

Boletín Fármacos: *Prescripción, Farmacia y Utilización*

*Boletín electrónico para fomentar
el acceso y el uso adecuado de medicamentos*
<http://www.saludyfarmacos.org/boletin-farmacos/>



Volumen 28, número 1 , febrero 2025



Boletín Fármacos es un boletín electrónico de la **organización Salud y Fármacos** que se publica cuatro veces al año: el último día de cada uno de los siguientes meses: febrero, mayo, agosto y noviembre.

Editores

Núria Homedes Beguer, EE.UU.
Antonio Ugalde, EE.UU.

Asesor de Farmacia

Emilio Pol Yanguas

Asesores en Farmacología

AlbínChaves, Costa Rica
Rogelio A. Fernández Argüelles, México
Mariano Madurga, España

Corresponsales

Rafaela Sierra, Centro América
Raquel Abrantes, Brasil

Webmaster

People Walking

Equipo de Traductores

Nazarena Galeano, Argentina
Araceli Hurtado, México
Enrique Muñoz Soler, España

Comunicadora

Andrea Carolina Reyes Rojas, Colombia

Editores Asociados

Albín Chaves, Costa Rica
Anahí Dresser, México
José Humberto Duque, Colombia

Carlos Durán, Ecuador
Juan Erviti, España
Jaime Escobar, Colombia
Eduardo Espinoza, El Salvador
Rogelio A. Fernández Argüelles, México
Corina Bontempo Duca de Freitas, Brasil
Duilio Fuentes, Perú
Adriane Fugh-Berman, Estados Unidos
Volnei Garrafa, Brasil
Sergio Gonorazky, Argentina
Alejandro Goyret, Uruguay
Fernando Hellmann, Brasil
Luis Eduardo Hernández Ibarra, México
Óscar Lanza, Bolivia
René Leyva, México
Mariano Madurga, España
Ricardo Martínez, Argentina
Gonzalo Moyano, Argentina
Peter Maybarduk, Estados Unidos
Gabriela Minaya, Perú
Julián Pérez Peña, Cuba
Francisco Rossi, Colombia
Luis Carlos Saíz, España
Bruno Schlemper Junior, Brasil
Jan Helge Solback, Noruega
Juan Carlos Tealdi, Argentina
Federico Tobar, Panamá
Claudia Vacca, Colombia
Susana Vázquez, Perú
Emma Verástegui, México
Claude Verges, Panamá

Boletín Fármacos solicita comunicaciones, noticias, y artículos de investigación sobre cualquier tema relacionado con el acceso y uso de medicamentos; incluyendo temas de farmacovigilancia; políticas de medicamentos; ensayos clínicos; ética y medicamentos; dispensación y farmacia; comportamiento de la industria; prácticas recomendables y prácticas cuestionadas de uso y promoción de medicamentos. También publica noticias sobre congresos y talleres que se vayan a celebrar o se hayan celebrado sobre el uso adecuado de medicamentos. *Boletín Fármacos* incluye una sección en la que se presentan síntesis de artículos publicados sobre estos temas y una sección bibliográfica de libros.

Los materiales que se envíen para publicarse en uno de los números deben ser recibidos con treinta días de anticipación a su publicación. El envío debe hacerse preferiblemente por correo electrónico, a ser posible en Word o en RTF, a Núria Homedes (nhomedes@gmail.com). 632 Skydale Dr, El Paso Tx 79912. Teléfono: (202) 9999079 ISSN 2833-129X DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.14914805>

Índice

Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2025; 28(1)

Novedades sobre la Covid

Estimaciones globales de vidas y años de vida salvados gracias a la vacunación contra la covid-19 durante el período 2020-2024 John P.A. Ioannidis, Angelo Maria Pezzullo, Antonio Cristiano, Stefania Boccia	1
Evaluación transversal de las reversiones médicas en las guías del Instituto Nacional de Salud implementadas durante la pandemia de covid-19: ¿con qué frecuencia se equivocaron los expertos en tiempos de crisis? Alec J Kacew, Alyson Haslam and Vinay Prasad et al	1
La incertidumbre política ¿aumenta las dudas sobre las vacunas? Controversia política, la FDA y las dudas sobre las vacunas contra la covid-19 en otoño de 2020 Carpenter D, Matthew E, Bhaskar DA, Rand LZ, Feldman W, Kesselheim AS	2
La carrera de la cloroquina y la hidroxicloroquina como medicamentos “milagrosos” contra la covid-19: narrativas de Francia y Brasil Mendes LVP, Osorio-De-Castro CGS, Correa M, Löwy I	2

Medicamentos a Evitar

Antidepresivos y EPOC: ¿neumonía y exacerbaciones? Prescrire International 2024; 33 (263): 245	3
Carbamazepina y embarazo: malformaciones y trastornos del desarrollo neurológico Prescrire International 2024; 33 (263): 243-244	3
Interrupción breve del tratamiento con un xabán o con dabigatrán: en algunos casos, trombosis mortales Prescrire International 2024; 33 (263): 244	5

Innovación

Agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (aGLP1) y el problema de la obesidad Ballestar S. Moreno CB	5
Durvalumab (Imfinzi) como tratamiento de primera línea para algunos cánceres de vías biliares Prescrire International 2024; 33 (263): 233-234	6
Durvalumab (Imfinzi) + tremelimumab (Imjudo) como tratamiento de primera línea para algunos carcinomas hepatocelulares Prescrire International 2024; 33 (263): 234-235	7
Durvalumab (Imfinzi) + tremelimumab (Imjudo) + un compuesto de platino como tratamiento de primera línea para algunos cánceres pulmonares metastásicos Prescrire International 2024; 33 (263): 248-250	8
Emicizumab (Hemlibra) para la hemofilia A moderada con un riesgo de hemorragias graves Prescrire International 2024; 33 (264): 269	10
Fenfluramina (Fintepla) para el síndrome de Lennox-Gastaut Prescrire International 2024; 33 (263): 237-238	10
Finerenona (Kerendia) para la enfermedad renal crónica con albuminuria asociada a la diabetes tipo2 Prescrire International 2024; 33 (263): 229-232	12
Futibatinib (Lytgobi) como tratamiento de segunda línea para el colangiocarcinoma inoperable o metastásico con una mutación FGFR2 Prescrire International 2024; 33 (265): 295	15
Ibrutinib (Imbruvica) en combinación con venetoclax como tratamiento de primera línea para la leucemia linfocítica crónica Prescrire International 2024; 33 (264): 265-266	16
Ivosidenib (Tibsovo) como tratamiento de primera línea para la leucemia mieloide aguda con una mutación IDH1 Prescrire International 2024; 33 (265): 285-288	18

Ivosidenib (Tibsovo) como tratamiento de segunda línea o líneas posteriores para algunos colangiocarcinomas Prescrire International 2024; 33 (265): 289-290	21
Lipegfilgrastim (Lonquex) para prevenir la neutropenia inducida por la quimioterapia a partir de los 2 años Prescrire International 2024; 33 (263): 232-233	23
Mirikizumab (Omvo) para la colitis ulcerosa Prescrire International 2024; 33 (265): 294	24
Niraparib + abiraterona (Akeega) para el cáncer de próstata metastásico con una mutación BRCA resistente al tratamiento de privación androgénica Prescrire International 2024; 33 (265): 290-291	25
Nivolumab + relatlimab (Opdualag) como tratamiento de primera línea para el melanoma inoperable o metastásico Prescrire International 2024; 33 (264): 266	26
Ravulizumab (Ultomiris^o) para el trastorno del espectro de neuromielitis óptica Prescrire International 2024; 33 (264): 269-270	27
Relugolix (Orgovyx) para el cáncer de próstata hormonosensible “avanzado” Prescrire International 2024; 33 (265): 271	27
Risankizumab (Skyrizi) para la enfermedad de Crohn tras el fracaso de al menos un inmunosupresor Prescrire International 2024; 33 (264): 264	28
Sacituzumab govitecán (Trodelvy^o) para el cáncer de mama metastásico positivo para receptores hormonales, tras el fracaso de varios tratamientos Prescrire International 2024; 33 (264): 267	29
Solifenacina + tamsulosina (Vecalmys) para la hiperplasia benigna de próstata Prescrire International 2024; 33 (263): 238-239	30
Sutimlimab (Enjaymo) para la anemia hemolítica por crioaglutininas Prescrire International 2024; 33 (265): 292-293	32
Tenofovir alafenamida + emtricitabina + elvitegravir + cobicistat (Genvoya) para la infección por HIV a partir de los 2 años Prescrire International 2024; 33 (265): 291	34
Tirzepatida (Mounjaro) para la diabetes tipo 2 Prescrire International 2024; 33 (264): 257-259	35
Tirzepatida para la obesidad: a mediados de 2024, no demostró ser un avance terapéutico sobre la semaglutida Prescrire International 2024; 33 (265): 272	38
Upadacitinib (Rinvoq) para la enfermedad de Crohn Prescrire International 2024; 33 (265): 270	38
Vacuna contra el herpes zóster gE/AS01B (Shingrix) Prescrire International 2024; 33 (264): 260-263	39
La FDA aprueba el primer aerosol nasal de epinefrina para tratar reacciones alérgicas potencialmente mortales Worst Pills, Best Pills, diciembre de 2024.	43
Cuántos pacientes deben morir para pagar la deuda por la innovación farmacéutica: Dra. Melissa Barber Rema Nagarajan	45

Cannabis Medicinal

Revisión sistemática y un metaanálisis del uso de cannabinoides con fines médicos en niños y adolescentes Chhabra M, Ben-Eltriki M, Mansell H, et al	47
Empleo empírico de cannabis para controlar el dolor crónico de origen musculoesquelético Guevara-López UM, Elizarrarás-Rivas J, Ramírez-García SA, Hernández-Sosa V, De Hoyos-Bermea A, González Sánchez JÁ et al.	47

Resistencia Antimicrobiana

Alcanzan un acuerdo para combatir la resistencia a los antibióticos y otros medicamentos Naciones Unidas	48
Intervenciones para la optimización del uso de antimicrobianos: guía práctica Organización Panamericana de la Salud (OPS)	49
La OMS establece una lista de los principales patógenos endémicos para los que se necesitan urgentemente nuevas vacunas OMS	49
Tratamiento de las enfermedades infecciosas 2024- 2026 Organización Panamericana de la Salud	50
Tratamiento antibiótico durante 7 días versus 14 días en pacientes con infecciones del torrente sanguíneo Investigadores de BALANCE, para el Grupo Canadiense de Ensayos de Cuidados Intensivos, la Red de Investigación Clínica de la Asociación de Microbiología Médica y Enfermedades Infecciosas de Canadá, el Grupo de Ensayos Clínicos de la Sociedad de Cuidados Intensivos de Australia y Nueva Zelanda y la Red de Investigación Clínica de la Sociedad Australasia de Enfermedades Infecciosas	51
Argentina. Tendencias longitudinales de los subtipos del VIH-1 y la resistencia a los fármacos en niños de Argentina durante un período de 15 años (2006-2021) López NJ, Arazi-Caillaud S, Bologna RM, Mangano AM, Aulicino CP.	51
Costa Rica. Evaluación del consumo de antimicrobianos en los sectores público y privado del sistema de salud costarricense: estado actual y direcciones futuras Díaz-Madriz JP, Chinchilla RC, Zavaleta-Monestel, E. et al.	52

Prescripción

Anticolinérgicos. Riesgo de demencia asociado al consumo de fármacos anticolinérgicos para tratar la vejiga hiperactiva en adultos ≥ 55 años: estudio anidado de casos y controles Barbara Iyen, Carol Coupland, Brian Gregory Bell, Darren M Ashcroft, Martin William Orrell, Delia Bishara, Tom Dening, Anthony J Avery, Linda Gough	52
Estatinas. Debilidad y miopatía inducidas por uso de estatinas Ademi B, Folker J, Rothwell WB	53
Levodopa. Levodopa versus ahorro de levodopa en la enfermedad de Parkinson temprana: ¿podemos llegar a un acuerdo? Rodríguez Violante MR, Hernández-Medrano AJ, Cervantes-Arriaga A, Torres-Vásquez c, et al.	54
Semaglutida. Riesgos de desarrollo, fallas de información y el caso Ozempic Soares, FR	54
Vacuna contra el dengue. Actualización vacuna contra el dengue: preguntas frecuentes Informe CIME-FCQ-UNC (2024) Núm 3, diciembre 2024	54
Generalización de los ensayos clínicos con los nuevos medicamentos para bajar de peso a la población adulta de EE UU Bessette LG, Anderson TS	55
Objetivos de presión arterial para la hipertensión en personas con nefropatía crónica Erviti J, Saiz LC, Leache L, Pijoan JI, Menéndez Orenga M, Salzwedel DM, Méndez-López I.	55
Impacto en la salud de la población de los nuevos medicamentos que ha recomendado el Instituto Nacional para la Excelencia en la Salud y la Atención de Inglaterra durante el período 2000-20: un análisis retrospectivo Naci H, Murphy P, Woods B, Lomas J, Wei J, Papanicolas I	56

El Adulto Mayor

Medicamentos y combinaciones de medicamentos que se asocian con el deterioro cognitivo en los adultos mayores

Worst Pills, Best Pills, diciembre de 2024. 57

Documentos cuestionados respaldan varios fármacos

Salud y Fármacos 60

Manejo adecuado de la insuficiencia cardíaca en personas mayores con fragilidad

Woodford HJ, McKenzie D, Pollock LM 61

Tratamiento seguro de la diabetes en los adultos mayores

Therapeutics Initiative. Número 151, 24 de octubre de 2024 62

Antimuscarínicos inhalados: trastornos de la salud mental

Prescrire International 2024; 33 (264): 277 62

Benzodiacepinas. Uso indebido de benzodiacepinas en mayores de 65 años sobrevivientes de un accidente cerebrovascular

Salud y Fármacos 63

Donanemab (Kisunla): Una mala elección para la enfermedad de Alzheimer

Worst Pills, Best Pills. Noviembre de 2024 63

Quetiapina. Los eventos adversos de la quetiapina en el adulto mayor

Sousa DS. Deuner MC 66

Salud de la Mujer y los Niños

Levonorgestrel y ulipristal. Píldoras anticonceptivas de emergencia en Canadá

Therapeutics Initiative. Número 150, 29 de julio de 2024 66

Exposición al levetiracetam en el útero: se definen mejor los efectos a largo plazo

Prescrire International 2024; 33 (265): 297-298 67

Ondansetrón. Exposición a ondansetrón en el primer trimestre de gestación y riesgo de malformaciones congénitas: revisión sistemática y metaanálisis

Camacho-Montaña A, Alfonso-Ayala D, Arreaza-Graterol M, Molina-Giraldo S, Buitrago-Leal M 68

Omalizumab. Uso de omalizumab para el asma infantil tras la ampliación de las indicaciones de la FDA

Deshmukh AD, Kesselheim AS, Tsacogianis T, Rome BN 69

Raloxifeno y teriparatida para prevenir las fracturas por osteoporosis en mujeres posmenopáusicas

Prescrire International 2024; 33 (265): 296 70

Salud Mental

DSM: sigue plagado de conflictos de interés

Prescrire International 2024; 33 (263): 227

Revisión sistemática de los resultados previstos y no previstos tras las advertencias de la FDA sobre los antidepresivos pediátricos

Soumerai SB, Koppel R, Naci H, Madden JM, Fry A, Halbisen A, Angeles J, Koppel J, Rubin R, y Lu CY 71

Incidencia y factores de riesgo de los síntomas de abstinencia a antidepresivos: un metaanálisis y una revisión sistemática

Zhang MM, Tan X, Zheng YB. et al. 71

Oncología

ponaconazol. Un antifúngico puede mermar el efecto de la quimioterapia

Salud y Fármacos 72

¿Influye el valor real de las opciones en las recomendaciones de tratamiento de los oncólogos? Encuesta a oncólogos estadounidenses

Li M, Elsis Z, Wong W, Kowal S, Veenstra DL, Garrison LP. 73

El panorama de los inhibidores de puntos de control inmunitario en oncología

Haslam AA, Kimb MS, Elbazc J, Prasad V	73
Opciones terapéuticas en pacientes con leucemia mieloide crónica Ph-positiva en México en la era de los inhibidores de la tirosina quinasa: ¿trasplante de células madre o inhibidores de la tirosina quinasa? Quince años después	
Robles-Nasta M, Sánchez-Bonilla D, Gallardo-Pérez MM, Hernández-Flores EJ, et al.	74

