

## INFORME DE EVALUACIÓN

### EPINASTINA

### NO APORTA NADA NUEVO

Nombre Comercial y presentación: RELESTAT® (Allergan)  
0,05% colirio 5 ml (10,71 €)

Condiciones de dispensación: Con receta médica  
Fecha de evaluación: Marzo 2006  
Fecha de comercialización: Junio 2004  
Procedimiento de autorización: Reconocimiento mutuo

#### 1. Indicaciones aprobadas<sup>1</sup>:

Tratamiento de los síntomas de la conjuntivitis alérgica estacional (CAE).

#### 2. Mecanismo de acción<sup>1</sup>:

Epinastina es un antagonista directo del receptor  $H_1$  que posee también afinidad por el receptor  $\alpha_1$  y  $\alpha_2$  y el receptor 5-HT<sub>2</sub>. Ejerce su actividad antialérgica modulando la actividad de células inflamatorias y estabilizando los mastocitos. No atraviesa la barrera hematoencefálica y, por tanto, no produce efectos secundarios sobre el sistema nervioso central ni tiene una acción sedante.

#### 3. Datos farmacocinéticos<sup>1</sup>:

##### Absorción

Tras la administración de una gota de epinastina 0,05% en cada ojo dos veces al día, la  $C_{max}$  se alcanza a las dos horas. La concentración sistémica es sumamente baja y no se ve incrementada después de múltiples dosis.

##### Distribución

Epinastina se une en un 64% a proteínas plasmáticas. Respecto a la unión a la melanina, los datos de estudios *in vitro* indican que es moderada y reversible.

##### Metabolismo

Se metaboliza menos del 10% y la semivida de eliminación plasmática terminal es de unas 8 horas.

##### Excreción

Se excreta principalmente inalterada por vía urinaria mediante secreción tubular activa.

#### 4. Posología y forma de administración<sup>1</sup>:

La dosis recomendada para adultos es una gota instilada en cada ojo afectado dos veces al día, durante el período sintomático.

No se tiene experiencia de uso durante más de 8 semanas.

## 5. Datos de eficacia:

La eficacia comparativa de epinastina respecto a otros antihistamínicos vía oftálmica, ha sido evaluada en dos ensayos clínicos (EC), aleatorizados, doble ciego<sup>2,3</sup> de 3 y 8 semanas de duración, en un total de 394 pacientes con CAE, donde ha sido comparado frente a olopatadina y levocabastina, respectivamente, sin que se observaran diferencias significativas respecto a levocabastina y con resultados inferiores a olopatadina.

Los comparadores pertenecen a la misma familia y en Europa tienen aprobada la misma indicación y pauta de tratamiento. Las variables principales de estudio fueron, tal y como recomienda la EMEA<sup>4</sup>, el prurito y la hiperemia ocular, que se midieron en una escala ascendente de 5 puntos (0=nulo, 1=leve, 2=moderado, 3=severo, 4=extremadamente severo). Además se estudiaron otras variables secundarias de eficacia como: quemosis, lagrimeo o inflamación palpebral.

El estudio de Whitcup et al.<sup>2</sup> evaluó la eficacia de epinastina frente a levocabastina medida en pacientes expuestos a alérgenos ambientales. Las diferencias en los resultados de la media [desviación estándar] del **picor ocular diario** no fueron significativas: levocabastina 0,86 [0,86] vs epinastina 0,77 [0,86].

Los resultados de **picor ocular por la tarde** fueron: levocabastina 0,53 [0,69] vs epinastina 0,46 [0,65] vs placebo 0,57 [0,61], con lo que epinastina mostró no ser inferior a levocabastina, si bien tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas entre el efecto de levocabastina y el de placebo (vehículo)<sup>2,5</sup>.

Cabe destacar que la EMEA recomienda que la variable principal de eficacia en la CAE se mida por la tarde, mientras que para conjuntivitis alérgica perenne sería más apropiado efectuar la medición al despertarse<sup>4</sup>.

