a partir de la primera hora y se mantuvo hasta las 48 horas.

Ahora, zavegepant en aerosol nasal es el gepante más nuevo que tenemos, y no sólo es eficaz a las 2 horas para resolver el dolor y los síntomas más molestos, sino que también alivia el dolor ya a los 15 minutos de administrar la dosis. Esto es coherente con la absorción más rápida a través de la mucosa nasal en comparación con el tubo digestivo, por lo que es una gran opción para las crisis de inicio rápido y también cuando hay náuseas y vómitos.

Clínicamente utilizamos gepantes en los casos en los que los triptanes resultan ineficaces, no son bien tolerados o están contraindicados. Los estudios han señalado que los gepantes tienen la misma eficacia en las personas que no han probado los triptanes, en las que responden a los triptanes o en las que no responden a los triptanes. Así, pues, los gepantes son una opción de tratamiento eficaz para quienes no responden a los triptanes.

Volvamos ahora a nuestra paciente. Hemos escuchado sobre su experiencia con los tratamientos agudos. Escuchemos su experiencia con la prevención.

Paciente: Fui a ver a un neurólogo que me dio topiramato para el tratamiento preventivo cuando tenía unos 15 a 16 años de edad. Lo tomé durante unos años. Luego el médico quiso que intentara dejarlo, ya que me iba bien con él. Una vez que dejé la medicación, empecé a tener migrañas con más frecuencia que cuando tomaba topiramato. Y después, cuando ya tenía 18 años, pude empezar una inyección mensual, un anticuerpo, que está funcionando. El primero que probé me dio una reacción alérgica. Y ahora con el segundo anticuerpo, desde hace unos 3 años y medio que lo tomo, mis migrañas han mejorado. Sólo tengo una más o menos al mes. Y no tengo ningún efecto secundario. Lo único que tengo es enrojecimiento en el lugar de la inyección. Y el dolor cuando me da la migraña no es tan fuerte. Cuando no utilizaba los anticuerpos inyectables, los dolores era muy fuertes. Ahora son moderados. Y sigo teniendo los mismos síntomas cuando me dan los ataques de dolor. Cuando me da una

migraña, si no tomo la medicación a tiempo, se me pasa con dormir y simplemente dejo de hacer lo que estoy haciendo. Y ahora mi neurólogo me ha recetado un nuevo medicamento oral para tomarlo cuando me da migraña. Es un gepante. Hasta ahora no he tenido que usarlo porque no he tenido migraña. En general, sólo quiero encontrar algo que me ayude a llevar mejor mi vida cuando me da la migraña. No quiero tener que dejar de hacer lo que estoy haciendo, ya sea en el trabajo, en la escuela o en cualquier otra cosa, como salir con los amigos o la familia. Sólo quiero encontrar algo que me funcione y poder seguir con mi día a día.

Dr. Starling: Aunque esta paciente sigue necesitando un tratamiento agudo eficaz para las crisis de migraña repentinas, la prevención de la migraña ha sido eficaz. Ha logrado reducir en más de un 50% los días con cefalea moderada a grave, además de la gravedad de las crisis de migraña. Dimos, ¿estás preparado para continuar con el reto?

Dr. Mitsikostas: Listo.

Dr. Starling: Hablemos de prevención. En 90 segundos, ¿cuáles son los fármacos tradicionales para prevenir la migraña y cuál es su eficacia?

Dr. Mitsikostas: Bueno, tenemos básicamente 3 clases de fármacos. Los antihipertensivos, los antiepilépticos y los antidepresivos. Todos tienen una actividad similar, es decir, menos del 50% de los pacientes que participaron en los ensayos clínicos alcanzaron la tasa de reducción del 50%. Hay otras clases de fármacos que no abordaremos porque no están disponibles en todas partes. Pero entre esas principales clases de fármacos tenemos que mencionar que todos esos medicamentos han sido objeto de reposicionamiento. Por eso tienen en común una baja tolerabilidad.

Por ejemplo, los betabloqueantes conllevan intolerancia ortostática y fatiga. El topiramato, que es uno de los antiepilépticos más utilizados para prevenir la migraña, también produce alteraciones de la memoria y parestesias. La amitriptilina está relacionada con el aumento de peso. El divalproex, también, está relacionado con el aumento de peso. Y la venlafaxina, se asocia con disfunción sexual. Así que todos ellos tienen efectos adversos en común que son muy incómodos y que disminuyen el cumplimiento por parte de nuestros pacientes.

Y ahora, Amaal, es tu turno. En 60 segundos, ¿qué pasa con el CGRP? ¿Qué fármacos anti-CGRP son útiles para la prevención de la migraña?