Farmacia

Casi el 30% de las farmacias en EEUU cerraron en una década, revela estudio	
Associated Press	75
Ensayo Walgreens: farmacias minoristas como motor de ensayos clínicos descentralizados en EE UU	
Salud y Fármacos	75

Utilización

EE UU. Ante la escasez de medicamentos para perder peso se imponen las farmacias ilegales en línea	
Salud y Fármacos	76
EE UU Estrategias para ayudar a los pacientes a lidiar con los altos costos de los medicamentos prescritos	
Lalani HS, Hwang CS, Kesselheim AS, Rome BN	77
EE UU. Exposiciones a gabapentina y pregabalina notificadas a los centros de toxicología de EE UU, 2012-2022	
Carter EJ, Rine NI, Kistamgari S. et al.	78
España. Recomendaciones médicas para una toma correcta del ibuprofeno	
Salud y Fármacos	78
Holanda. Resultados ambientales de la reducción de los desechos de medicamentos mediante la redistribución de medicamentos anticancerosos orales no utilizados	
Smale EM, Ottenbros AB, van den Bemt BJF, et al.	79
Italia. Gasto farmacéutico y consumo de medicamentos que se han recomendado evitar en Italia	
Fortinguerra F, Bellini B, Colatrella A, Trotta F	80
México. Factores asociados con la readmisión de pacientes psiquiátricos durante 30 días después del alta hospitalaria: estudio de casos y controles	
Cabello-Rangel H, Estrada-Martínez M, Martínez-Torres M.	81
México. Opioides, sobredosis y los desafíos de la reducción de daños como estrategia eficiente en el campo de la salud pública	
Villafuerte García A, Hernández Martínez LJ, Domínguez Ruíz Á, et al.	81
Perú. Aceptación y factores asociados con la anticoncepción moderna posaborto en mujeres atendidas en un hospital público	
Falcon-Lucas B, Santos-Rosales YR, Campos-Correa KE	81
Reino Unido. Campaña busca reducir la cantidad de medicamentos no utilizados en Reino Unido	
Salud y Fármacos	82
Nutracéuticos: una frontera prometedora, aunque no regulada, en el ámbito de la atención sanitaria	
Takefuji Y	82
Impacto ambiental de los medicamentos: se toma en cuenta los datos sobre su uso	
Prescrire International 2024; 33 (263): 248-250	83

Noticias sobre la Covid

Estimaciones globales de vidas y años de vida salvados gracias a la vacunación contra la covid-19 durante el período 2020-2024

(Global estimates of lives and life-years saved by COVID-19 vaccination during 2020-2024)

John P.A. Ioannidis, Angelo Maria Pezzullo, Antonio Cristiano, Stefania Boccia
medRxiv 2024.11.03.24316673. DOI: <https://doi.org/10.1101/2024.11.03.24316673>

<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2024.11.03.24316673v1.full> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2025; 28 (1)

Tags: años de vida ganados por vacunación contra la covid-19, períodos pre-Ómicron y Ómicron, infección por SARS-CoV-2.

Resumen

Para poner en perspectiva los beneficios de la vacunación contra la covid-19 es importante estimar las vidas y los años de vida salvados a nivel mundial. Hasta ahora los estudios se han centrado principalmente en el período pre-Ómicron o solo en regiones específicas, no han incluido los cruciales cálculos de años de vida ganados y, a menudo, dependen de modelos con supuestos sólidos que no contabilizan la incertidumbre. Nuestro objetivo fue calcular las vidas y los años de vida ganados por la vacunación contra la covid-19 en todo el mundo, desde el inicio de las campañas de vacunación hasta octubre de 2024.

Consideramos diferentes estratos según la edad; si residían en la comunidad o en centros de cuidados de larga duración; los períodos pre-Ómicron y Ómicron; y si se habían vacunado antes o después de una infección por SARS-CoV-2.

En el análisis principal, se evitaron 2,533 millones de muertes. El 82% en personas vacunadas antes de cualquier infección, el 57% durante el período Ómicron y el 90% afectaba a personas de 60 años o más. Los análisis de sensibilidad indicaron que se habían salvado entre 1,4 y 4,0 millones de vidas. Algunos análisis de

sensibilidad mostraron una preponderancia del beneficio durante el período previo a Ómicron.

Estimamos 14,8 millones de años de vida ganados (rango de sensibilidad, 7,4-23,6 millones de años de vida). La mayoría de los años de vida ganados (76%) correspondieron a personas mayores de 60 años, pero los residentes en centros de cuidados de larga duración contribuyeron solo con el 2% del total.

Los niños y adolescentes (0,01% de las vidas salvadas y 0,1% de los años de vida ganados) y los adultos jóvenes de 20 a 29 años (0,07% de las vidas salvadas y 0,3% de los años de vida ganados) hicieron contribuciones muy pequeñas al beneficio total.

Basándose en una serie de supuestos, estas estimaciones son sustancialmente más conservadoras que los cálculos anteriores que se centraban principalmente en el primer año de vacunación, pero aun así, demuestran innegablemente un importante beneficio general de la vacunación contra la covid-19 durante 2020-2024. La gran mayoría del beneficio en vidas y años de vida ganados se aseguró para una parte de la minoría de edad avanzada de la población mundial.

Nota de Salud y Fármacos. Hay que notar que este artículo no ha sido revisado por pares.

Evaluación transversal de las reversiones médicas en las guías del Instituto Nacional de Salud implementadas durante la pandemia de covid-19: ¿con qué frecuencia se equivocaron los expertos en tiempos de crisis?

(Cross-sectional evaluation of medical reversals among National Institute of Health guideline practices implemented during the COVID-19 pandemic: how often did experts err in a time of crisis?)

Alec J Kacew, Alyson Haslam, Vinay Prasad et al

BMJ Open. 2024. Vol. 14(12). DOI: 10.1136/bmjopen-2024-085210

<https://www.scienceopen.com/document/read?vid=9f44e599-97ed-4314-aea7-04e89c075a66> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2025; 28 (1)

Tags: prácticas médicas sin datos sólidos en pandemia de covid-19. Recomendaciones incorrectas de covid-19. Reversiones entre las pautas de covid-19. Instituto Nacional de Salud y las aprobaciones y autorizaciones de la FDA.

Resumen

Objetivo: La respuesta a la pandemia de covid-19 requirió la implementación rápida y a menudo generalizada de intervenciones médicas sin contar con datos sólidos de su eficacia y seguridad. Desde entonces, muchas de estas prácticas se han probado en ensayos aleatorizados de gran tamaño y se determinó que eran erróneas. Quisimos identificar recomendaciones incorrectas o reversiones en las pautas de tratamiento emitidas por el Instituto Nacional de Salud, y las aprobaciones y autorizaciones de la FDA.

Metodología:

Diseño: Estudio transversal retrospectivo.

Participantes: Prácticas médicas recomendadas y autorizaciones o aprobaciones de la FDA para la prevención, el tratamiento y/o el manejo de la covid-19.

Mediciones y resultados principales: La frecuencia y las características de las reversiones médicas relacionadas con la covid-19, definidas como prácticas que se implementaron y/o recomendaron durante la pandemia, pero que luego se probaron en ensayos aleatorizados y se determinó que no aportaban beneficios.

Resultados: Encontramos 332 recomendaciones relacionadas con la covid-19. Ochenta y cinco (25,6%) iban en contra de la

práctica médica, 23 (6,9%) mantenían el estándar de atención que se había establecido antes de la infección por covid sin desviaciones y 224 (67,5%) recomendaron una práctica clínica nueva. Encontramos ensayos aleatorizados que evaluaron 72 de estas 224 intervenciones (32,1%), de las cuales 25 (35%) resultaron ser erróneas y merecían reversiones médicas. Entre las reversiones médicas, 21 (84%) se relacionaron con los medicamentos de venta bajo prescripción y 1 (4%) con el plasma de convalecientes. 17 (68%) fueron medicamentos reformulados. Dos (8%) consistían en procedimientos o intervenciones mecánicas y uno (4%) involucraba un dispositivo. 16 (64%) reversiones se referían al ámbito hospitalario (4 a unidades de cuidados intensivos), 4 (16%) no eran específicas (es decir, eran

aplicables a cualquier entorno), 4 (16%) se referían a un entorno no hospitalario y 1 afectaba a trabajadores de la salud.

Conclusión: Cuando hay que enfrentar una nueva pandemia, los responsables de establecer políticas emitieron rápidamente cientos de recomendaciones médicas específicas. Más de dos de cada tres nunca se sometieron a pruebas rigurosas. Entre las prácticas que se probaron de manera aleatoria, una de cada tres había sido implementada erróneamente. El número de recomendación errónea durante la pandemia fue sustancial. Los esfuerzos tempranos y coordinados para iniciar ensayos aleatorios, incluso en situaciones extremas, pueden mitigar la perpetuación de prácticas ineficaces.

La incertidumbre política ¿aumenta las dudas sobre las vacunas?

Controversia política, la FDA y las dudas sobre las vacunas contra la covid-19 en otoño de 2020

(Does Policy Uncertainty Boost Vaccine Hesitancy? Political Controversy, the FDA and COVID-19 Vaccine Hesitancy in Fall 2020)

Carpenter D, Matthew E, Bhaskar DA, Rand LZ, Feldman W, Kesselheim AS

J Health Polit Policy Law 2024; 11670184. DOI: <https://doi.org/10.1215/03616878-11670184>

<https://read.dukeupress.edu/jhpl/article/doi/10.1215/03616878-11670184/392358/Does-Policy-Uncertainty-Boost-Vaccine-Hesitancy>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2025; 28 (1)

Tags: reticencia a las vacunas por desconfianza política e institucional. Preocupaciones sobre la seguridad de las vacunas contra la covid-19

Resumen

Contexto: La reticencia a las vacunas se asocia con la desconfianza política e institucional, pero hay poca investigación sobre cómo la confianza de la gente responde a los acontecimientos políticos. Volvemos a reflexionar sobre el otoño de 2020, cuando la evaluación de las nuevas vacunas contra la covid-19 coincidió con una elección nacional inminente. Basándonos en una perspectiva bayesiana de las políticas, evaluamos los cambios abruptos en la atención a los acontecimientos políticos y probamos hipótesis sobre la respuesta de la subpoblación: (1) según partido político, (2) nivel de educación y (3) etnia y raza.

Métodos: Análisis de los cambios diarios en los informes de noticias y el uso de las redes sociales en 2020, combinado con un análisis detallado de dos encuestas a gran escala, realizadas en ese momento, centradas en cuestiones de reticencia a las vacunas

contra la covid-19 y las preocupaciones sobre la seguridad de las vacunas contra la covid-19.

Hallazgos: En EE UU, desde finales de agosto hasta principios de octubre de 2020, la reticencia a las vacunas aumentó. Identificamos varios desencadenantes plausibles para este aumento, todos relacionados con la FDA y la política electoral. Se observó una mayor reticencia a las vacunas entre los demócratas, los ciudadanos asiáticos y negros, así como entre los encuestados con estudios universitarios. La turbulencia afectó principalmente a quienes inicialmente confiaban más en el gobierno y en las vacunas. La confianza de los estadounidenses asiáticos en las vacunas se recuperó, pero no así la de los estadounidenses negros.

Conclusión: La política electoral puede desestabilizar las opiniones de los ciudadanos sobre la autorización de las vacunas y aumentar la incertidumbre, socavando así la voluntad pública de recibir las vacunas aprobadas.

La carrera de la cloroquina y la hidroxiclороquina como medicamentos “milagrosos” contra la covid-19: narrativas de Francia y Brasil (As carreiras da cloroquina e da hidroxiclороquina como medicamentos “milagrosos” contra a Covid-19: narrativas da França e do Brasil)

Mendes LVP, Osorio-De-Castro CGS, Correa M, Löwy I

Estudos de Sociologia, Araraquara, 2024; 29(2), 2DOI: 10.52780/res.v29i2.18976

<https://periodicos.fclar.unesp.br/estudos/article/view/18976>. (de libre acceso en portugués e inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2025; 28 (1)

Tags: Hidroxiclороquina. Estudios sociales de la ciencia. Controversias científicas. Trayectoria de los medicamentos covid-19.

Resumen

En los primeros días de enero de 2024, un artículo ampliamente difundido en la revista *Biomedicine and Pharmacology* estimaba que aproximadamente 17.000 pacientes de covid-19 en Francia, Italia, España, Turquía y EEUU habían fallecido como

consecuencia del tratamiento con *hidroxiclороquina*. La publicación de este artículo pone fin a casi tres años de controversia sobre el posible uso de *cloroquina* e *hidroxiclороquina* para tratar la covid-19. Reposicionados a principios de 2020 como la respuesta milagrosa a la pandemia de covid-19, estos fármacos disfrutaron de un breve momento de celebridad mundial, a pesar de las dudas expresadas por muchos expertos sobre su eficacia y seguridad. La carrera de la

hidroxicloroquina llegaría a su fin en Francia en septiembre de 2020, cuando una serie de ensayos clínicos demostraron no sólo su ineficacia en el tratamiento de la covid-19, sino también sus reacciones adversas.

Sin embargo, el uso de *cloroquina* e *hidroxicloroquina* continuó en Brasil, donde el gobierno siguió promoviendo como la primera opción terapéutica contra el covid-19. A partir de la metodología desarrollada por los estudios sociales de la ciencia,

nuestro artículo reconstruye las trayectorias de la hidroxicloroquina en Francia y Brasil. El objetivo es dilucidar las razones de la excepción brasileña, iluminando las desastrosas consecuencias del ejercicio de un poder político monolítico y de prácticas antidemocráticas en la regulación de medicamentos. Se proponen nuevas reflexiones sobre un tema que ha sido visible en los medios de comunicación y ampliamente debatido en la sociedad, pero que ha atraído mucha menos atención en el ámbito académico.

Medicamentos a Evitar

Antidepresivos y EPOC: ¿neumonía y exacerbaciones? (*Antidepressants and COPD: pneumonia and exacerbations?*)

Prescrire International 2024; 33 (263): 245

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2025; 28 (1)

Tags: riesgo de neumonía por exposición antidepresivos pacientes con EPOC, exacerbación del EPOC por uso concomitante de antidepresivos.

En 2023, un estudio usó la información de una base de datos británica para investigar un posible vínculo entre el uso de antidepresivos en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y un aumento de la incidencia de neumonía o de exacerbación del EPOC (es decir, un episodio de empeoramiento de los síntomas respiratorios) [1]. Este estudio se diseñó tras la publicación de un estudio de casos y controles que mostró un aumento del riesgo en los pacientes que tomaban un inhibidor “selectivo” de la recaptación de la serotonina (ISRS), como la *paroxetina*, o un inhibidor de la recaptación de la serotonina y la norepinefrina (IRSN), como la *venlafaxina* [2].

La base de datos incluía los datos de seguimiento de la atención primaria del 6% de la población británica [1]. Para este estudio, se identificó a 31.253 pacientes mayores de 40 años (mediana de edad de 65 años). Se los había diagnosticado con EPOC por primera vez entre 2004 y 2015, y se les prescribió un antidepresivo al menos un año antes de este diagnóstico. Se registró un episodio de neumonía en 1.969 de estos pacientes y una exacerbación del EPOC en 18.483 [1].

Cada paciente actuó como su propio control: los períodos de exposición a un antidepresivo se compararon con los períodos sin exposición [1].

En comparación con los períodos sin antidepresivos, el riesgo de neumonía durante los 90 días posteriores a una prescripción para

un ISRS o un IRSN aumentó, con una razón de tasas de incidencia (IRR) de 1,8 (intervalo de confianza del 95% [IC95] 1,5-2,1). El riesgo de exacerbación del EPOC también aumentó, con un IRR de 1,15 (IC95 1,11-1,20) [1]. Estos riesgos fueron similares, sin discriminar entre antidepresivos ISRS o IRSN [1]. También aumentó el riesgo de neumonía durante los 90 días posteriores a la prescripción de un antidepresivo tricíclico, con un IRR de 1,6 (IC95 1,4-2,0), así como el riesgo de exacerbación del EPOC, con un IRR de 1,16 (IC95 1,11-1,21) [1].

Se desconoce el mecanismo que subyace a estos trastornos. Los efectos sedantes o eméticos de los antidepresivos podrían aumentar el riesgo de aspiración. En este estudio, los análisis estadísticos solo tomaron en cuenta la edad de los pacientes, pero no otros factores, como el tabaquismo o el uso simultáneo de otros medicamentos, sobre todo de psicotrópicos como las benzodiazepinas [1].