El estudio de Lanier<sup>3</sup> evaluó el control del prurito y la hiperemia conjuntival en pacientes que habían recibido una sola dosis de olopatadina en un ojo y epinastina en el ojo contralateral en los cinco minutos previos a la exposición al alérgeno. Con el fin de estandarizar la exposición de los sujetos, se utilizó el modelo de provocación con alérgenos conjuntival allergen challenge (CAC). Los resultados fueron favorables para olopatadina tanto en la diferencia entre las medias del prurito (-0,21; p=0,049 5min y -0,33; p=0,005 7 min) como de la hiperemia conjuntival (-0,50 10 min; -0,52 15 min y -0,53 20 min; p<0,001 en todos los casos).

Por su parte, olopatadina ya fue evaluada por los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Cataluña y Aragón, y tras la valoración de la evidencia científica disponible, se le asignó la calificación de “no supone un avance terapéutico” o “no aporta nada nuevo”.

Por otro lado, en un EC<sup>6</sup>, aleatorizado, doble ciego frente a placebo en 67 pacientes, epinastina demostró ser eficaz en el control de las variables principales de eficacia. Los resultados fueron favorables para epinastina tanto en la media del prurito ocular (0,92 vs 1,86 placebo p<0,001) como en la media de la hiperemia conjuntival (1,37 vs 1,93 placebo p<0,001) en pacientes que habían recibido una dosis de epinastina 8 horas antes de la exposición al CAC.

## 6. Datos de seguridad:

Epinastina ha demostrado un buen perfil de seguridad, en los estudios realizados<sup>2,3,6</sup> que en ningún caso han sido de más de 8 semanas de duración. La mayoría de las reacciones notificadas han sido de carácter leve/transitorio y no ha habido notificación de reacciones adversas graves. Se ha de tener en cuenta que no se han realizado EC a largo plazo y que por tanto, no existe experiencia clínica suficiente en este aspecto.

### ➤ **Reacciones adversas<sup>1</sup>**

En los estudios clínicos, la incidencia global de reacciones farmacológicas adversas fue menor del 10% y no se presentaron reacciones adversas graves. Las reacciones adversas notificadas agrupadas por frecuencia:

Frecuentes (>1/100, <1/10): sensación de ardor.

Poco frecuentes (>1/1000, <1/100): conjuntivitis alérgica, blefaroptosis, edema conjuntival, hiperemia conjuntival, exudación ocular, sequedad ocular, irritación, prurito, aumento de sensibilidad, fotofobia, alteración visual, cefalea, asma, sequedad oral, alteración del sabor, irritación nasal, rinitis, prurito.

### ➤ **Contraindicaciones y precauciones<sup>1</sup>**

#### *Contraindicaciones*

Hipersensibilidad a epinastina o a cualquiera de sus excipientes.

#### *Precauciones*

- Para evitar la contaminación el gotero no debe tocar ninguna superficie.
- Si se está usando más de un fármaco por vía oftálmica, las instilaciones deberán espaciarse con un intervalo de al menos 10 minutos.
- El cloruro de benzalconio (conservante) en raras ocasiones ha provocado queratopatía punctata y/o queratopatía ulcerativa tóxica. Además puede decolorar las lentes de contacto blandas; por ello, una vez administrado es necesario esperar entre 10 y 15 minutos antes de ponerse las lentes de contacto.
- No se debe administrar el producto con las lentes de contacto puestas.

### ➤ **Interacciones con alimentos y medicamentos<sup>1</sup>**

No se han realizado estudios formales de interacción con medicamentos. Epinastina presenta un metabolismo reducido y las concentraciones sistémicas son sumamente bajas; por tanto, no cabe esperar interacciones medicamentosas.

### ➤ **Utilización en grupos especiales<sup>1</sup>**

#### Embarazo

Los datos obtenidos a partir de un número limitado (11) de mujeres embarazadas expuestas, no muestran efectos adversos de epinastina sobre el embarazo ni sobre la salud del feto/neonato. Debe administrarse con precaución durante el embarazo.