Dr. Starling: Hay dos tipos de fármacos anti-CGRP para prevenir la migraña: los gepantes, que son los antagonistas de los receptores de molécula pequeña del CGRP, y los anticuerpos monoclonales del CGRP. Los gepantes que han resultado eficaces para la prevención de la migraña son atogepant, que se administra a diario, o rimegepant, que se administra en días alternos. Y posiblemente recordarás que rimegepant también es eficaz para el tratamiento agudo de la migraña. Sin embargo, cuando se toma en días alternos puede reducir la frecuencia de los días con migraña al mes.

Ahora hay cuatro anticuerpos monoclonales contra el CGRP. Tres son inyecciones subcutáneas mensuales: erenumab, galcanezumab y fremanezumab. Ahora bien, fremanezumab también puede dosificarse cada 12 semanas en lugar de cada 4 semanas. Luego está eptinezumab, que es una infusión que se administra cada 12 semanas. Erenumab es un anticuerpo monoclonal dirigido contra el receptor, mientras que fremanezumab, galcanezumab y eptinezumab se dirigen contra el propio ligando del CGRP.

Dimos, volvemos contigo. En 90 segundos, ¿cuáles son los datos de eficacia de los anticuerpos monoclonales contra el CGRP?

Dr. Mitsikostas: Bueno, por primera vez tenemos ensayos clínicos excelentemente diseñados, casi a largo plazo, que demuestran bastante bien que los cuatro anticuerpos monoclonales dirigidos a la vía del CGRP, ya sea el ligando o el receptor, funcionan en lo que respecta a su criterio principal de valoración, que fue el cambio en el número de días con migraña mensuales frente al inicial, o en todos sus criterios secundarios de valoración, incluida la tasa de reducción del 50%. No se observan diferencias significativas en los datos de eficacia, pero por primera vez disponemos de estos ensayos clínicos a gran escala que demuestran de la mejor manera que, efectivamente, los anticuerpos monoclonales previenen la migraña. Ese fue el programa clínico de fase 2 y fase 3. Pero ahora disponemos de datos de estudios basados en la práctica asistencial.

Por ejemplo, en uno de esos estudios, procedente de España, estamos viendo que en 6 meses de tratamiento hay una proporción del 37% de pacientes que muestran una respuesta sostenida.

Por otro lado, otra proporción de pacientes —casi 13%— no respondieron. No obstante 22% de los pacientes que participaron en esta observación clínica, ensayo clínico, tuvieron una respuesta limitada. Y otro 10% mostró una respuesta por poco tiempo, es decir, sólo un par de semanas, un par de meses, en contraste con el 16% de los participantes que mostraron una respuesta más prolongada, es decir, más de 3 meses.

Otro estudio del mundo real también aporta datos sobre la cefalea por sobreuso de medicación al ver y observar exclusivamente a esta población, ya que esto no se estudia en un estudio de fase 3. Sólo tenemos análisis *post hoc*. Y vemos aquí que cuando se añaden los anticuerpos monoclonales al tratamiento tradicional, sí se obtienen mejores resultados en comparación con el grupo cuyo tratamiento era exclusivamente con la medicación usual que tenemos para la prevención de la migraña.

Y ahora, Amaal, una vez más en 90 segundos, ¿cuáles son los datos de eficacia de los gepantes para la prevención de la migraña?

Dr. Starling: El rimegepant, actualmente disponible tanto en Estados Unidos como en Europa, cuando se administra en días alternos, reduce el número de días con migraña al mes en comparación con el placebo. Además, cerca de la mitad de los participantes experimentaron una reducción de al menos el 50% de los días con migraña mensuales.

En la migraña episódica, atogepant administrado diariamente produjo un cambio respecto al inicio, una reducción de los días con migraña mensuales y una tasa de respuesta superior al 50% en comparación con el placebo.

Recientemente, el estudio de fase 3 sobre migraña crónica, el ensayo PROGRESS con atogepant, ha demostrado su eficacia en la población con migraña crónica en todos los criterios de valoración, incluida la reducción de los días con migraña mensuales y la tasa de respuesta del 50%.

En lo que respecta a atogepant, también se realizó un estudio abierto de un año de duración en el que se comparó atogepant a dosis de 60 mg con el tratamiento preventivo estándar, es decir, con medicamentos orales previos. Y atogepant produjo una reducción de más de 5 días en los

días con migraña mensuales en comparación con los fármacos preventivos orales estándar. Lo más interesante y emocionante de estos datos es que las tasas de respuesta fueron asombrosas: 84% de los participantes obtuvieron una reducción superior al 50%. Estupendo, pero cerca de 70% de los pacientes tuvieron una reducción superior al 75%. Y en cerca de 50% de los participantes se redujeron en un 100% los días con migraña al mes.