En la práctica, antes de prescribir un antidepresivo a un paciente con EPOC, se debería considerar si se le han prescrito psicotrópicos y desarrollar un plan para monitorear de cerca la función respiratoria.

Referencias

1. Siraj RA et al. “Association between antidepressants with pneumonia and exacerbation in patients with COPD: a self-controlled case series (SCCS)” *Thorax* 2023 (online): 16 pages.
2. Vozoris NT et al. “Serotonergic antidepressant use and morbidity and mortality among older adults with COPD” *Eur Respir J* 2018; 52 (online): 10 pages.

Carbamazepina y embarazo: malformaciones y trastornos del desarrollo neurológico (*Carbamazepine and pregnancy: malformations and neurodevelopmental disorders (continued)*)

Prescrire International 2024; 33 (263): 243-244

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2025; 28 (1)

Tags: riesgo de malformaciones y trastornos del desarrollo neurológico por uso de carbamazepina en embarazo, acción teratogena por exposición de carbamazepina en útero

- En 2023, usando la base de datos metaPreg, la Agencia Francesa de Productos para la Salud (ANSM) produjo una

revisión actualizada de los estudios publicados sobre las consecuencias de la exposición a la *carbamazepina* en el útero.

- El riesgo general de malformaciones graves fue 1,5 veces mayor en los niños expuestos a la *carbamazepina* en el útero que en los no expuestos (incluyendo un aumento claramente mayor del riesgo de presentar espina bífida y hendiduras

bucofaciales), al igual que el riesgo general de padecer trastornos del desarrollo neuropsicológico (en particular trastornos cognitivos).

- En vista de los graves riesgos para los niños expuestos en el útero, es esencial sopesar cuidadosamente las ventajas y desventajas antes de pensar en tratar a una mujer en edad fértil con *carbamazepina*. Si se considera que el tratamiento es necesario, se debe asegurar de que utilicen un método anticonceptivo no hormonal.

En 2019, estudiamos los datos disponibles sobre el riesgo de malformaciones y los efectos a largo plazo de la exposición a la *carbamazepina* (Tegretol u otras marcas) en el útero. Este antiepiléptico también está autorizado para tratar el trastorno bipolar, el dolor neuropático y algunos tipos de neuralgia. Se estableció claramente su acción teratogena, con un riesgo general de malformaciones graves aproximadamente dos veces mayor que en un grupo sin epilepsia (en particular de malformaciones craneofaciales y hendiduras bucofaciales). También se notificaron malformaciones cardíacas y de las vías urinarias, así como hipospadias. Los pocos estudios realizados sugieren que existe un riesgo aproximadamente dos veces mayor de padecer trastornos del desarrollo neurológico temprano [1].

En 2023, la ANSM publicó una revisión actualizada de los riesgos de malformaciones y trastornos del desarrollo neurológico asociados a la exposición a la *carbamazepina* en el útero [2]. Esta revisión se basó principalmente en la base de datos bibliográfica metaPreg, mantenida por el Hospital Universitario de Lyon. Los datos bibliográficos se usan para crear metaanálisis que se actualizan periódicamente. La revisión publicada por la ANSM en 2023 se basó en datos de metaPreg actualizados a mediados de 2022 [2].

Se comprueba el riesgo teratogénico. El metaanálisis cubrió 26 estudios sobre malformaciones graves e incluyó a aproximadamente 10.000 niños expuestos a la *carbamazepina* durante el primer trimestre del embarazo [2]. Como se podía prever, reveló un riesgo mayor de malformaciones graves en los niños nacidos de madres que habían tomado *carbamazepina* durante el embarazo que en los niños de madres epilépticas que no habían tomado este medicamento, con una razón de probabilidades (OR) de 1,5 (intervalo de confianza del 95% [IC95] 1,3-1,9). Este riesgo de malformaciones también se observó cuando el análisis se limitó a las embarazadas epilépticas, sin importar si el grupo control era la población general, un grupo de mujeres epilépticas tratadas con otro antiepiléptico o un grupo de mujeres con epilepsia sin tratamiento [2,3].

Otros metaanálisis han mostrado un aumento claro del riesgo, en particular, de espina bífida (defecto del cierre del tubo neural) y hendiduras bucofaciales en los niños expuestos a la *carbamazepina* en el útero, en comparación con los que no se expusieron [2,3].

Nuevas señales de seguridad para trastornos del desarrollo neuropsicológico. También se realizó un metaanálisis de 10 estudios que evaluaron el riesgo de trastornos del desarrollo

neuropsicológico en aproximadamente 4000 niños expuestos a la *carbamazepina* en el útero. Combinando todas las indicaciones, reveló que, tras la exposición a la *carbamazepina* en el útero, el riesgo general de padecer trastornos del desarrollo neurológico era mayor que cuando no hubo exposición, con un OR de aproximadamente 1,5 (IC95 1,1-2,0) [2,3]. Estos estudios cubrieron varios trastornos y grupos etarios.

En los niños de 3 a 6 años, otro metaanálisis sugirió que existe una asociación entre la exposición a la *carbamazepina* en el útero y los trastornos cognitivos, con un OR de aproximadamente 3. Este resultado se observó sin importar si el análisis cubría todas las indicaciones (5 estudios que incluyeron un total de 684 niños expuestos, OR 2,8; IC95 1,3-5,7) o solo la epilepsia (5 estudios en un total de 392 niños expuestos, OR 2,7; IC95 1,2-6,4) [2,3].

En los niños mayores de 6 años, el OR para trastornos del desarrollo cognitivo fue de aproximadamente 1,6 (12 estudios que incluyeron a un total de 4112 niños expuestos; IC95 1,1, -2,4), y el OR para discapacidades intelectuales graves (IQ menor a 70), combinando todas las indicaciones, fue de 1,9 (7 estudios en un total de 3895 niños expuestos; IC95 1,1-3,4).

Otro metaanálisis sugirió que existe una asociación entre la exposición a la *carbamazepina* en el útero y los problemas de aprendizaje en los estudios que incluyeron a madres epilépticas, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa (3 estudios en un total de 349 niños expuestos). En un metaanálisis de 14 estudios que incluyeron a un total de 976 niños expuestos, se observó una asociación con problemas o retrasos en el habla (OR 1,7; IC95 1,2-2,5) [2,3]. Finalmente, otro metaanálisis también mostró un aumento del riesgo de que ocurra el criterio de valoración compuesto “diagnóstico o sospecha de trastorno de déficit de atención con hiperactividad” (8 estudios en 776 niños expuestos, OR 1,3; IC95 1,1-1,6). El riesgo de trastornos del espectro autista pareció mayor que en los niños que no fueron expuestos, pero esta diferencia no alcanzó la significancia estadística. Sin embargo, dado el bajo poder estadístico de este estudio, no se puede descartar un aumento del riesgo.

En la práctica, además de los riesgos teratogénicos establecidos asociados a la exposición a la *carbamazepina* en el útero, nuevas señales de seguridad sugieren que existe un riesgo a largo plazo de trastornos del desarrollo neurológico. Por ello, es muy importante sopesar cuidadosamente las ventajas y desventajas cuando se considera tratar a una mujer en edad fértil con *carbamazepina*. Si se elige este tratamiento a pesar de los riesgos establecidos que conlleva, es importante asegurarse de que usen anticonceptivos que no pierdan eficacia debido al efecto de la *carbamazepina*, que es un inductor enzimático. En tal caso, la primera elección es un dispositivo intrauterino a base de cobre.

Referencias seleccionadas de la búsqueda bibliográfica de Prescrire

1. Prescrire Editorial Staff “Antiepileptics and pregnancy: potential long-term effects in children” *Prescrire Int* 2020; **29** (211): 13-20.
2. ANSM “Antiépileptiques au cours de la grossesse. État actuel des connaissances sur le risque de malformations et de troubles neurodéveloppementaux” November 2023: 73 pages.
3. MetaPreg “Carbamazepine (All indications)”. www.metapreg.org accessed 28 December 2023: 53 pages.

Interrupción breve del tratamiento con un xabán o con dabigatrán: en algunos casos, trombosis mortales

(Short-term interruption of treatment with a xaban or dabigatran: sometimes fatal thrombosis)

Prescrire International 2024; 33 (263): 244

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2025; 28 (1)

Tags: riesgo de muerte prematura, ataque isquémico transitorio o embolia sistémica por interrupción del tratamiento con anticoagulantes orales de acción directa, anticoagulante similar a un xabán o con dabigatrán

- Un estudio se basó en una base de datos de un seguro médico surcoreano, donde se incluía a 11.000 pacientes con fibrilación auricular tratados con un anticoagulante similar a un xabán o con *dabigatrán* a quienes se dio seguimiento durante un año. Se mostró que la interrupción del tratamiento, incluso por un día, se asoció a un riesgo dos veces mayor de muerte prematura y diez veces mayor de padecer accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio o embolia sistémica.

Un estudio que se realizó usando la base de datos de un seguro médico surcoreano y que incluyó a 11.042 pacientes mayores de 65 años con fibrilación auricular evaluó las consecuencias clínicas de interrumpir el tratamiento con un anticoagulante oral de “acción directa”, a saber: *apixabán* (Eliquis), *edoxabán* (Lixiana), *rivaroxabán* (Xarelto) o *dabigatrán* (Pradaxa) [1,2]. La interrupción del tratamiento se definió como una pausa de uno o más días entre la fecha planeada para la renovación de la prescripción y la fecha de la posterior solicitud del reembolso.

Al menos una pausa durante el año de seguimiento en casi la mitad de los pacientes. Los archivos de 4.857 pacientes (44%) mostraron al menos una pausa en el tratamiento durante el año 2018 [1]. Y en un cuarto de esos pacientes, los archivos mostraron más de dos pausas.

La mitad de las pausas duraron menos de ocho días [1].

Dosis incumplidas y dificultad para acceder a una renovación de la prescripción mediante el sistema de salud. Los datos disponibles no permitieron analizar las causas de la interrupción del tratamiento. Sin embargo, los factores asociados a la interrupción fueron los siguientes: uso del esquema estándar del seguro médico nacional, tratamiento en áreas no metropolitanas, hepatopatía, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), cáncer, demencia y uso de diuréticos. Estos factores de riesgo sugieren que, en algunos casos, la interrupción del tratamiento se

asoció a la dificultad para obtener la renovación de la prescripción o a un olvido del paciente (por lo que no obtuvo la renovación a tiempo) [1].

El doble de muertes y casi diez veces más casos de accidente cerebrovascular, AIT o embolia sistémica. El criterio principal de valoración compuesto consistía en muerte, accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio (AIT) o embolia sistémica. Este criterio compuesto se observó en 183 casos por cada 1000 personas-año entre los pacientes que pausaron el tratamiento, en comparación con los 47 casos por cada 1000 personas-año que no hicieron pausas (una diferencia estadísticamente significativa). El riesgo relativo de muerte estimado con el cociente de riesgos instantáneos fue de 2,1 (intervalo de confianza del 95% [IC95] 1,3-3,2), y el de accidente cerebrovascular, AIT o embolia sistémica fue de 9,5 (IC95 6,2-15,7) [1].

Estas diferencias en el riesgo fueron estadísticamente significativas desde el primer día en que se interrumpió el tratamiento [1].

En la práctica, debido a la corta duración de la acción de los anticoagulantes orales de acción directa, la interrupción del tratamiento incluso por un día basta para reducir significativamente su eficacia [2]. Este estudio muestra que tales interrupciones exponen a los pacientes al riesgo de muerte prematura y a un riesgo mayor de padecer accidente cerebrovascular, AIT o embolia sistémica. Por eso, es importante tomarse el tiempo de establecer estrategias con el paciente (o sus cuidadores) para prevenir que se salten dosis de anticoagulantes orales y para que obtengan la renovación de la prescripción a tiempo. Estas incluyen, en particular, establecer horarios para los medicamentos y usar organizadores semanales de pastillas.

Referencias seleccionadas de la búsqueda bibliográfica de Prescrire

1. Jung M et al. “Clinical outcomes and predictors of a gap in direct-acting oral anticoagulant therapy in the elderly: A time-varying analysis of a nationwide cohort study” 2023; **226**: 61-68 + Suppl. 8 pages.
2. Prescrire Rédaction “Xabans: apixaban, etc.” + “Dabigatran” Interactions Médicamenteuses Prescrire 2024.

Innovación

Agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (aGLP1) y el problema de la obesidad

Ballestar S. Moreno CB.

Boletín de Información Farmacoterapéutica de Navarra. 2023;31 (4):1-20

<https://doi.org/10.54095/BITN20233104> (de libre acceso en español)

Resumen

Introducción: La prevalencia de obesidad se ha triplicado en las últimas cuatro décadas. Recientemente se han autorizado varios agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (aGLP1) para la pérdida de peso.

Objetivo: Analizar la evidencia que sustenta el empleo de aGLP1 para el sobrepeso y la obesidad en pacientes adultos no diabéticos. Discutir su papel en la lucha contra la epidemia de la obesidad.

Métodos: Se examinan los ensayos clínicos pivotaes de *liraglutida*, *semaglutida* y *tirzepatida* publicados hasta abril de 2024 en pacientes adultos no diabéticos. También se analizan los ensayos que evalúan los efectos de la suspensión del tratamiento y un ensayo en pacientes con enfermedad cardiovascular establecida.

Resultados: Los aGLP1 producen pérdida de peso mientras se mantiene el tratamiento. En prevención secundaria, la *semaglutida* reduce modestamente el riesgo de eventos cardiovasculares. La relevancia de los resultados está limitada

por la utilización de variables subrogadas, la proporción de abandonos y los problemas de validez externa. Los eventos adversos gastrointestinales son frecuentes y la incidencia de eventos graves es notable.

Conclusiones: El lugar de los aGLP1 en la terapéutica está todavía por definir, por lo que debe restringirse su prescripción a los subgrupos que más beneficio obtengan. Debe garantizarse la accesibilidad a intervenciones sobre estilos de vida. La solución de la epidemia de la obesidad precisa intervención política sobre los determinantes sociales que la favorecen.

Durvalumab (Imfinzi) como tratamiento de primera línea para algunos cánceres de vías biliares

(*Durvalumab (IMFINZI®) in the first-line treatment of certain biliary tract cancers*)

Prescrire International 2024; 33 (263): 233-234

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2025; 28 (1)

Tags: nueva indicación de durvalumab en combinación con gemcitabina + cisplatino como tratamiento de primera línea para adultos con cáncer de vías biliares irreseccable o metastásico

Nada nuevo

La combinación de *durvalumab* + *gemcitabina* + *cisplatino* alargó la mediana de la supervivencia aproximadamente solo cinco semanas en comparación con la *gemcitabina* + *cisplatino*, la quimioterapia de referencia para el cáncer de vías biliares. El *durvalumab* provoca efectos autoinmunes frecuentes, a veces graves, y aumenta la incidencia de colangitis e infecciones de vías biliares, que en su mayoría requirieron hospitalización.

Imfinzi - *durvalumab* concentrado para solución para infusión intravenosa

• **120 mg o 500 mg** de *durvalumab* por vial (50 mg/ml antes de la dilución)

AstraZeneca

■ **Inmunoestimulante; inhibidor de los puntos de control inmunitario (PD-L1)**

■ **Nueva indicación:** “en combinación con *gemcitabina* y *cisplatino* (...) como tratamiento de primera línea para adultos con cáncer de vías biliares irreseccable o metastásico”.

[procedimiento centralizado UE]

■ **Dosis:** 1500 mg (o 20 mg/kg para los pacientes que pesen 36 kg o menos) cada tres semanas hasta ocho ciclos, en combinación con quimioterapia; posteriormente cada cuatro semanas en monoterapia hasta que la enfermedad empeore o que ocurran efectos adversos inaceptables.

El término “cánceres de vías biliares” incluye a los colangiocarcinomas, que se originan en el epitelio de las vías biliares, y a los carcinomas de la vesícula biliar. Estos cánceres raros se suelen descubrir cuando están en una etapa avanzada y son inoperables; solo un 10% de los pacientes en esta situación continúan con vida cinco años después del diagnóstico [1-3].

El tratamiento de primera línea habitual para los pacientes con cáncer de vías biliares avanzado o metastásico es la quimioterapia citotóxica con la combinación de *gemcitabina* + *cisplatino*. La mediana de la supervivencia con este tratamiento es de aproximadamente un año [1,2].

El *durvalumab* es un anticuerpo inmunoestimulante que se dirige contra el PD-L1. En la UE, se lo autorizó para tratar el cáncer de vías biliares irreseccable o metastásico, en combinación con *gemcitabina* + *cisplatino*. También está autorizado para tratar algunos cánceres pulmonares y algunos carcinomas hepatocelulares [2,3].