### Lactancia

Debe administrarse con precaución durante el período de lactancia ya que se desconoce si hay excreción en la leche humana. En estudios realizados en animales se ha observado que se excreta en la leche materna.

### Pacientes ancianos

No se considera necesario hacer ningún ajuste de dosis.

### Niños y adolescentes

Epinastina 0,05% puede usarse en adolescentes ( $\geq 12$  años) a la misma dosis que en adultos.

### Insuficiencia hepática

Epinastina 0,05% no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática. No se considera necesario hacer ningún ajuste de la dosis ya que el metabolismo de la epinastina en los seres humanos es mínimo ( $<10\%$ ).

### Insuficiencia renal

Epinastina 0,05% no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal, pero no se considera necesario hacer ningún ajuste de dosis.

## **7. Lugar en terapéutica<sup>5,7</sup>:**

La CAE es frecuente y habitualmente remite de forma espontánea. El tratamiento se basa en identificar y evitar, cuando sea posible, la exposición a los alérgenos causantes. El uso de lágrimas artificiales y la aplicación de compresas frías pueden proporcionar un alivio sintomático.

El tratamiento farmacológico se basa en el uso de antihistamínicos tópicos o de estabilizadores de la membrana de los mastocitos. En España se encuentran disponibles como antihistamínicos H1: levocabastina, azelastina, clorfenamina, emedastina, olopatadina, y como estabilizadores de la membrana de los mastocitos: cromoglicato sódico, nedocromilo, lodoxamida, ac. espaglúmico, ketotifeno. No se dispone de evidencia sobre la existencia de diferencias significativas entre estos medicamentos en cuanto a su eficacia o su seguridad en el tratamiento de la CAE.

A la vista de la información disponible, no parece que epinastina aporte ventaja alguna frente a los medicamentos de uso tópico ya disponibles para el tratamiento de la CAE.

## RESUMEN DEL ANÁLISIS COMPARATIVO *(otros antihistamínicos con mayor experiencia de uso)*

---

### 1. Eficacia

Epinastina en el tratamiento sintomático de la CAE, ha mostrado no ser inferior en la variable principal de eficacia (prurito ocular) respecto a levocabastina, si bien tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas entre levocabastina y placebo (vehículo) en prurito ocular por la tarde.

CONCLUSIONES: *similar*

### 2. Seguridad

En los diferentes estudios se ha observado un perfil y una incidencia de efectos adversos similar al comparador.

CONCLUSIONES: *similar*

### 3. Pauta

CONCLUSIONES: *Igual* a su comparador.

### 4. Coste

CONCLUSIONES: *Superior* a levocabastina

### 5. Dictamen: NO APORTA NADA NUEVO.

### 6. Bibliografía

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha Técnica. Relestat®.
2. Whitcup SM, Bradford R, Lue J, Schiffman RM, Abelson MB. Efficacy and tolerability of ophthalmic epinastine: a randomized, double-masked, parallel-group, active- and vehicle-controlled environmental trial in patients with seasonal allergic conjunctivitis. *Clin Ther.* 2004 Jan;26(1):29-34.
3. Lanier BQ, Finegold I, D'Arienzo P, Granet D, Epstein AB, Ledgerwood GL. Clinical efficacy of olopatadine vs epinastine ophthalmic solution in the conjunctival allergen challenge model. *Curr Med Res Opin.* 2004 Aug; 20(8):1227-33.
4. EMEA. Committee for medicinal products for human use (CHMP). *Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of allergic rhinoconjunctivitis.* [Accedido 17 de febrero de 2006]. Disponible en: <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/ewp/245502en.pdf>

5. Épinastine (Purivist®). Me too. Un 6<sup>e</sup> collyre antihistaminique, sans plus. Rev Prescr. 2005;25(257):8.
6. Abelson MB, Gomes P, Crampton HJ, Schiffman RM, Bradford RR, Whitcup SM. Efficacy and tolerability of ophthalmic epinastine assessed using the conjunctival antigen challenge model in patients with a history of allergic conjunctivitis. Clin Ther. 2004 Jan;26(1):35-47.
7. Vilaseca Canals J et al, coordinador. Guía Terapéutica en Atención Primaria Basada en la Evidencia. 2<sup>a</sup> ed. Barcelona: SEMFYC, 2004. p. 226.