Así que efectivamente, la eficacia es importante, pero ¿qué hay de los efectos secundarios y la tolerabilidad? Volvemos a ti, Dimos. ¿Qué datos de tolerabilidad tenemos para los anticuerpos monoclonales contra CGRP ahora que tenemos más experiencia en el mundo real con estos medicamentos? En 90 segundos, adelante.

Dr. Mitsikostas: Muy bien, es una tarea difícil informar sobre los datos de tolerabilidad porque no lo hacemos cuando estamos planificando un ensayo clínico de fase 3; sin embargo, tenemos algunas opciones para estudiar la tolerabilidad y les mostraré los resultados de una. Pero al leer los efectos secundarios de todos los anticuerpos monoclonales que se documentaron durante la fase controlada con placebo, vemos que sólo erenumab mostró una alerta roja por estreñimiento, y eso se ha verificado en estudios en el mundo real. Y con respecto a galcanezumab y fremanezumab, no hay efectos adversos realmente muy, muy comunes. Podríamos decir que galcanezumab tal vez esté relacionado con reacciones de dolor en la zona de inyección. La proporción de pacientes que refieren este efecto adverso es algo menor cuando se les trata con fremanezumab. En el caso de eptinezumab, a veces se presenta una reacción anafiláctica, aunque no es muy frecuente.

Cuando tratamos de comparar la tolerabilidad entre los anticuerpos monoclonales, tenemos que pensar en parámetros concretos. Uno de ellos es la probabilidad de ayudar frente a la de perjudicar. Lo que hacemos para calcular esta métrica es dividir los datos de eficacia entre los datos de efectos adversos, y eso nos da una herramienta para comparar, no sólo entre los anticuerpos monoclonales, su tolerabilidad y eficacia, sino también con los tradicionales. Y al hacer esos cálculos, vemos una gran diferencia entre los anticuerpos monoclonales y los tratamientos tradicionales con la salvedad de que al menos en dos ensayos, el topiramato causó más daño que beneficio.

En otro ensayo clínico prospectivo, de nuevo en el mundo real, los investigadores trataron de ver si el tratamiento con erenumab está relacionado con el aumento de la presión arterial. Y sí encontraron esta correlación, aunque no fue tan frecuente.

Y ahora, Amaal, después de resumir los datos clínicos de los estudios de fase 3 y los datos del mundo real, tienes 90 segundos para informar sobre los datos de efectos adversos y tolerabilidad que tenemos para los gepantes.

Dr. Starling: Sí, se trata de un tema importante, dado que los medicamentos gepantes de primera generación causaban toxicidad hepática. Sin embargo, los gepantes disponibles actualmente no producen toxicidad hepática, a pesar de que se administran todos los días o incluso a diario para la prevención. Además, los gepantes no ocasionan vasoconstricción ni efectos adversos cardiovasculares en los ensayos clínicos, ni siquiera en personas con factores de riesgo cardiovascular. Ahora bien, los ensayos clínicos iniciales tuvieron tasas bajas de efectos adversos, lo que indica una tolerabilidad realmente excelente. Pero como era de esperar, los estudios de extensión abierta y del mundo real han revelado tasas más altas de efectos secundarios.

Sin embargo, las tasas de interrupción debidas a efectos secundarios siguen siendo bajas, fluctuando entre el 2% y el 6%. Así, los efectos secundarios del gepante oral son fatiga y náuseas, estreñimiento, sequedad de boca, mareos e infecciones de las vías respiratorias altas.

Ahora bien, zavegepant, que es la formulación en aerosol nasal, tiene los efectos secundarios adicionales de molestias nasales y disgeusia. No obstante, de nuevo, en su mayoría leves, algunos moderados, pero aun así conducen a tasas muy bajas de suspensión.

Dr. Mitsikostas: Amaal, en Estados Unidos tienen más experiencia clínica con los gepantes. De eso no hay duda. Así que, en 60 segundos, ¿puedes hablarnos de tu experiencia con los gepantes para el tratamiento agudo de la migraña y para la prevención de la migraña?