Un ensayo clínico aleatorizado doble ciego comparó al *durvalumab* con un placebo, en combinación con *gemcitabina* + *cisplatino*, en 685 pacientes (mediana de edad de 64 años) con cáncer de vías biliares, que en el 86% de los casos había metastatizado. Tres cuartos de los pacientes tenían colangiocarcinoma, y todos tenían una condición física relativamente buena a pesar de la enfermedad [2-4]. Los pacientes en el grupo placebo no podían recibir *durvalumab* si su cáncer empeoraba. En un análisis preliminar planeado en el protocolo, que se realizó después de que 424 pacientes habían muerto, la mediana estimada de la supervivencia (el criterio principal de valoración) fue de 12,8 meses en el grupo *durvalumab*, versus 11,5 meses en el grupo placebo ($p=0,021$). Dado que la diferencia fue estadísticamente significativa, este análisis de la supervivencia se consideró el análisis final en este ensayo clínico [2,3].

Este estudio no aportó información nueva sobre el perfil de efectos adversos del *durvalumab*, que principalmente conlleva un riesgo de trastornos autoinmunes, en ocasiones graves, que afectan varios órganos [2,5]. Casi la mitad de los pacientes en cada grupo experimentó al menos un evento adverso que se consideró grave. Un paciente en el grupo *durvalumab* murió por un ictus isquémico (los investigadores consideraron que posiblemente se relacionó con el medicamento), versus ningún paciente en el grupo control [2]. Como se podía prever, los trastornos autoinmunes se notificaron con más frecuencia en el grupo *durvalumab*: en el 13% de los pacientes, versus el 5% en el grupo control [2]. Además, los casos de colangitis e infecciones de vías biliares, que son complicaciones comunes, ocurrieron con más frecuencia en el grupo *durvalumab*: se notificaron en el 15% de los pacientes, versus el 8,5% en el grupo control. La mayoría de los casos fueron graves y ocasionaron la hospitalización [2].

Además, los datos de farmacovigilancia han revelado casos de mielitis transversa (un tipo de inflamación de la médula espinal)

atribuidos al *durvalumab*. Se añadió este efecto adverso al resumen europeo de las características del producto [6].

Revisión de la literatura hasta el 1 de marzo de 2024

En respuesta a nuestra solicitud de información, AstraZeneca nos proveyó documentos publicados y elementos relacionados con el empaquetado.

1. NCCN “Biliary tract cancers. Version 3.2023” 8 November 2023: 96 pages.

2. EMA - CHMP “Public assessment report for Imfinzi. EMEA/H/C/004771/II/0046” 10 November 2022: 142 pages.
3. HAS - Commission de la Transparence “Avis-Imfinzi” 21 June 2023: 21 pages.
4. Oh DY et al. “Durvalumab plus gemcitabine and cisplatin in advanced biliary tract cancer” NEJM Evid 2022; online: 11 pages + supplementary appendix: 31 pages.
5. Prescrire Rédaction “Anti-PCD-1 et anti-PCD-L1: nivolumab, etc.” Interactions Médicamenteuses Prescrire 2024.
6. EMA “PRAC recommendations on signals. Adopted at the 24-27 October 2022 PRAC meeting” 21 November 2022: 6 pages.

Durvalumab (Imfinzi) + tremelimumab (Imjudo) como tratamiento de primera línea para algunos carcinomas hepatocelulares (*Durvalumab (IMFINZI)* + *tremelimumab (IMJUDO)*) as first-line treatment for certain advanced hepatocellular carcinomas) Prescrire International 2024; 33 (263): 234-235

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2025; 28 (1)*

Tags: inmunoestimulante, indicación de la combinación de durvalumab y tremelimumab como tratamiento de primera línea para adultos con carcinoma hepatocelular avanzado o irreseccable, anticuerpos monoclonales que inhiben las proteínas de los puntos de control inmunitario, PD-L1, CTLA-4

Nada nuevo

No se los comparó con *atezolizumab* + *bevacizumab*. En un ensayo clínico en 1171 pacientes con función hepática preservada, la combinación de *durvalumab* + *tremelimumab* alargó la mediana de la supervivencia 2,6 meses en comparación con el *sorafenib*, a costa de una incidencia más alta de eventos adversos graves (40% versus el 30%). No se ha demostrado que añadir *tremelimumab* al *durvalumab* aporte un beneficio clínico adicional.

Imfinzi - *durvalumab* concentrado para solución para infusión intravenosa

• **120 mg** o **500 mg** de *durvalumab* por vial (50 mg/ml)

AstraZeneca

■ **Inmunoestimulante; inhibidor de los puntos de control inmunitario (PD-L1)**

IMJUDO - *tremelimumab* concentrado para solución para infusión intravenosa

• **25 mg** o **300 mg** de *tremelimumab* (20 mg/ml) por vial

AstraZeneca

■ **Inmunoestimulante; inhibidor de los puntos de control inmunitario (CTLA-4)**

■ **Indicación:** *durvalumab* y *tremelimumab*, en combinación, como “tratamiento de primera línea para adultos con carcinoma hepatocelular avanzado o irreseccable”. [procedimientos centralizados UE]

■ **Dosis:** generalmente, una única dosis de 300 mg de *tremelimumab* y 1500 mg de *durvalumab* administradas el mismo día, seguido de *durvalumab* en monoterapia, en una dosis de 1500 mg cada cuatro semanas “hasta la progresión de la enfermedad o que la toxicidad sea inaceptable”.

Cuando se considera un antineoplásico para un paciente con carcinoma hepatocelular avanzado o irreseccable y función hepática preservada con un estado físico bueno a pesar de la enfermedad, una opción es el *sorafenib*, que inhibe a varias tirosinas quinasas que participan en la angiogénesis y el crecimiento tumoral. Otra opción es el *atezolizumab* (un anticuerpo inmunoestimulante que se dirige contra PD-L1)

combinado con *bevacizumab* (un anticuerpo que inhibe la angiogénesis y el crecimiento tumoral). En un ensayo clínico comparativo en 501 pacientes, esta combinación alargó la mediana de la supervivencia más que el *sorafenib* (19 meses versus 13 meses), a costa de una incidencia más alta de eventos adversos graves (en el 38% de los pacientes versus el 31%), sobre todo de trastornos gastrointestinales [1,2].

Dos antineoplásicos de la clase de los inhibidores de los puntos de control inmunitario. El *durvalumab* y el *tremelimumab* son anticuerpos monoclonales que inhiben las proteínas de los puntos de control inmunitario. El *durvalumab*, que se dirige contra PD-L1, ya está autorizado en la Unión Europea para tratar diferentes cánceres [2]. El *tremelimumab* es un anticuerpo antineoplásico nuevo que, al igual que el *ipilimumab*, se dirige contra CTLA-4 para activar los linfocitos T citotóxicos [2-4]. En la Unión Europea, se autorizó al *durvalumab* y al *tremelimumab* (como parte del mismo protocolo) como tratamiento de primera línea para los pacientes con hepatocarcinoma avanzado o irreseccable [2,3].

Un ensayo clínico lo comparó con el sorafenib. Dado que las combinaciones de *durvalumab* + *tremelimumab* y de *atezolizumab* + *bevacizumab* se desarrollaron al mismo tiempo, no se ha hecho un ensayo comparativo directo de las dos [2,3,5,6].

El permiso de comercialización de la combinación de *durvalumab* + *tremelimumab* para tratar el carcinoma hepatocelular se basa en un ensayo clínico aleatorizado sin enmascaramiento en 1171 pacientes (mediana de edad de 64 años) con una condición física relativamente buena y con función hepática preservada. Se dividió aleatoriamente a los pacientes en tres grupos: *durvalumab* + *tremelimumab* versus *durvalumab* solo versus *sorafenib* [3].

Cuando se había dado seguimiento a la mitad de los pacientes durante al menos 33 meses, la mediana de la supervivencia fue 2,6 meses más larga en el grupo *durvalumab* + *tremelimumab* que en el grupo *sorafenib*: 16,4 meses versus 13,8 meses (diferencia estadísticamente significativa). La mediana de la supervivencia fue de 16,6 meses en el grupo que recibió *durvalumab* solo (no fue una diferencia estadísticamente significativa en comparación con el grupo *durvalumab* + *tremelimumab*). En resumen, el beneficio clínico de añadir

tremelimumab al *durvalumab* es incierto. Este ensayo clínico no se diseñó para mostrar una posible mejoría en la calidad de vida del grupo *durvalumab* + *tremelimumab* [3,5].

Muchos trastornos autoinmunes diferentes. Los inmunoestimulantes de la clase de los inhibidores de los puntos de control inmunitario conllevan un riesgo de trastornos autoinmunes que afectan varios órganos, en particular: neumonía, enfermedad pulmonar intersticial; miocarditis, pericarditis, insuficiencia cardíaca, infarto del miocardio, ictus, vasculitis; colitis con diarrea, estomatitis, gastritis, pancreatitis, hepatitis; nefritis; uveítis, queratitis; encefalitis, meningitis; síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, psoriasis; hipertiroidismo o hipotiroidismo, insuficiencia suprarrenal, hipofisitis, diabetes tipo 1; síndrome de Guillain-Barré, neuropatía periférica, miastenia grave y artritis [4].

En el ensayo clínico sin enmascaramiento que evaluó la combinación de *durvalumab* + *tremelimumab* para el carcinoma hepatocelular, la incidencia de eventos adversos graves fue más alta en el grupo *durvalumab* + *tremelimumab*: se notificó en el 40% de los pacientes, versus el 30% en los grupos *durvalumab* y *sorafenib*. Se notificó un evento adverso que ocasionó la interrupción del tratamiento en el 14% versus el 8% versus el 17%, respectivamente [3].

Se notificaron trastornos autoinmunes en el 36% de los pacientes en el grupo *durvalumab* + *tremelimumab*, versus el 7,5% en el

grupo *sorafenib*; algunos fueron irreversibles o incluso mortales [3,6].

Algunos eventos adversos se notificaron con menos frecuencia en el grupo *durvalumab* + *tremelimumab* que en el grupo *sorafenib*, en particular: diarrea (27% versus el 45% en el grupo *sorafenib*), eritrodismestesia palmo-plantar (1% versus 47%), hipertensión (6% versus 18%) y alopecia (0,5% versus 14%) [3].

Revisión de la literatura hasta el 11 de marzo de 2024

En respuesta a nuestra solicitud de información, AstraZeneca nos proveyó documentos administrativos y elementos relacionados con el empaquetado.

1. Prescrire Editorial Staff “Atezolizumab (Tecentriq®) + bevacizumab in certain hepatocellular carcinomas” *Prescrire Int* 2022; **31** (234): 35-36.
2. EMA - CHMP “Public assessment report for Imfinzi. EMEA/H/C/004771/II/0045” 15 December 2022: 137 pages.
3. EMA - CHMP “Public assessment report for Imjudo. EMEA/H/C/006016/0000” 15 December 2022: 176 pages.
4. Prescrire Rédaction “Anti-PCD-1 et anti-PCD-L1: nivolumab, etc.” + “Ipilimumab” *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2024.
5. HAS - Commission de la Transparence “Avis-Imfinzi et Imjudo” 24 May 2023: 25 pages.
6. Abou-Alfa GK et al. “Tremelimumab plus durvalumab in unresectable hepatocellular carcinoma” *NEJM Evid* 2022; **1** (8): 12 pages.

Durvalumab (Imfinzi) + tremelimumab (Imjudo) + un compuesto de platino como tratamiento de primera línea para algunos cánceres pulmonares metastásicos (*Durvalumab (IMFINZI®) + tremelimumab (IMJUDO®) + a platinum compound as first-line treatment for certain metastatic lung cancers*)

Prescrire International 2024; **33** (263): 248-250

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2025; 28 (1)

Tags: inmunoestimulante, indicación de la combinación de *durvalumab* y *tremelimumab* como tratamiento de primera línea para adultos con cáncer pulmonar no microcítico metastásico sin mutaciones sensibilizantes de EGFR o mutaciones ALK positivas, anticuerpos monoclonales que inhiben las proteínas de los puntos de control inmunitario, PD-L1, CTLA-4

Nada nuevo

A pesar de que el *pembrolizumab* es el inmunoestimulante de referencia para tratar este problema, no se comparó con *pembrolizumab* solo o en combinación con quimioterapia con platino. En un ensayo clínico en 1013 pacientes, añadir la combinación de *durvalumab* + *tremelimumab* a la quimioterapia alargó la mediana de la supervivencia 2,3 meses en comparación con la quimioterapia sola, a costa de una incidencia más alta de eventos adversos graves (44% versus 35%), algunos de los cuales fueron mortales.

Imfinzi - *durvalumab* concentrado para solución para infusión intravenosa

• **120 mg** o **500 mg** de *durvalumab* por vial (50 mg/ml)

AstraZeneca

■ **Inmunoestimulante; inhibidor de los puntos de control inmunitario (PD-L1)**

Imjudo - *tremelimumab* en concentrado para solución para infusión intravenosa

• **25 mg** o **300 mg** de *tremelimumab* (20 mg/ml) por vial AstraZeneca

■ **Inmunoestimulante; inhibidor de los puntos de control inmunitario (CTLA-4)**

■ **Indicación:** *durvalumab* en combinación con *tremelimumab* “y quimioterapia basada en platino (...) como tratamiento de primera línea para adultos con cáncer pulmonar no microcítico metastásico sin mutaciones sensibilizantes de EGFR o mutaciones ALK positivas”. [procedimientos centralizados UE]

■ **Dosis:** generalmente, 75 mg de *tremelimumab* administrados el mismo día que los 1500 mg de *durvalumab* y la quimioterapia con platino, que se repite cada tres semanas durante cuatro ciclos. Posteriormente, 1500 mg de *durvalumab* cada cuatro semanas hasta la “*progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable*”. Se administra una quinta dosis de 75 mg de *tremelimumab* en la semana 16, al mismo tiempo que la sexta dosis de *durvalumab*.

Para los pacientes con cáncer pulmonar no microcítico metastásico que aún no han recibido un tratamiento en esta etapa de la enfermedad, la elección del tratamiento depende en particular de la proporción de células tumorales que expresan PD-L1, que se une al receptor PD-1 [1-3].

Las primeras opciones son el pembrolizumab solo o en combinación con quimioterapia. Cuando más de la mitad de las células tumorales expresan PD-L1, una primera opción es la monoterapia con *pembrolizumab* (un anticuerpo inmunoestimulante que se dirige contra PD-1). En dos ensayos clínicos comparativos, alargó la mediana de la supervivencia aproximadamente un año en comparación con la quimioterapia con platino, sin aumentar la incidencia de efectos adversos graves [1,2].

En otros dos ensayos clínicos comparativos, añadir *pembrolizumab* a la quimioterapia con platino alargó la mediana de la supervivencia de 5 a 11 meses en comparación con la quimioterapia sola y aumentó la incidencia de efectos adversos inmunitarios. Para los pacientes en quienes al menos la mitad de las células tumorales expresan PD-L1, no se ha demostrado el beneficio de combinar *pembrolizumab* con la quimioterapia en vez de usar solo *pembrolizumab*, ya que no se han ejecutado ensayos clínicos comparativos directos. Esta combinación se debería reservar para los pacientes con pocas células tumorales que expresen PD-L1 [1-3].

No se demostró que añadir la combinación de *nivolumab* (otro inhibidor de PD-1) + *ipilimumab* (un anticuerpo inmunoestimulante que se dirige contra CTLA-4) a la quimioterapia con platino represente un avance: en un único ensayo clínico en 719 pacientes, alargó 3 meses la mediana de la supervivencia, a costa de una incidencia mayor de efectos adversos graves [1].

Otra combinación de anticuerpos inmunoestimulantes. El *durvalumab* y el *tremelimumab* también son inhibidores de los puntos de control inmunitario. Uno se dirige contra PD-L1 y el otro, contra CTLA-4. Se los autorizó en la UE, como parte del mismo protocolo y en combinación con la quimioterapia con platino, como tratamiento de primera línea para los pacientes con cáncer pulmonar no microcítico metastásico sin mutaciones sensibilizantes de EGFR o ALK, sin importar la proporción de células tumorales que expresen PD-L1 [2,4].

En un ensayo clínico, alargó la mediana de la supervivencia 2,3 meses. Para este problema, la combinación de *durvalumab* + *tremelimumab* no se comparó directamente con el *pembrolizumab* [2,4-6].