*La evaluación de novedades terapéuticas en el momento de su comercialización se apoya en información cuya validez puede verse limitada con el paso del tiempo, por lo que debe ser empleada con precaución.*

*Esta evaluación ha sido realizada de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Trabajo de los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Euskadi, Cataluña, Aragón y Navarra.*

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (Criterios de inclusión/exclusión)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (end-point)	Resultados (tamaño del efecto/ valores p/ intervalos de confianza)	Comentarios	Calidad del estudio (escala Jadad)
Whitcup SM, et al. Clin Ther. 2004 Jan; 26 (1): 29-34.  Investigación de Allergan.	Fase III, randomizado, (estratificado por edad), doble ciego, paralelo, multicéntrico, comparador activo y placebo.  <u>Duración:</u> 8 semanas  <u>Objetivo:</u> Evaluar eficacia y tolerabilidad de epinastina (EPI) 0,05%, en pacientes con conjuntivitis alérgica estacional (CAE) expuestos a alérgenos ambientales, vs levocabastina (LEVO) 0,05% y vs. placebo.	<b>298</b> pacientes (edad media 32,7 años)  <u>Abandonos</u> <b>2</b> en EPI (1 por RA) <b>1</b> en placebo  <u>C. Inclusión</u> ·Edad ≥ 9 años ·Diagnóstico de CAE o rinoconjuntivitis ·Prick-test positivo en los 2 años previos reclutamiento ·Respuesta bilateral positiva al utilizar el método CAC.  <u>C. Exclusión</u> ·Embarazo ·Lactancia ·Infección ocular ·Otros trastornos oculares ·ASMA producido por los antígenos del estudio ·Enfermedad autoinmune	<u>Periodo de lavado</u> 3-14 días  <u>Randomización 2:2:1 a tratamiento* con:</u> EPI (n=118) LEVO (n=118) Vehículo (n=62)  <i>*Una gota en cada ojo dos veces al día</i>	<u>Variable Primaria</u> Prurito ocular      <u>Variables secundarias</u> ·Hiperemia ocular   ·Quemosis ·Descarga mucosa ocular Edema palpebral ·Lagrimo  <i>Estas variables se midieron 3 veces al día (mañana y tarde antes de la dosis y a la hora de acostarse) en una escala ascendente</i>	<u>Media* prurito ocular diario [DE]</u> EPI: 0.77 [0.86] <sup>†</sup> LEVO: 0.86 [0.86] Placebo: 0.93 [0.76] <sup>†</sup> p<0.045 vs placebo y <b>NS</b> vs LEVO  <u>Media prurito por la tarde [DE]</u> EPI: 0.46 [0.65] <sup>††</sup> LEVO: 0.53 [(0.69)] <sup>††</sup> Placebo: 0.57 [0.61] <sup>††</sup> Resultado similar a placebo (no consta p)  <u>Media* hiperemia ocular diario [DE]</u> EPI: 1.08 [0.82] LEVO: 1.18 [0.94] Placebo: 1.23 [0.74] NS. No consta p <i>*del peor resultado diario, que es el valor más alto de las 6 evaluaciones diarias (3 por ojo).</i>	<i>Análisis por IT</i>  La limitación fundamental del diseño de estudios ambientales es que la exposición de los sujetos al alérgeno puede que no sea la misma.  El recuento diario de los niveles de polen se obtuvo de estaciones independientes localizadas cerca de cada centro de estudio. El análisis se hizo con los datos de las dos semanas con nivel más elevado de polen.  La EMEA recomienda que la variable principal se mida por la tarde para la CAE.	<b>5</b>  Ran: 1 DC: 1 Perd: 1 Ran OK: 1 DC OK: 1