Dr. Starling: Sí. Con unas necesidades insatisfechas tan elevadas en la migraña, con respecto al tratamiento agudo y preventivo, debido a la eficacia y tolerabilidad de nuestros medicamentos orales previos, disponer de opciones dirigidas adicionales eficaces, mejor toleradas y específicas para la enfermedad es realmente un cambio de paradigma importante. La eficacia de estos medicamentos también nos ha animado a pensar en grande, a no conformarnos con tasas de respuesta del 50%, sino a pensar en tasas del 75% o incluso del 100%. Ahora incluso estamos hablando de si estos tratamientos son modificadores de la enfermedad; ¿seremos capaces de llegar a un punto en el que podamos hablar de remisión de la migraña? Y realmente, esto es sólo el principio de esta proliferación de tratamientos.

Pero nuestro trabajo no ha terminado. Aún quedan necesidades y preguntas por responder. ¿Cuál es la eficacia de utilizar un anticuerpo monoclonal para la prevención y un gepante para el tratamiento agudo? ¿Funcionan los gepantes en quienes ya han recibido tratamientos preventivos ineficaces? y ¿funcionarán los gepantes en la cefalea por sobreuso de medicación? Son preguntas que aún no tienen respuesta.

Pero mientras tanto, destaquemos los progresos. Reflexionemos sobre la experiencia de mi paciente. En mis notas clínicas, pasó de tener síntomas de migraña más de 16 días al mes a entre 0 y 1 días al mes. Pasó de perder días de clase y estar en riesgo de no graduarse, a graduarse este año y continuar con la carrera de profesora de educación física para niños en edad escolar. Ha recuperado la funcionalidad, la salud y la forma de vida. Este es nuestro objetivo común, pero también nuestro reto persistente.

Dr. Mitsikostas: Por supuesto. Se trata de una etapa realmente novedosa en nuestra terapéutica de la migraña, que yo diría que es única en el campo de la neurología.

Dr. Starling: Dimos, ¿tienes algún comentario final?

Dr. Mitsikostas: Sí. Ambos estamos contentos porque esos tratamientos novedosos cambian realmente la vida y las expectativas de nuestros pacientes, los que padecen migraña. En resumen, disponemos de varias clases de fármacos para el tratamiento sintomático y preventivo. Pero lo más importante es que, por primera vez, contamos con tratamientos basados en mecanismos y específicos de la enfermedad que tienen en común un excelente perfil de tolerabilidad, lo que se traduce en altas tasas de cumplimiento terapéutico. Esto es muy importante, porque en una práctica asistencial en la que se ofrece un tratamiento al paciente y éste acude a la consulta al cabo de un par de meses, o a veces de un par de años, se descubre que el tratamiento no se ha administrado como se debía. Ahora, como la

tolerabilidad es excelente y los medicamentos que ofrecemos están dirigidos exactamente a su padecimiento, tienen la mejor tolerabilidad que podríamos imaginar.

Dr. Starling: Y es mucho más fácil explicar a un paciente con migraña que le vamos a dar un medicamento para la migraña.

Dr. Mitsikostas: Por supuesto. Y no para la depresión, la hipertensión o la epilepsia.

Dr. Starling: Eso es estupendo. Dimos, muchas gracias. Ha sido muy divertido. Te agradezco que hayas aceptado este reto conmigo.

Dr. Mitsikostas: Muchas gracias a ti también.

Dr. Starling: Y gracias por acompañarnos hoy y por participar en esta actividad. A continuación, sírvanse responder a las preguntas que siguen y finalicen la evaluación.

Esta transcripción no ha sido corregida.

Exención de responsabilidad

Este documento es para fines educativos únicamente. No se otorgarán créditos de Formación médica continuada (Continuing Medical Education, CME) por leer el contenido del presente documento. Para participar en esta actividad, visite www.medscape.org/viewarticle/992201

Si tiene preguntas relacionadas con el contenido de esta actividad educativa, comuníquese con el proveedor de la misma escribiendo a CME@medscape.net.

Para obtener asistencia técnica, comuníquese con CME@medscape.net

La actividad educativa presentada anteriormente puede involucrar situaciones simuladas basadas en casos. Los pacientes que aparecen en estas situaciones son ficticios y no se pretende ni debe inferirse ninguna asociación con ningún paciente real.

El material presentado aquí no necesariamente refleja los puntos de vista de Medscape, LLC ni de las compañías que apoyan programas educativos en medscape.org. Estos materiales pueden analizar productos terapéuticos que no han sido aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU. y usos no aprobados de productos aprobados. Se debe consultar a un profesional de atención médica calificado antes de utilizar cualquier producto terapéutico analizado. Los lectores deben verificar toda la información y los datos antes de brindar tratamiento a pacientes o emplear cualquier medicamento descrito en esta actividad educativa.

Medscape Education © 2023 Medscape, LLC