Su evaluación se basa en un ensayo clínico comparativo, aleatorizado y sin enmascaramiento en 1013 pacientes (mediana de edad de 64 años) con una condición física relativamente buena. En el 71% de los pacientes, menos de la mitad de las células tumorales expresaban PD-L1 (un factor que se tomó en cuenta para la aleatorización). Los pacientes recibieron *durvalumab* + *tremelimumab* + quimioterapia con platino o *durvalumab* + quimioterapia con platino o quimioterapia sola [4].

Cuando se había dado seguimiento a la mitad de los pacientes durante al menos 34 meses, la mediana de la supervivencia era 2,3 meses más larga en el grupo *durvalumab* + *tremelimumab* +

quimioterapia: 14 meses, versus 11,7 meses en el grupo que recibió quimioterapia sola (diferencia estadísticamente significativa). Este efecto se observó principalmente cuando el 50% o más de las células tumorales expresaban PD-L1. La mediana de la supervivencia fue de 13,1 meses en el grupo *durvalumab* + quimioterapia (no hubo una diferencia estadísticamente significativa en comparación con la quimioterapia sola o con *durvalumab* + *tremelimumab* + quimioterapia). Este ensayo clínico no se diseñó para mostrar una posible mejoría de la calidad de vida en el grupo *durvalumab* + *tremelimumab* [4-6].

Mayor incidencia de efectos adversos graves. En este ensayo clínico, la incidencia de eventos adversos graves fue mayor en el grupo *durvalumab* + *tremelimumab* + quimioterapia: se notificaron en el 44% de los pacientes, versus el 40% en el grupo *durvalumab* + quimioterapia, versus el 35% en el grupo que recibió quimioterapia sola. Se notificaron eventos adversos que provocaron la interrupción del tratamiento en el 22% versus el 20% versus el 15% de los pacientes, respectivamente. Ocurrieron muertes asociadas a un evento adverso en el 12% versus el 10% versus el 9% de los pacientes, respectivamente, sobre todo debido a neumonía o trastornos cardíacos [4,5].

Los eventos adversos registrados fueron los que suelen ocurrir con los inmunoestimulantes, generalmente trastornos autoinmunes que afectan varios órganos (en el 32% versus el 17% versus el 4%), que en la mitad de los casos fueron irreversibles [4]. Se notificó hipertensión grave en el 2,4% de los pacientes en el grupo *durvalumab* + *tremelimumab* + quimioterapia, versus el 0,6% en el grupo que recibió quimioterapia sola. El riesgo de hipertensión parece aumentar cuando se combinan los inmunoestimulantes en lugar de usarlos en monoterapia [4,7].

Revisión de la literatura hasta el 11 de marzo de 2024

En respuesta a nuestra solicitud de información, AstraZeneca nos proveyó documentos administrativos publicados y elementos relacionados con el empaquetado.

1. Prescrire Editorial Staff “Ipilimumab (Yervoy®) and nivolumab (Opdivo®), in combination with other cytotoxic drugs, as first-line treatment for certain lung cancers” *Prescrire Int* 2022; **31** (237): 124.
2. EMA - CHMP “Public assessment report for Imfinzi. EMEA/H/C/004771/II/0041” 15 December 2022: 119 pages.
3. Prescrire Editorial Staff “Pembrolizumab - Keytruda®. With cytotoxic drugs in metastatic lung cancer: useful first-line combination when PD-L1 expression is low” *Prescrire Int* 2020; **29** (212): 37-38.
4. EMA - CHMP “Public assessment report for Tremelimumab AstraZeneca. EMEA/H/C/004650/0000” 15 December 2022: 162 pages.
5. HAS - Commission de la Transparence “Avis-Imfinzi et Tremelimumab AstraZeneca” 30 August 2023: 28 pages.
6. Johnson ML et al. “Durvalumab with or without tremelimumab in combination with chemotherapy as first-line therapy for metastatic non-small-cell lung cancer: The phase III POSEIDON study” *J Clin Oncol* 2022; **41** (6): 1213-1227.
7. Turker I et al. “Combination immune checkpoint inhibitor therapy is associated with increased blood pressure in melanoma patients” *Hypertension* 2023; **80** (3): e43-e45.

Emicizumab (Hemlibra) para la hemofilia A moderada con un riesgo de hemorragias graves*(Emicizumab (HEMLIBRA^o) in moderate haemophilia A with a risk of severe bleeding)**Prescrire International 2024; 33 (264): 269*Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2025; 28 (1)***Tags: seguridad emicizumab, riesgo de hemorragia por uso de emicizumab en el tratamiento de la hemofilia A****Nada nuevo**

La hemofilia A es provocada por una deficiencia del factor VIII de coagulación. Se considera que los pacientes cuyo nivel de actividad del factor VIII está entre el 1% y el 5% padecen hemofilia “moderada”. Algunos pacientes con esta forma moderada de la enfermedad suelen padecer eventos hemorrágicos graves, y se suele decir que tienen un “fenotipo hemorrágico grave”. Se les puede ofrecer infusiones intravenosas de *factor VIII* como medida preventiva durante diferentes períodos de tiempo dependiendo de su estado [1-3].

El *emicizumab* (Hemlibra - Roche) es un anticuerpo monoclonal que tiene el mismo efecto que el factor VIII. Se administra mediante inyecciones subcutáneas. Es el tratamiento de referencia para prevenir las hemorragias en pacientes con hemofilia A que han desarrollado inhibidores del factor VIII (anticuerpos anti-factor VIII). Para los pacientes con hemofilia A grave sin inhibidores del factor VIII, es una opción si la frecuencia de las infusiones intravenosas de *factor VIII* se vuelven demasiado problemáticas [1]. En la Unión Europea, también se lo autorizó para la prevención a largo plazo en los pacientes con hemofilia A moderada con un fenotipo hemorrágico grave sin inhibidores del factor VIII [2,3].

Este permiso de comercialización se basa en un ensayo clínico comparativo en 51 pacientes, la mayoría de los cuales ya habían padecido episodios hemorrágicos graves o frecuentes. Dado que el ensayo clínico no incluyó una comparación directa con el *factor VIII* a pesar de que habría sido factible, no se pudo demostrar si representa un avance para este problema [2,3].

Durante este ensayo clínico, no se reportó nada nuevo respecto del perfil de efectos adversos del *emicizumab*, que incluye en particular trombosis, reacciones en el lugar de la inyección y desarrollo de anticuerpos anti-*emicizumab*, que en algunos casos disminuyen la eficacia del medicamento [1,3]. También se ha reportado exantema, urticaria y angioedema desde que se empezó a comercializar [4]. Por lo general, para preparar una dosis de *emicizumab* es necesario extraer la solución de viales con diferentes concentraciones y volúmenes, lo que podría provocar errores.

Revisión de la literatura hasta el 9 de abril de 2024

1. “Emicizumab - Hemlibra^o and prevention of bleeding in haemophilia A, in the absence of factor VIII inhibitor” *Prescrire Int* 2020; 29 (215): 121.
2. HAS - Commission de la Transparence “Avis-Hemlibra” 10 May 2023: 26 pages.
3. EMA - CHMP “Public assessment report for Hemlibra. EMEA/H/C/004406/II/0027” 15 December 2022: 92 pages.
4. EMA “Procedural steps taken and scientific information after the authorization for Hemlibra” 7 February 2024: 13 pages.

Fenfluramina (Fintepla) para el síndrome de Lennox-Gastaut (*Fenfluramine (FINTEPLA^o) in Lennox-Gastaut syndrome*)*Prescrire International 2024; 33 (263): 237-238*Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2025; 28 (1)***Tags: nueva indicación fenfluramina para convulsiones asociadas al síndrome de Lennox-Gastaut en combinación con antiepilépticos****No es aceptable**

En un ensayo clínico controlado con placebo de 14 semanas que incluyó a 263 pacientes, la *fenfluramina* pareció disminuir la frecuencia de las crisis epilépticas (-26% versus -8%), pero se desconocen sus consecuencias a largo plazo. No se ha descartado que aumente el riesgo de estado epiléptico. Esta anfetamina tiene muchos efectos adversos graves, incluyendo valvulopatías, hipertensión arterial pulmonar y trastornos neuropsiquiátricos.

Fintepla - *fenfluramina* solución oral• **2,2 mg** de *fenfluramina* por ml de solución
UCB Pharma■ **Anfetamina**

■ **Nueva indicación:** “convulsiones asociadas al (...) síndrome de Lennox-Gastaut, como complemento de otros antiepilépticos, para pacientes de dos años y mayores”. [procedimiento centralizado UE – medicamento huérfano]

■ **Dosis:** 0,1 mg/kg dos veces al día durante la primera semana, 0,2 mg/kg dos veces al día durante la segunda semana,

posteriormente 0,35 mg/kg dos veces al día, sin sobrepasar los 26 mg por día.

El síndrome de Lennox-Gastaut es una forma grave de epilepsia que por lo general aparece entre los tres y los cinco años [1,2]. Los pacientes suelen padecer trastornos psicomotrices y conductuales graves, junto con discapacidad intelectual. Según un estudio de cohorte, los pacientes con este síndrome tienen 14 veces más posibilidades de morir durante la niñez o la adolescencia que los niños o adolescentes sanos, por lo general como consecuencia del estado epiléptico, una crisis epiléptica o por “muerte súbita sin causa aparente” [1,2].

El tratamiento farmacéutico se basa en combinaciones de antiepilépticos, pero por lo general no logran prevenir todas las convulsiones [1,2]. Usar más antiepilépticos aumenta el riesgo de padecer efectos adversos e interacciones farmacológicas [1,2].

Fenfluramina: un anorexígeno peligroso con un pasado

lamentable. La *fenfluramina* es una anfetamina que se autorizó en la década de 1960 en diferentes países para ayudar a los pacientes obesos a perder peso, debido a sus propiedades supresoras del apetito. Se usaba en dosis de 60 mg a 120 mg por día. Se retiró del mercado mundial varias décadas después

porque provocaba valvulopatías irreversibles y, en ocasiones, hipertensión arterial pulmonar mortal cuando se tomaba durante al menos tres meses [3].

En 2020, se la autorizó en la Unión Europea para tratar el síndrome de Dravet —una forma grave de epilepsia— a partir de los dos años [3]. Para este problema, en dos ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo que duraron solo algunos meses, añadir *fenfluramina* al tratamiento antiepiléptico aumentó la incidencia del estado epiléptico, a pesar de que disminuyó la frecuencia general de las crisis convulsivas. El estado epiléptico es una crisis convulsiva prolongada que puede provocar secuelas neurológicas o la muerte. Además de los efectos adversos cardiovasculares, la *fenfluramina* conlleva un riesgo de trastornos neuropsiquiátricos (insomnio, depresión, alucinaciones, comportamiento anómalo, abuso y dependencia) y pérdida de peso, con consecuencias desconocidas para el crecimiento [3].

Recientemente, también se autorizó a la *fenfluramina* para tratar a pacientes con síndrome de Lennox-Gastaut de dos años y mayores, en combinación con antiepilépticos.

Un ensayo clínico controlado con placebo nada convincente.

No se ejecutaron ensayos clínicos aleatorizados que compararan a la *fenfluramina* con un antiepiléptico para tratar este problema [4,5]. Su evaluación clínica se basa principalmente en un ensayo clínico aleatorizado, de doble ciego y controlado con placebo en 263 pacientes de entre 2 y 35 años (mediana de edad de 13 años) [4]. Los pacientes ya estaban recibiendo entre uno y cuatro antiepilépticos (la mayoría, tres). Además de este tratamiento, se los aleatorizó para que recibieran 0,2 mg/kg o 0,7 mg/kg de *fenfluramina* o un placebo diariamente durante 14 semanas. Este artículo notificó únicamente los resultados del grupo que recibió la dosis más alta de *fenfluramina*, dado que es la que se recomienda en el resumen de las características del producto. A pesar de la aleatorización, algunas de las características iniciales fueron diferentes entre los grupos: en particular, los pacientes en el grupo *fenfluramina* tenían una mediana de 83 crisis convulsivas por mes, frente a 53 en el grupo placebo. Esto puede haber sesgado los resultados [4].

La mediana del número de convulsiones disminuyó en ambos grupos: el 26% en el grupo *fenfluramina* versus el 8% en el grupo placebo (diferencia estadísticamente significativa). No hubo una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos en la proporción de pacientes que evidenciaron una mejoría clínica global, basándose en el puntaje notificado por el investigador [4]. Se notificó estado epiléptico como evento adverso en 2 pacientes en el grupo *fenfluramina* (2,3%), versus 1 paciente en el grupo placebo (1,1%) [4].

Incidencia más alta de eventos adversos graves. En este ensayo clínico, se notificaron eventos adversos con más frecuencia en el grupo *fenfluramina* que en el grupo placebo: en

el 11,5% de los pacientes versus el 4,6%, principalmente debido a una incidencia más alta de trastornos gastrointestinales e infecciones [4]. Se registró una “muerte súbita sin causa aparente durante una crisis” de un niño en el grupo *fenfluramina*, versus ninguno en el grupo placebo. Los investigadores no consideraron que esta muerte se relacionara causalmente con el medicamento [4]. Los eventos adversos notificados con más frecuencia en el grupo *fenfluramina* fueron principalmente: disminución del apetito (36% versus 12%), fatiga (24% versus 16%), somnolencia y letargo (22% versus 16%), diarrea (13% versus 5%) y pérdida de peso (8% versus 2%) [6]. También se han notificado casos de agresividad con la *fenfluramina*, por lo que se añadió este efecto adverso al resumen europeo de las características del producto (RCP).

En este estudio, que duró pocas semanas, se notificó una insuficiencia valvular leve en dos pacientes en los grupos *fenfluramina*, versus ninguno en el grupo placebo [4]. Además, se notificó a los sistemas de farmacovigilancia de Francia y Europa un caso de hipertensión arterial pulmonar asociado a la *fenfluramina* y dos de pericarditis [7].

Es muy posible que la *fenfluramina* provoque interacciones farmacológicas [3].

Aún tiene defectos en el empaquetado que pueden provocar errores. La farmacéutica no aprovechó la extensión del permiso de comercialización de Fintepla para mejorar el empaquetado y reducir el riesgo de errores. Las jeringas provistas siguen estando graduadas en mililitros a pesar de que las dosis se expresan en mg por kg, y el envase aún contiene jeringas con diferentes capacidades [3,8]. Durante el ensayo clínico, tres pacientes recibieron una sobredosis por error [4].

Revisión de la literatura hasta el 5 de marzo de 2024

En respuesta a nuestra solicitud de información, UCB Pharma no nos proveyó documentación sobre su producto.

1. Prescrire Editorial Staff “Cannabidiol - Epidyolex°. In certain severe forms of childhood epilepsy: an option to consider, but liver function must be monitored” *Prescrire Int* 2020; **29** (218): 205-207.
2. Wilfong A et al. “Lennox-Gastaut syndrome” Uptodate. uptodate.com accessed 8 December 2023: 19 pages.
3. Prescrire Editorial Staff “Fenfluramine (Fintepla°) in Dravet syndrome. Higher incidence of convulsive status epilepticus, and serious cardiovascular risks in the long term” *Prescrire Int* 2022; **31** (233): 9-11.
4. EMA - CHMP “Public assessment report for Fintepla. EMEA/H/C/003933/II/0012” 15 December 2022: 121 pages.
5. Knupp KG et al. “Efficacy and safety of fenfluramine for the treatment of seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome” *JAMA Neurol* 2022; **79** (6): 554-564.
6. US FDA “Full prescribing information-Fintepla” December 2023.
7. ANSM “Comité scientifique permanent de pharmacovigilance et bon usage - Formation restreinte expertise et bon usage. Séance du 12 décembre 2023” 12 December 2023: 9 pages.
8. EMA “SmPC-Fintepla” 19 March 2024.