				<i>de 0-4.</i> <i>La hiperemia ocular se midió a través de fotografías.</i>			
				Efectos adversos	Sin diferencias entre grupos		



Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (Criterios de inclusión/exclusión)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (end-point)	Resultados (tamaño del efecto/ valores p/ intervalos de confianza)	Comentarios	Calidad del estudio (escala Jadad)
BQ Lanier, et al. Cur Med Res Opin. 2004 Aug; 20(8): 1227-33.  Financiado por Alcon Laboratories.	Fase IV, randomizado, doble ciego, unicentro, comparador activo y controlado por placebo.  <u>Objetivo</u> Comparar la eficacia de una sola dosis de epinastina 0.05% (EPI) frente a olopatadina 0.1% (OLO) en la prevención de picor e hiperemia conjuntival utilizando el Test de sensibilidad a alérgenos (CAC)  <u>Duración:</u> 3 semanas	<b>96</b> pacientes. 28 tuvieron una reacción alérgica insuficiente en la visita 1 o en la 2. 2 pacientes abandonaron entre la visita 1 y la visita 3. <b>66</b> pacientes ran. (edad media 44,4 años)  <u>C. Inclusión</u> • Historia de conjuntivitis alérgica <u>C. Exclusión</u> • Embarazo • Prurito y hiperemia basal • Respuesta negativa al CAC  <u>Visita 1. Screening (día 0)</u> Titulación de alérgenos hasta respuesta positiva. <u>Visita 2. Confirmatoria (día 7+/-2).</u> Respuesta positiva tras administración de la dosis titulada en visita 1. <u>Visita 3. Evaluación (día 21+/-3).</u> Randomización e instilación de tto y tras 5min. se les expuso a CAC.	<u>Randomización 8:1:1 a una gota de:</u> • OLO y EPI (n=53) • OLO y placebo (n=6) • EPI y placebo (n=7)  <i>Se administró una gota de un principio activo en un ojo (dcho o izdo) y una gota del otro principio activo o placebo en el ojo contralateral.</i>	<u>Variable primaria</u>  • Media prurito  • Media hiperemia conjuntival  Estas variables se midieron en una escala ascendente de 0-4 <sup>‡</sup> .  <u>Variables secundarias</u> • Quemosis • Hiperemia ciliar • Hiperemia episcleral  <i>Los resultados de picor ocular se evaluaron a los 3, 5 y 7 minutos post-CAC, el resto de variables a los 10, 15 y 20 minutos.</i>	<u>Diferencia entre las medias OLO vs. EPI por tiempos</u>  <u>Prurito:</u> -0.21 (p=0.049) a los 5 min -0.33 (p=0.005) a los 7 min  <u>Hiperemia conjuntival:</u> -0.50 (p<0.001) a los 10 min -0.52 (p<0.001) a los 15 min -0.53 (p<0.001) a los 20 min	<i>Análisis por IT</i>  No hubo notificación de RA graves  No se permitió el uso de otros medicamentos que podían interferir el resultado del estudio.	<b>4</b>  Ran: 1 DC: 1 Perd: 1 Ran OK: 0 DC OK: 1