Finerenona (Kerendia) para la enfermedad renal crónica con albuminuria asociada a la diabetes tipo 2*(Finerenone (Kerendia®) in chronic kidney disease with albuminuria associated with type 2 diabetes)*

Prescrire International 2024; 33 (263): 229-232

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2025; 28 (1)*

Tags: finerenona no redujo la mortalidad ni el riesgo de progresión a insuficiencia renal terminal, no hay evidencia clínica que demuestre que la finerenona represente un avance un avance terapéutico para pacientes con diabetes tipo 2 y enfermedad renal crónica

Incidencia alta de hiperpotasemia y escasos beneficios renales

Nada nuevo

En dos ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo en aproximadamente 13.000 pacientes con diabetes tipo 2 y con albuminuria y enfermedad renal crónica de diferente gravedad, se observó que añadir *finerenona* a un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) o a un bloqueante del receptor de la angiotensina II (BRA) no redujo la mortalidad ni el riesgo de progresión a insuficiencia renal terminal. En un ensayo clínico en el que la mayoría de los pacientes presentaban albuminuria grave, la *finerenona* redujo el riesgo de un descenso mantenido de la tasa de filtrado glomerular, que ocurrió en aproximadamente un 17% de los pacientes, versus el 20% en el grupo placebo. Sin embargo, ya que no se la comparó con una gliflozina, es imposible determinar si este efecto constituye un avance terapéutico. En un ensayo clínico en el que la mayoría de los pacientes presentaban albuminuria moderada, la *finerenona* redujo el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca (aproximadamente un 3,2% de los pacientes versus el 4,4%), sin beneficios para el empeoramiento de la función renal. La *finerenona* causa hiperpotasemia frecuentemente, conlleva un riesgo de hipotensión y de insuficiencia renal aguda, e interactúa con muchos medicamentos. En resumen, no se ha demostrado que la *finerenona* represente un avance sobre otros medicamentos disponibles para tratar a pacientes con diabetes tipo 2 y enfermedad renal crónica.

Kerendia - *finerenona* comprimidos

• **10 mg o 20 mg** de *finerenona* por comprimido

Bayer Healthcare

■ **Antagonista del receptor de aldosterona**

■ **Indicación:** “adultos con enfermedad renal crónica (con albuminuria) asociada a la diabetes tipo 2”. [procedimiento centralizado UE]

■ **Dosis:** la dosis inicial se basa en la tasa de filtrado glomerular del paciente:

– 20 mg una vez al día si la tasa es de 60 ml/min/1,73 m² o más alta;

– 10 mg una vez al día si la tasa está entre 25 y 59 ml/min/1,73 m². No se debe iniciar el tratamiento con *finerenona* si la tasa de filtrado glomerular es menor a 25 ml/min/1,73 m².

Posteriormente, la dosis diaria se ajusta (10 mg o 20 mg máximo una vez al día) según la tasa de filtrado glomerular y la concentración sérica de potasio. Se debe interrumpir el tratamiento si la tasa de filtrado glomerular es menor a 25 ml/min/1,73 m².

Comparar antes de decidir**Breve resumen de la enfermedad renal crónica en pacientes con diabetes tipo 2**

Los pacientes con diabetes tipo 2 tienen un riesgo de padecer macroangiopatía, que ocasiona episodios cardiovasculares, y microangiopatía, que afecta los capilares, como los que conforman los glomerulos renales, lo que puede provocar insuficiencia renal [1].

En los pacientes diabéticos, la enfermedad renal crónica se define como la excreción urinaria de albúmina alta y/o la tasa de filtrado glomerular baja [2]. La primera señal detectable de la enfermedad renal crónica es el aumento de la presencia de albúmina en la orina. La albuminuria se considera moderada cuando el cociente albúmina/creatinina en orina es de entre 30 mg/g y 300 mg/g, y grave cuando este cociente supera los 300 mg/g [1,2]. Mientras más alta la albuminuria, más rápidamente se deteriora el filtrado glomerular, que en algunos casos evoluciona a insuficiencia renal terminal en pocos años y hace necesario dializarse o recibir un trasplante renal. Sin embargo, incluso frente a la presencia de albuminuria, los episodios cardiovasculares mortales ocurren con mucha más frecuencia en pacientes con diabetes que en los que padecen insuficiencia renal terminal [1,2].

Los medicamentos de referencia son un inhibidor de la ECA o un BRA. El pilar del tratamiento para prevenir o retrasar las complicaciones clínicas de la diabetes tipo 2 consiste en medidas dietéticas y actividad física, y la corrección de cualquier otro factor de riesgo cardiovascular, sin importar si padecen enfermedad renal crónica o no [2]. Si se considera usar hipoglucemiantes, la *metformina* es la primera elección [3].

Si el paciente tiene enfermedad renal crónica con albuminuria e hipertensión, los tratamientos de primera línea para disminuir el riesgo de evolución a insuficiencia renal terminal son un inhibidor de la ECA o un BRA, como el *irbesartán* o el *losartán*. En algunos casos, también se los ofrece si no padecen hipertensión [1,2,4]. No se ha demostrado que los inhibidores de la ECA tengan una eficacia superior a los BRA, ni viceversa. Los inhibidores de la ECA y los BRA no se deberían combinar, debido a que aumentarían el riesgo de lesión renal aguda [1,2]. Ambos pueden causar hiperpotasemia, insuficiencia renal (sobre todo cuando se combinan con otros medicamentos que conllevan este riesgo), angioedema y trastornos cutáneos. La tos ocurre con más frecuencia con los inhibidores de la ECA que con los BRA [1]. En un metaanálisis de ensayos clínicos que evaluaron a los BRA, se observó un aumento de la incidencia de cáncer [5].

Dapagliflozina: es una opción, siempre que se tome en cuenta el riesgo de efectos adversos graves.

Tres ensayos clínicos aleatorizados, de doble ciego y controlados con placebo evaluaron el riesgo de añadir una gliflozina (inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2) a un hipoglucemiante, por lo general *metformina*, para tratar a pacientes con diabetes y enfermedad renal crónica. En el ensayo clínico que evaluó la *dapagliflozina* en pacientes con diabetes tipo 2 e insuficiencia

renal de moderada a grave, tras una mediana de seguimiento de 2,4 años, la mortalidad por todas las causas fue más baja con la *dapagliflozina*: 4,7% versus el 6,8%. Al parecer, esta diferencia estadísticamente significativa se debe en parte a que hubo menos muertes por causas que no eran renales ni cardiovasculares. La incidencia de insuficiencia renal terminal fue menor en el grupo *dapagliflozina*: 5,1% versus el 7,5%. Los resultados de los ensayos clínicos que evaluaron otras gliflozinas son menos concluyentes [3,6]. Estos beneficios se deben sopesar contra los efectos adversos —en ocasiones, graves— de las gliflozinas, en particular de: infecciones genitales y de las vías urinarias, fascitis necrosante del perineo (gangrena de Fournier), insuficiencia renal, cetoacidosis diabética y aumento del riesgo de amputaciones [3,6].

¿Qué hay de nuevo?

Un antagonista del receptor de la aldosterona

La *finerenona* es un antagonista “selectivo” del receptor de la aldosterona (también llamado receptor de mineralocorticoides) similar a la *espironolactona* y la *eplerenona*. A diferencia de esos dos, se afirma que la *finerenona* no tiene efectos antiandrógenos. El bloqueo de los receptores de la aldosterona produce efectos como la atenuación de ciertas reacciones inflamatorias en los riñones y la aparición de fibrosis renal: se cree que estos dos mecanismos contribuyen a la lesión del órgano que se observa en la enfermedad renal crónica asociada a la diabetes [7]. Este mecanismo de acción no es nuevo, y con la *espironolactona* y la *eplerenona* se han descrito efectos similares que afectan al corazón, de ahí su uso para la insuficiencia cardíaca (a) [7,8].

En la UE, también se ha autorizado el uso de *finerenona* para tratar a pacientes con enfermedad renal crónica y albuminuria asociada a la diabetes tipo 2 [9].

¿Reduce la *finerenona* la mortalidad, la incidencia de episodios cardiovasculares o de insuficiencia renal terminal al tratar este problema? ¿Y cuáles son sus efectos adversos?

¿Es eficaz?

No redujo la mortalidad ni las complicaciones graves de la enfermedad renal crónica

Nuestra búsqueda bibliográfica no identificó ensayos clínicos que hicieran una comparación directa de la *finerenona* con una gliflozina en pacientes con diabetes tipo 2 y enfermedad renal crónica.

Los datos de las evaluaciones clínicas de la *finerenona* para tratar este problema provienen principalmente de dos ensayos clínicos aleatorizados, de doble ciego y controlados con placebo que tuvieron protocolos similares. Incluyeron a adultos (mediana de edad de aproximadamente 65 años) con diabetes tipo 2 [4,7,10-13].

En el momento de inscribirse, la diabetes se había diagnosticado 15 años antes en promedio; casi todos tenían hipertensión, y aproximadamente un 45% tenía antecedentes de enfermedades cardiovasculares. Casi todos los pacientes tomaban un inhibidor de la ECA o un BRA, y menos del 10% tomaba una gliflozina. Dependiendo del ensayo clínico, entre el 44% y el 69% de los pacientes tomaba una biguanida, como la *metformina* [4,7,10-13].

Pacientes con enfermedad renal crónica “avanzada”: **incidencia levemente menor de descenso mantenido del filtrado glomerular y de episodios cardiovasculares, sin disminución demostrada de la mortalidad o de la insuficiencia renal terminal.** El ensayo clínico “Fidelio-DKD” incluyó a 5.734 pacientes con enfermedad renal crónica “avanzada”: el 86% tenía una tasa de filtrado glomerular de entre 25 ml/min/1,73 m² y 60 ml/min/1,73 m² (y, en la mitad de los pacientes, menor a 45 ml/min/1,73 m²), y el 88% presentaba albuminuria grave (más de 300 mg/g) [4,7,10].

Cuando se había dado seguimiento a la mitad de los pacientes durante al menos 2,6 años, el 7,7% de los pacientes en el grupo *finerenona* había muerto, versus el 8,6% en el grupo placebo (diferencia estadísticamente insignificante) [4,7,10].

El criterio principal de valoración fue el intervalo hasta la aparición de uno de los siguientes eventos renales: insuficiencia renal terminal (definida como el comienzo de la diálisis, un trasplante renal o una tasa de filtrado glomerular estimada menor a 15 ml/min/1,73 m²), un descenso mantenido de la tasa de filtrado glomerular de al menos un 40% respecto de la inicial, o la muerte por causas renales [4,7,10]. Ocurrió uno de estos eventos en el 17,8% de los pacientes en el grupo *finerenona*, versus el 21,1% en el grupo placebo (p=0,0014). La diferencia se debe principalmente a la menor incidencia del descenso mantenido de la tasa de filtrado glomerular en al menos un 40%: se notificó en aproximadamente un 17% de los pacientes en el grupo *finerenona*, versus el 20% (p=0,0009). No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en la incidencia de los demás eventos [4,7,10]. Uno de los criterios secundarios de valoración fue el intervalo hasta la aparición de uno de estos cuatro episodios cardiovasculares: muerte por causas cardiovasculares, infarto del miocardio sin desenlace mortal, ictus sin desenlace mortal u hospitalización por insuficiencia cardíaca [4,7,10]. Ocurrió uno de estos episodios en el 13% de los pacientes en el grupo *finerenona*, versus el 14,8% en el grupo placebo (p=0,0339; diferencia estadísticamente significativa según el protocolo), sin diferencias estadísticamente significativas entre los grupos para cada uno de estos eventos por separado [4,7,10].

Pacientes con enfermedad renal crónica “temprana”: **no se demostró una disminución de la mortalidad cardiovascular ni de las complicaciones renales.**

El ensayo clínico “Figaro-DKD” incluyó a 7.437 pacientes con enfermedad renal crónica “temprana”: el 62% de los pacientes tenía una tasa de filtrado glomerular mayor o igual a 60 ml/min/1,73 m² (el 21% tenía una tasa de entre 45 ml/min/1,73 m² y 60 ml/min/1,73 m²), y aproximadamente la mitad de los pacientes presentaba albuminuria moderada (entre 30 mg/g y 300 mg/g) [11-13]. Cuando se había dado seguimiento a la mitad de los pacientes durante al menos 3,4 años, el 9% de los pacientes en el grupo *finerenona* había muerto, versus el 10,1% en el grupo placebo (diferencia estadísticamente insignificante) [12,13].

Se notificó un episodio cardiovascular (el criterio principal de valoración, usando la misma definición que el ensayo clínico Fidelio-DKD) en el 12,4% de los pacientes en el grupo *finerenona*, versus el 14,2% en el grupo placebo (diferencia estadísticamente significativa). La diferencia se debe a una incidencia menor de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca

(3,2% versus 4,4%; $p=0,0043$), sin una disminución demostrada de la incidencia de muerte cardiovascular, infarto del miocardio o ictus [11-13].

En este ensayo clínico, el intervalo hasta el primer evento renal (usando la misma definición que el ensayo clínico Fidelio-DKD) fue un criterio de valoración secundario. Ocurrió uno de estos eventos en el 9,5% de los pacientes en el grupo *finerenona*, versus el 10,8% en el grupo placebo (diferencia estadísticamente insignificante). La insuficiencia renal terminal ocurrió en el 1,2% de los pacientes en el grupo *finerenona*, versus el 1,7% en el grupo placebo (diferencia estadísticamente insignificante) [11-13].

Un análisis combinado de los dos ensayos clínicos no descubrió diferencias estadísticamente significativas entre los grupos respecto a la mortalidad cardiovascular o la mortalidad por todas las causas [12].

¿Cuáles son sus daños?

Controlar la hiperpotasemia

Dado que la *finerenona* es similar a la *espironolactona* y la *eplerenona*, se puede prever que sus efectos adversos incluyan, en particular: hiperpotasemia y sus consecuencias cardíacas; hemorragia digestiva alta; y los efectos que son frecuentes con todos los diuréticos (hipotensión, hiponatremia, deshidratación e insuficiencia renal) [14].

En el informe de evaluación que hizo público, la EMA analizó los efectos adversos de la *finerenona* usando los datos combinados de los estudios Fidelio-DKD y Figaro-DKD [12].

Incidencia alta de hiperpotasemia. En ambos ensayos clínicos, la hiperpotasemia ocurrió con más frecuencia en los grupos *finerenona*: se registró en aproximadamente un 14% de los pacientes, versus el 7% en los grupos placebo.

Como se preveía, la incidencia de hiperpotasemia fue inversamente proporcional a la tasa de filtrado glomerular inicial. Se consideró grave en el 1,1% versus el 0,2% de los pacientes, respectivamente [2].

Se notificó hiponatremia en el 1,3% de los pacientes en los grupos *finerenona*, versus el 0,7% en los grupos placebo [15].

Hiperuricemia. Se notificó hiperuricemia en el 4,5% de los pacientes en los grupos *finerenona*, versus el 3,4% en los grupos placebo, sin diferencia en la incidencia de crisis de gota o de cálculos renales [12].

Hipotensión. Se notificó hipotensión en el 4,2% de los pacientes en los grupos *finerenona*, versus el 2,5% en los grupos placebo. También fueron más frecuentes los mareos en los grupos *finerenona* (5,3% versus 4,6%), sin diferencia en la incidencia de síncope o de caídas [12].

Insuficiencia renal aguda. Se notificó insuficiencia renal aguda en el 14,3% de los pacientes en los grupos *finerenona*, versus el 12,8% en los grupos placebo [12].

¿Interacciones farmacológicas?

Múltiples interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas

La *finerenona* es metabolizada principalmente por la isoenzima CYP3A4 del citocromo P450 y, en menor medida, por CYP2C8 [7]. Por lo tanto, es posible que ocurran numerosas interacciones farmacocinéticas, que en particular pueden aumentar el riesgo de efectos adversos cuando se usa *finerenona* simultáneamente con un inhibidor de CYP3A4 (*itraconazol*, *ketoconazol*, *claritromicina*, *ritonavir*, jugo de pomelo, etc.) y disminuir su eficacia con inductores de esas enzimas (*rifampicina*, *carbamazepina*, *fenitoína*, *fenobarbital*, *hierba de San Juan*, etc.) [9].

También se pueden prever interacciones farmacodinámicas, con un aumento del riesgo de hiperpotasemia cuando se usa *finerenona* con sales de potasio u otros medicamentos que aumenten los niveles séricos de potasio, como la *trimetoprima* (un antibiótico), un inhibidor de la ECA, un BRA o un antiinflamatorio no esteroide. El riesgo de hipotensión aumenta cuando se usa *finerenona* al mismo tiempo que otros medicamentos que bajan la tensión arterial [9,14].

¿Y si la paciente está embarazada?

Como precaución, evitar su uso

En estudios de la *finerenona* con animales, se demostró su toxicidad embriofetal en dosis que son tóxicas para la madre, que provocaron en particular la reducción del peso fetal y el retraso de la osificación [7,9]. En las hembras, se observó una disminución de la fertilidad [9].

No se dispone de datos sobre el uso de *finerenona* en mujeres embarazadas [9]. Los diuréticos como la *espironolactona* pueden provocar desequilibrios de los fluidos y los electrolitos, y reducir la perfusión placentaria, lo que puede dañar al feto [14]. En vista de tantas incertidumbres, es prudente evitar el uso de *finerenona* durante el embarazo y recomendar que las mujeres que pudieran quedar embarazadas utilicen anticonceptivos.

En la práctica

La eficacia demostrada es insuficiente

Para los pacientes con diabetes tipo 2 y enfermedad renal crónica con albuminuria, dos ensayos clínicos en aproximadamente 13.000 pacientes no demostraron que añadir *finerenona* al tratamiento con un inhibidor de la ECA o un BRA reduzca la mortalidad cardiovascular o la mortalidad por todas las causas. Para los pacientes con albuminuria grave, la *finerenona* parece reducir el empeoramiento de la tasa de filtrado glomerular, pero no se demostró que reduzca la incidencia de enfermedad renal terminal. Es imposible determinar si este efecto representa un avance real para los pacientes, ya que no se comparó a la *finerenona* con una gliflozina. En los pacientes cuya tasa de filtrado glomerular no estaba tan deteriorada en general y cuya albuminuria era menos grave, la *finerenona* provocó una disminución modesta del riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca, sin efectos demostrados sobre la función renal. Estos beneficios se deben sopesar con el riesgo de hiperpotasemia (frecuente) y de hipotensión, así como con las numerosas interacciones farmacológicas que exacerban estos riesgos.

En la práctica, la *finerenona* no ofrece ventajas terapéuticas reales sobre otros medicamentos disponibles para tratar a

pacientes con enfermedad renal crónica y albuminuria asociada a la diabetes.

Notas

a- Estudios de tamaño pequeño y a corto plazo indican que la espirolactona y la eplerenona reducen la albuminuria en pacientes diabéticos, pero no se ha evaluado a estos medicamentos específicamente en pacientes con enfermedad renal crónica asociada a la diabetes tipo 2 (ref. 2).

Revisión producida por el equipo editorial de Prescrire de manera colectiva: sin conflictos de interés

Búsqueda bibliográfica y metodología

Nuestra búsqueda bibliográfica se basó en el monitoreo prospectivo continuo, en la biblioteca de *Prescrire*, de las publicaciones internacionales más importantes y de los boletines que son miembro de la Sociedad Internacional de Boletines de Medicamentos (ISDB). También consultamos sistemáticamente el recurso de farmacología clínica *Martindale: The Complete Drug Reference* y los sitios en línea de la EMA y de la FDA de EE UU, hasta el 8 de abril de 2024.

También investigamos en las bases de datos Embase (1980-semana 9 de 2024), Medline (1950-semana 4 de febrero de 2024), la biblioteca Cochrane (CDSR 2024, número 3; Central 2024, número 2) y Reprotox; los sitios en línea Kdigo, Kdoqi y NICE, y el registro de ensayos clínicos ClinicalTrials.gov, hasta el 4 de marzo de 2024.

Esta revisión bibliográfica se preparó usando la metodología estándar de *Prescrire*, que incluye la verificación de la elección de los documentos y su análisis, revisión externa y múltiples controles de calidad.

En respuesta a nuestra solicitud de información, Bayer Healthcare no nos proveyó documentación sobre su producto.

Futibatínib (Lytgobi) como tratamiento de segunda línea para el colangiocarcinoma inoperable o metastásico con una mutación FGFR2

(Futibatínib (LYTGOBI^o) as second-line treatment for inoperable or metastatic cholangiocarcinoma with an FGFR2 mutation) *Prescrire International* 2024; 33 (265): 295

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2025; 28 (1)

Tags: Futibatínib colangiocarcinoma localmente avanzado o metastásico con fusión o reordenación del receptor 2 del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR2) que haya empeorado tras al menos una línea previa de tratamiento sistémico, en monoterapia. Alteraciones del gen FGFR2

No es aceptable

Se evaluó únicamente en un ensayo clínico no comparativo en 103 pacientes. No se demostró que alargue la supervivencia, y los efectos adversos son frecuentes y, en ocasiones, graves. A mediados de 2024, el tratamiento sintomático era una mejor opción.

Lytgobi - *futibatínib* comprimidos

• 4 mg de *futibatínib* por comprimido

Taiho Pharmaceutical

■ **Antineoplásico; inhibidor de la tirosina cinasa cuya diana incluye a FGFR2**

■ **Indicación:** “colangiocarcinoma localmente avanzado o metastásico con fusión o reordenación del receptor 2 del factor

Referencias

1. Prescrire Editorial Staff “Hypertension and diabetes. If chlortalidone is unavailable, an ACE inhibitor is the first choice” *Prescrire Int* 2017; **26** (183): 155-160.
2. Kidney Disease Improving Global Outcomes “KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease” *Kidney Int* 2022; **102** (5S): S1-S127.
3. Prescrire Rédaction “Diabète de type 2, quand la metformine ne suffit pas. Si on ajoute un médicament: en général, liraglutide, dulaglutide ou sémaglutide en premier choix” *Rev Prescrire* 2023; **43** (478): 595-605.
4. HAS - Commission de la Transparence “Avis-Kerendia. Première évaluation” 19 October 2022: 31 pages.
5. Prescrire Rédaction “Inhibiteurs de l’enzyme de conversion (IEC), et antagonistes de l’angiotensine II, alias sartans” Interactions Médicamenteuses *Prescrire* 2024.
6. Prescrire Editorial Staff “Dapagliflozin (Forxiga^o) in chronic kidney disease” *Prescrire Int* 2022; **31** (239): 185.
7. EMA - CHMP “Public assessment report for Kerendia. EMEA/H/C/005200/0000” 16 December 2021: 159 pages.
8. Givertz MM et al. “Pharmacologic therapy of heart failure with reduced ejection fraction: Mechanisms of action” UpToDate. uptodate.com accessed 25 January 2024: 36 pages.
9. EMA “SmPC + PIL-Kerendia”: 20 February 2023.
10. Bakris GL et al. “Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes” *N Engl J Med* 2020; **383** (23): 2219-2229 + supplementary appendix: 48 pages.
11. HAS - Commission de la Transparence “Avis-Kerendia. Extension d’indication” 20 September 2023: 22 pages.
12. EMA - CHMP “Public assessment report for Kerendia. EMEA/H/C/005200/ II/0001/G” 15 December 2022: 172 pages.
13. Pitt B et al. “Cardiovascular events with finerenone in kidney disease and type 2 diabetes” *N Engl J Med* 2021; **385** (24): 2252-2263 + supplementary appendix: 63 pages.
14. Prescrire Rédaction “Diurétiques” Interactions Médicamenteuses *Prescrire* 2024.
15. US FDA “Full prescribing information-Kerendia” September 2022.

de crecimiento de fibroblastos (FGFR2) que haya empeorado tras al menos una línea previa de tratamiento sistémico”, en monoterapia. [procedimiento centralizado UE, permiso condicional]

■ **Dosis:** 20 mg, es decir, 5 comprimidos, una vez al día. La dosis diaria se puede reducir a 16 mg o 12 mg para manejar los efectos adversos o las interacciones farmacológicas.

El colangiocarcinoma es un cáncer raro de las vías biliares que se suele descubrir cuando está en una etapa inoperable o metastásica. Menos de un 10% de los pacientes continúan con vida cinco años después del diagnóstico [1-3].

Las células tumorales de aproximadamente un 9% a un 16% de los pacientes albergan alteraciones del gen *FGFR2*, que codifica al receptor 2 del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR2), un receptor con actividad de tirosina cinasa. Estas alteraciones, incluyendo las fusiones y las reordenaciones, parecen participar en el crecimiento tumoral. Los colangiocarcinomas con alteraciones *FGFR2* parecen tener un mejor pronóstico: por ejemplo, un estudio retrospectivo descubrió una mediana de la

supervivencia de 37 meses con las alteraciones de *FGFR2* versus 20 meses sin ellas [1].

No existe un tratamiento de referencia para el colangiocarcinoma inoperable que ha empeorado tras una línea de quimioterapia citotóxica [1-3]. Para este problema, no se ha demostrado que el *pemigatinib* —un inhibidor de varias tirosinas Cinasa, incluyendo a la actividad de tirosina asociada a *FGFR2*— mejore los desenlaces clínicos, y tiene efectos adversos graves, como: trastornos gastrointestinales frecuentes, hiperfosfatemia con trastornos óseos e incluso fracturas; trastornos oculares, incluyendo desprendimiento de la retina; y trastornos cutáneos, incluyendo trastornos ungueales y alopecia [1].

El *futibatinib* es otro inhibidor de la actividad de la tirosina cinasa asociada a los *FGFR* [4].

Se lo autorizó en la Unión Europea para tratar a pacientes con colangiocarcinoma inoperable o metastásico con una alteración del gen *FGFR2* que empeoró tras al menos una línea de tratamiento.

Sin evaluaciones comparativas. No se ejecutó ningún ensayo clínico comparativo de *futibatinib* para tratar este problema, ni siquiera versus el tratamiento sintomático. Su evaluación se basa en un ensayo clínico no comparativo en 103 pacientes de entre 22 y 79 años [2,3]. Su condición física se consideraba bastante buena a pesar de la enfermedad. La mediana de la supervivencia tras el inicio del tratamiento con *futibatinib* se estimó en 22 meses [2,3]. A falta de un tratamiento comparativo, este ensayo clínico no pudo demostrar si el *futibatinib* alarga la supervivencia.

Se consideró que el 42% de los pacientes “respondieron” al tratamiento basándose en una evaluación radiológica (el criterio principal de valoración), y la mediana de la duración de la respuesta fue de aproximadamente 10 meses. No se consideró que ningún paciente haya tenido una respuesta “completa” [2,3].

Muchos efectos adversos e interacciones farmacológicas. Los datos de las evaluaciones clínicas del *futibatinib* para tratar

diferentes problemas clínicos y a diferentes dosis, en un total de 469 pacientes, confirmaron que tiene un perfil de efectos adversos similar al del *pemigatinib*. Entre los 318 pacientes que recibieron 20 mg de *futibatinib* por día (la dosis recomendada en el permiso de comercialización), el 45% padeció al menos un efecto adverso que se consideró grave [2]. Un efecto adverso provocó la interrupción del tratamiento (por lo general, pasajera) en el 42% de los pacientes y una reducción de la dosis en el 36% [2].

En este ensayo clínico, el 8% de los pacientes padeció efectos adversos retinianos, incluyendo un caso de desprendimiento de la retina [2]. Se reportó hiperfosfatemia en casi todos los pacientes: un cuarto de los casos se consideró grave, y no se especificaron las consecuencias en cuatro casos. Los demás efectos adversos fueron los siguientes: trastornos ungueales (29%), eritrodisestesia palmo-plantar (15%), alopecia (35%), trastornos hepáticos (23%, principalmente enzimas hepáticas elevadas), diarrea (25%), estomatitis (22%) y fatiga (23%) [2].

El *futibatinib* es un sustrato de la isoenzima CYP3A4 del citocromo P450 y de la glicoproteína P, y es un inhibidor de la glicoproteína P y de BCRP. Por lo tanto, las posibilidades de interacciones farmacológicas son altas [2].

En los animales expuestos en el útero, el *futibatinib* causó malformaciones esqueléticas y viscerales, y muertes fetales. No se debería usar este medicamento en mujeres que están o que pudieran quedar embarazadas [4].

Revisión de la literatura hasta el 4 de junio de 2024

En respuesta a nuestra solicitud de información, Taiho Pharma nos envió documentos administrativos y documentos publicados.

1. Prescrire Editorial Staff “Pemigatinib (Pemazyre®) in certain cholangiocarcinomas” *Prescrire Int* 2022; **31** (243): 288.
2. EMA - CHMP “Public assessment report for Lytgobi. EMEA/H/C/005627/0000” 26 April 2023: 118 pages.
3. HAS - Commission de la Transparence “Avis-Lytgobi” 10 January 2024: 21 pages.
4. European Commission “SmPC-Lytgobi” 22 May 2024.

Ibrutinib (Imbruvica) en combinación con venetoclax como tratamiento de primera línea para la leucemia linfocítica crónica

(Ibrutinib (IMBRUVICA®) in combination with venetoclax as first-line therapy for chronic lymphocytic leukaemia)

Prescrire International 2024; **33** (264): 265-266

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2025; 28 (1)

Tags: efectividad y seguridad del ibrutinib en combinación con venetoclax para tratar a pacientes adultos con leucemia linfocítica crónica que no han sido tratados previamente. Inhibidor de la tirosina quinasa de Bruton. Inhibidor de la proteína BCL2. Tratamiento de primera línea para la leucemia linfocítica crónica, en monoterapia o en combinación con un anticuerpo anti-CD20

Nada nuevo

En dos ensayos clínicos aleatorizados, comparativos y sin enmascaramiento, bajó la incidencia del avance de la leucemia, pero no se demostró que reduzca la mortalidad. Un ensayo clínico lo comparó con *clorambucilo* + *obinutuzumab* en 211 pacientes delicados, y el otro, que aportó evidencia de baja calidad, lo comparó con *fludarabina* + *ciclofosfamida* +

rituximab en 523 pacientes con una condición física relativamente buena. Este beneficio se obtiene a costa de una incidencia mayor de eventos adversos graves en pacientes delicados.

Imbruvica - *ibrutinib* comprimidos

• **140 mg, 280 mg, 420 mg o 560 mg** de *ibrutinib* por comprimido

Janssen-Cilag

■ **Antineoplásico; inhibidor de la tirosina quinasa de Bruton**
 ■ **Nueva indicación:** “en combinación con (...) venetoclax (...) para tratar a pacientes adultos con leucemia linfocítica crónica que no han sido tratados previamente”. [procedimiento centralizado UE]

■ **Nueva dosis:** 420 mg por vía oral una vez al día en monoterapia durante 12 semanas; posteriormente se combina con *venetoclax* durante 48 semanas.

Para los pacientes con leucemia linfocítica crónica, cuando la enfermedad avanza o se presentan síntomas, la elección del tratamiento de primera línea depende en particular de la edad y la condición física del paciente, y de la presencia o ausencia de ciertas mutaciones genéticas en las células tumorales, incluyendo una delección 17p o una mutación TP53, que son factores adversos para el pronóstico. Si ninguna de estas anomalías genéticas está presente, se ofrece a los pacientes la combinación de los citotóxicos *fludarabina* + *ciclofosfamida* + el anticuerpo anti-CD20 *rituximab*, si pueden tolerar sus efectos adversos. Para los pacientes que están más delicados, en particular debido a la edad, es más apropiada una quimioterapia que provoque menos efectos adversos, como la combinación del citotóxico *clorambucilo* con un anticuerpo monoclonal anti-CD20 [1,2].

En la Unión Europea, el inhibidor de la tirosina quinasa de Bruton *ibrutinib* y el inhibidor de la proteína BCL2 *venetoclax* están autorizados como tratamiento de primera línea para la leucemia linfocítica crónica, en monoterapia o en combinación con un anticuerpo anti-CD20, aunque no se ha demostrado que ninguno de estos tratamientos represente un avance terapéutico. Recientemente, también se autorizó al *ibrutinib* en combinación con el *venetoclax* para tratar este problema [1-4].

El permiso de comercialización de la combinación de *ibrutinib* + *venetoclax* se basa principalmente en un ensayo clínico aleatorizado sin enmascaramiento versus *clorambucilo* + el anticuerpo anti-CD20 *obinutuzumab* en 211 pacientes delicados que no habían sido tratados, con una mediana de edad de 71 años. Solo un 4% de los pacientes presentaba una mutación TP53. Cuando se había dado seguimiento a la mitad de los pacientes durante al menos tres años, el 10% de los pacientes en el grupo *ibrutinib* + *venetoclax* había muerto, versus el 15% en el grupo *clorambucilo* + *obinutuzumab* (diferencia estadísticamente significativa). Se reportó avance de la leucemia (basándose en criterios radiológicos y de laboratorio) o muerte en el 20% de los pacientes en el grupo *ibrutinib* + *venetoclax*, versus el 65% en el grupo control (diferencia estadísticamente significativa) [5].