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (Criterios de inclusión/ exclusión)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (end-point)	Resultados (tamaño del efecto/ valores p/ intervalos de confianza)	Comentarios	Calidad del estudio (escala Jadad)
Abelson MB, et al. Clin Ther. 2004 Jan; 26 (1): 35-47	Fase III, randomizado, doble ciego, unicéntrico controlado por vehículo.  Duración: 5 semanas  Objetivo Evaluar la seguridad y eficacia de epinastina 0,05% oftálmica vs placebo utilizando CAC, en pacientes con historia de conjuntivitis alérgica.	67 pacientes (edad media 38,4 años)  <u>Abandonos</u> 1 (pérdida de seguimiento)  <u>C. Inclusión</u> •Edad ≥ 10 años •Test de sensibilidad a alérgenos (CAC) positivo en los días 0 y 7 del estudio.  <u>C. Exclusión</u> •Infección ocular activa •Patología ocular •Síndrome del ojo seco •Cirugía intraocular •Conjuntivitis alérgica activa	Ran. de un mismo paciente por ojo. Una gota de: •EPI 0,05% en un ojo •Vehículo en ojo contralateral  El tto. se recibió en 2 ocasiones: <u>Semana 3:</u> • instilación 15' antes de CAC <u>Semana 5:</u> • instilación 8h antes de CAC	<u>Variable primaria*</u> •Prurito ocular •Hiperemia conjuntival  <u>Variables secundarias*</u> •Inflamación palpebral •Hiperemia episcleral y ciliar •Quemosis •Lagrimeo •Descarga mucosa ocular  *medidas en una escala ascendente de 0-4.  <i>El prurito se evaluó a los 3, 5 y 10 min. post-CAC, mientras que el resto de las variables a los 5, 10 y 20 min. post-CAC.</i>  Seguridad	CAC semana 1: sin diferencias entre los ojos randomizados con tto. activo y con placebo.  <u>Media [DE] EPI vs. vehículo estudio comienzo de acción</u> •Prurito ocular (3 min): 0.45 [0.77] vs. 1.99 [1.03] p<0.001 (igual para 5 y 10 minutos)  •Hiperemia conjuntival (5min): 1.28 [0.86] vs. 2.03 [0.78] p<0.001 (igual para 10 y 20 minutos)  <u>Media [DE] EPI vs. vehículo estudio duración de acción (8h)</u> •Prurito ocular (3 min.) 0.92 [0.93] vs. 1.86 [0.93] p<0.001 (igual para 5 y 10 minutos)  •Hiperemia conjuntival (5min) 1.37 [0.78] vs. 1.93 [0.77] p<0.001 (igual para 10 y 20 minutos).  No hubo notificación de RA graves.	<i>Análisis por IT</i>  Epinastina se consideró clínicamente más eficaz si la puntuación de sus resultados eran como mínimo un punto menos que placebo.  No se permitió el uso de otros medicamentos que podían interferir el resultado del estudio.	<b>4</b>  Ran: 1 DC: 1 Perd: 1 Ran OK: 0 DC OK: 1

## Abreviaturas

OLO- Olopatadina 0.1%  
EPI- Epinastina 0.05%  
LEVO- Levocabastina 0.05%  
CAC- Conjuntival Allergen Challenge  
CAE- Conjuntivitis Alérgica Estacional  
DE- Desviación estándar

DC- doble ciego  
IT- Intención de tratar  
NS- No significativo  
RA: Reacción adversa  
Ran: Randomización

Escala de Severidad<sup>‡</sup> - 0= nulo, 1= leve, 2= moderado, 3= severo, 4= extremadamente severo

## COMITÉ DE REDACCIÓN

- Iñigo Aizpurua Imaz. Farmacéutico de CEVIME. Departamento de Sanidad.
- Susana Fernández Gallastegui. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Uribe. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Julia Fernández Uria. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Bilbao. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Juan José García Albás. Farmacéutico de BIOEF. Fundación Vasca de Innovación e Investigación Sanitarias.
- Josu Ibarra Amarica. Médico de Atención Primaria; Comarca Araba. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Nekane Jaio Atela. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Interior. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Itxasne Lekue Alcorta. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Ezkerraldea- Enkarterri. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Eulali Mariñelarena Mañeru. Médica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Este. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Carlos Martínez Martínez. Farmacéutico de Farmacia Hospitalaria; Hospital de Txagorritxu. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Carmela Mozo Avellaned. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Este. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Justo Mugica Campos. Médico de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Oeste. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Isabel Porras Arregui. Farmacéutica de CEVIME. Departamento de Sanidad.
- Juan Salgado Sáez. Médico de Atención Primaria; Comarca Interior. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Luisa Ugedo Urruela. Farmacóloga; Facultad de Medicina y Odontología. Universidad del País Vasco.
- Elena Valverde Bilbao. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Oeste. Osakidetza-Servicio vasco de salud.