Otro ensayo clínico aleatorizado sin enmascaramiento comparó al *ibrutinib* + *venetoclax* con la *fludarabina* + *ciclofosfamida* + *rituximab* en 523 pacientes con una condición física relativamente buena. Los pacientes no presentaban delecciones 17p o mutaciones TP53. En este ensayo clínico, la duración del tratamiento con *ibrutinib* + *venetoclax* fue mucho más larga que la recomendada en el permiso de comercialización (mediana de la duración de aproximadamente dos años). Tras una mediana de seguimiento de aproximadamente 44 meses, el 3,5% de los pacientes en el grupo *ibrutinib* + *venetoclax* había muerto, versus el 9,5% en el grupo control (no se planeó un análisis estadístico en el protocolo). Se reportó avance de la leucemia en el 5% de

los pacientes en el grupo *ibrutinib* + *venetoclax*, versus el 29% en el grupo *fludarabina* + *ciclofosfamida* + *rituximab* (diferencia estadísticamente significativa) [6].

El permiso de comercialización de la combinación como tratamiento de primera línea también se refiere a los pacientes con una delección 17p o una mutación TP53, aunque no se incluyó a ese tipo de pacientes en los ensayos clínicos comparativos. Al opinar favorablemente sobre el permiso de comercialización para tratar a esos pacientes con esta combinación, la EMA se remitió a los datos no comparativos que se obtuvieron en 27 pacientes [5,6].

El *ibrutinib* tiene muchos efectos adversos que a veces son graves. Incluyen los siguientes: trombocitopenia y hemorragia; neutropenia e infecciones; enfermedad pulmonar intersticial; cánceres; accidente cerebrovascular; arritmias; muerte súbita o muerte por causas cardíacas, e insuficiencia cardíaca; y lesión renal aguda. Además de estos efectos adversos, los pacientes pueden padecer también los del *venetoclax*, que incluyen síndrome de lisis tumoral, trastornos hematológicos, infecciones, trastornos gastrointestinales y posiblemente aparición de un nuevo cáncer [1,4,7].

En el ensayo clínico versus *clorambucilo* + *obinutuzumab*, el 46% de los pacientes en el grupo *ibrutinib* + *venetoclax* experimentó al menos un evento adverso grave, versus el 28% en el grupo control, sobre todo trastornos cardíacos (13% versus 3%), como fibrilación auricular e insuficiencia cardíaca. Se reportaron eventos adversos que provocaron la interrupción del tratamiento en el 21% de los pacientes en el grupo *ibrutinib* + *venetoclax*, versus el 8% en el grupo control. En el ensayo clínico versus *fludarabina* + *ciclofosfamida* + *rituximab*, se reportaron eventos adversos graves en aproximadamente la mitad de los pacientes en cada grupo [5,6].

Revisión de la literatura hasta el 5 de abril de 2024

En respuesta a nuestra solicitud de información, Janssen-Cilag no nos preveyó documentación sobre su producto.

1. Prescrire Editorial Staff “Venetoclax (Venclyxto[®]) as first-line treatment for chronic lymphocytic leukaemia, in combination with obinutuzumab” *Prescrire Int* 2023; **32** (253): 260-261.
2. HAS - Commission de la Transparence “Avis-Imbruvica” 22 March 2023: 28 pages.
3. Prescrire Rédaction “Ibrutinib (Imbruvica[®]) + anti-CD20 et leucémie lymphoïde chronique en première ligne” *Rev Prescrire* 2021; **41** (455): 656-657.
4. EMA “SmPC-Imbruvica” 7 March 2024 + “SmPC-Venclyxto” 31 December 2023.
5. EMA - CHMP “Public assessment report for Imbruvica. EMEA/H/C/003791/ II/0070” 23 June 2022: 136 pages.
6. Munir T et al. “Chronic lymphocytic leukemia therapy guided by measurable residual disease” *N Engl J Med* 2024; **390** (4): 326-337.
7. Prescrire Editorial Staff “Ibrutinib: increased risk of sudden death” *Prescrire Int* 2023; **32** (247): 104-105.

Ivosidenib (Tibsovo) como tratamiento de primera línea para la leucemia mieloide aguda con una mutación IDH1*(Ivosidenib (tibsovo^o) in the first-line treatment of acute myeloid leukaemia with an IDH1 mutation)**Prescrire International 2024; 33 (265): 285-288*Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2025; 28 (1)*

Tags: seguridad y efectividad de ivosidenib, interacciones farmacológicas de ivosidenib, ivosidenib en combinación con azacitidina para pacientes adultos diagnosticados recientemente con leucemia mieloide aguda con una mutación de la isocitrato deshidrogenasa-1 (IDH1) R132 que no son aptos para recibir la quimioterapia de inducción habitual.

Es posible que alargue la supervivencia, pero la magnitud del efecto es incierta y acarrea numerosos efectos adversos graves

Se reserva la valoración

Los datos de las evaluaciones de la combinación de *azacitidina* + *ivosidenib* como tratamiento de primera línea para la leucemia mieloide aguda con una mutación *IDH1* se basan en un único ensayo clínico versus *azacitidina* + placebo que tuvo varias fallas metodológicas que debilitan sus resultados. Según este ensayo clínico, es posible que añadir *ivosidenib* alargue la supervivencia, pero la dimensión de tal efecto es incierta. El *ivosidenib* expone a los pacientes a un riesgo de padecer efectos adversos graves y, en ocasiones, mortales, sobre todo prolongación del intervalo QT, síndrome de diferenciación, hemorragias, síndrome de Guillain-Barré y hepatotoxicidad. También es posible que interactúe con muchos medicamentos. Estos factores afectan considerablemente la calidad de vida de los pacientes que ya están delicados. A mediados de 2024, el balance riesgo-beneficio del *ivosidenib* para tratar este problema era incierto. Se debería continuar su evaluación y, en particular, debería incluir un ensayo clínico aleatorizado comparativo versus *azacitidina* + *venetoclax*.

Tibsovo - *ivosidenib* comprimidos

• **250 mg** de *ivosidenib* por comprimido

Servier

■ **Antineoplásico; inhibidor de IDH1 mutada**

■ **Indicación:** “*pacientes adultos diagnosticados recientemente con leucemia mieloide aguda con una mutación de la isocitrato deshidrogenasa-1 (IDH1) R132 que no son aptos para recibir la quimioterapia de inducción habitual*” en combinación con *azacitidina*. [procedimiento centralizado UE – medicamento huérfano]

■ **Dosis:** 500 mg (dos comprimidos de 250 mg) una vez al día: no deben comer nada desde al menos dos horas antes y hasta una hora después de la administración.

Comparar antes de decidir**Breve resumen de la leucemia mieloide aguda**

La leucemia mieloide aguda se caracteriza por la proliferación anormal de las células mieloides inmaduras. La mediana de la edad en la que se diagnostica es de 67 años. Solo un 10% a un 20% de los pacientes siguen con vida después de cinco años. Las células tumorales de aproximadamente un 6% a un 10% de los pacientes albergan una mutación en el gen *IDH1*, que codifica la enzima isocitrato deshidrogenasa-1. Al parecer, la enzima mutada participa en el bloqueo de la diferenciación celular y en la transformación de células sanas en células neoplásicas [1].

Cuando la quimioterapia citotóxica en dosis altas no es apropiada, la azacitidina es una opción. Para los pacientes con

leucemia mieloide aguda, el tratamiento de primera línea habitual es la quimioterapia citotóxica en dosis altas. Sin embargo, no siempre es una opción apropiada, ya que los efectos adversos suelen ser difíciles de tolerar, sobre todo para los pacientes de 75 años o mayores, o para los que tienen una condición física mala [2].

Para esos pacientes, el citotóxico *azacitidina* es una opción. Los principales efectos adversos de la *azacitidina* incluyen trastornos hematológicos, infecciones, trastornos gastrointestinales, pericarditis y fascitis necrosante. En un ensayo clínico aleatorizado y de doble ciego en 431 adultos, la combinación de *azacitidina* + *venetoclax* (un antineoplásico que inhibe a BCL-2, una proteína que suelen sobreexpresar las células leucémicas) alargó la mediana de la supervivencia aproximadamente cinco meses en comparación con la combinación de *azacitidina* + placebo (15 meses versus 10 meses). Sin embargo, dado que la combinación de *azacitidina* + *venetoclax* también aumenta la incidencia de efectos adversos graves, en particular de neutropenia febril e infecciones, sigue siendo difícil elegir el tratamiento para los pacientes que están delicados [2].

¿Qué hay de nuevo?**Un inhibidor de la IDH1 mutada**

El *ivosidenib* inhibe a la forma mutada más frecuente de la enzima IDH1. Sin embargo, no se ha demostrado que la inhibición de esta enzima inducida por el *ivosidenib* se correlacione con un efecto antineoplásico [1,3]. En otras palabras, aún no se ha esclarecido el mecanismo que subyace tras la acción antineoplásica del *ivosidenib*.

En la Unión Europea, se ha autorizado al *ivosidenib*, en combinación con *azacitidina*, como tratamiento de primera línea para pacientes adultos con leucemia mieloide aguda y con una mutación *IDH1* para quienes la quimioterapia citotóxica en dosis altas no es apropiada.

¿Es eficaz?**Las debilidades metodológicas del único ensayo clínico disponible ponen en duda los resultados**

Debido a su desarrollo simultáneo, no se ha comparado a la combinación de *azacitidina* + *ivosidenib* con la combinación de *azacitidina* + *venetoclax*.

Un único ensayo clínico comparativo. Los datos de las evaluaciones clínicas del *ivosidenib* como tratamiento de primera línea para la leucemia mieloide aguda se obtuvieron principalmente en un ensayo clínico comparativo, aleatorizado y de doble ciego en 146 adultos. Este ensayo clínico comparó a la *azacitidina* + *ivosidenib* con *azacitidina* + placebo. Los pacientes tenían entre 45 y 94 años (mediana de edad de 76 años). Las células tumorales de casi todos los pacientes albergaban una mutación *IDH1*. Los pacientes no eran aptos para recibir quimioterapia citotóxica en dosis altas, por lo general porque tenían 75 años o más (56% de los casos) o porque su condición física era mala (34%) [1,2,4,5].

Varias fallas metodológicas que debilitan los resultados. Este ensayo clínico tuvo varias fallas metodológicas que debilitan sus resultados, principalmente en lo que respecta al criterio principal de valoración y a la finalización anticipada del ensayo clínico [1,6,7].

Por ejemplo, el criterio principal de valoración en el protocolo original era la supervivencia global. Después de haber inscrito a aproximadamente un 80% de los pacientes, se cambió por la supervivencia sin eventos, es decir, el intervalo hasta el primer evento relacionado con la enfermedad (definido como muerte, empeoramiento del cáncer o no lograr una respuesta completa para la semana 24). Sin embargo, no se ha demostrado que este criterio de valoración se correlacione con la supervivencia global en los pacientes con leucemia mieloide aguda. Además, el Comité de Medicamentos de Uso Humano de la EMA (Committee for Medicinal Products for Human Use o CHMP) no lo consideró un criterio de valoración apropiado [1,6,7].

Asimismo, el ensayo clínico se interrumpió abruptamente cuando un análisis que no había sido planeado en el protocolo mostró que habían ocurrido más muertes en el grupo placebo que en el grupo *ivosidenib* [1,6].

Es posible que aumente la supervivencia varios meses.

Cuando se había dado seguimiento a la mitad de los pacientes durante al menos 15 meses, la mediana de la supervivencia estimada en el grupo *azacitidina* + *ivosidenib* fue de 24 meses (intervalo de confianza del 95% [IC95] 11-34 meses), versus 8 meses (IC95 4-11 meses) en el grupo *azacitidina* + placebo. Esta diferencia fue estadísticamente significativa. Pero la mediana de la supervivencia estimada en el grupo *ivosidenib* es muy incierta porque el análisis se realizó mucho antes de que se hubiera alcanzado la mediana de la supervivencia en el grupo *ivosidenib*, como se corroboró con el intervalo de confianza amplio [1].

Cuando se había dado seguimiento a la mitad de los pacientes durante al menos 12 meses, el 64% de los pacientes en el grupo *ivosidenib* había padecido un evento relacionado con la enfermedad, versus el 84% en el grupo placebo. Se reportó una respuesta completa en el 47% versus el 15% de los pacientes. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas [1,4,5].

¿Cuáles son sus daños?

Prolongación del intervalo QT, síndrome de diferenciación, hemorragias, etc.

En estudios con animales, el *ivosidenib* provocó los siguientes: trastornos hepáticos, incluyendo hepatomegalia y necrosis; trastornos gastrointestinales, incluyendo vómitos, diarrea y hemorragias; trastornos de la tiroides, incluyendo hipertrofia; trastornos renales, incluyendo necrosis; trastornos hematológicos, incluyendo linfocitopenia y anemia; y prolongación del intervalo QT [1]. Los efectos adversos del *ivosidenib* se han evaluado en pacientes con leucemia mieloide aguda que estaban recibiendo el tratamiento de primera línea, y también en monoterapia o en combinación con diferentes citotóxicos para tratar otros problemas, como el colangiocarcinoma (un raro cáncer de las vías biliares). Todos estos datos son útiles para identificar los efectos adversos del medicamento [1].

En el ensayo clínico en 146 pacientes con leucemia mieloide aguda, se reportaron efectos adversos graves relacionados con el tratamiento en el 23% de los pacientes en el grupo *azacitidina* + *ivosidenib*, versus el 12% en el grupo *azacitidina* + placebo. Se reportó la interrupción del tratamiento debido a efectos adversos en el 4,2% de los pacientes en el grupo *ivosidenib*, versus el 2,7% en el grupo placebo. Y se redujo la dosis debido a un efecto adverso en el 14% versus el 8% de los pacientes [1].

Un ensayo clínico aleatorizado, de doble ciego y controlado con placebo evaluó al *ivosidenib* en monoterapia en 187 pacientes con colangiocarcinoma avanzado o metastásico. Se reportaron eventos adversos graves en el 35% de los pacientes en el grupo *ivosidenib*, versus el 24% en el grupo placebo [1].

Prolongación del intervalo QT. La prolongación del intervalo QT es un factor de riesgo para *torsade de pointes*, una arritmia grave. En el ensayo clínico en 146 pacientes con leucemia mieloide aguda, el 20% de los pacientes en el grupo *ivosidenib* padeció prolongación del intervalo QT, versus el 7% en el grupo placebo. En otro ensayo clínico en 265 pacientes, los investigadores atribuyeron un caso de fibrilación ventricular al *ivosidenib* [1,8,9].

En el ensayo clínico en pacientes con colangiocarcinoma, se reportó prolongación del intervalo QT en el 10% de los pacientes en el grupo *ivosidenib*, versus el 3% en el grupo placebo [1].

Síndrome de diferenciación. El síndrome de diferenciación puede ser mortal. Se atribuye principalmente a la diferenciación de las células mieloides inmaduras y a la producción de citosinas de esas células. Se asocia al uso de ciertos medicamentos para tratar la leucemia mieloide aguda. Se presenta particularmente como fiebre, disnea, derrame pleural y pericárdico, edema pulmonar y periférico, exantema e insuficiencia renal [3,10,11].

En el ensayo clínico en 146 pacientes con leucemia mieloide aguda, el síndrome de diferenciación ocurrió en el 14% de los pacientes en el grupo *ivosidenib*, versus el 8% en el grupo placebo. Se consideró grave en el 8,5% versus el 1,4% de los pacientes. En este ensayo clínico, ninguno de los casos de síndrome de diferenciación fue mortal [1].

Trastornos hematológicos, hemorragias. En el ensayo clínico en 146 pacientes con leucemia mieloide aguda, ciertos trastornos hematológicos se reportaron con más frecuencia en el grupo *ivosidenib* que en el grupo placebo, a saber: trombocitopenia (28% versus 21%), neutropenia (28% versus 16%) y leucocitosis (11% versus 1,4%). En el grupo *ivosidenib*, el 42% de los pacientes padecieron hemorragias, versus el 31% en el grupo placebo, incluyendo dos casos mortales de hemorragia intracraneal versus ninguno [1].

Durante la evaluación del *ivosidenib* para el colangiocarcinoma, se reportaron cuatro casos de hemorragia digestiva en los pacientes que recibieron el medicamento [1,4].

Trastornos neurológicos, incluyendo síndrome de Guillain-Barré. Se han reportado algunos casos de síndrome de Guillain-Barré con el *ivosidenib*, ya sea en ensayos clínicos para diferentes problemas clínicos o después de que se lo empezara a comercializar en EE UU [1].

En el ensayo clínico en pacientes con colangiocarcinoma, se reportó neuropatía periférica en el 6,5% de los pacientes en el grupo *ivosidenib*, versus ninguno en el grupo placebo [1].

El síndrome de encefalopatía posterior reversible es un trastorno neurológico grave de aparición súbita que, por lo general, no es mortal. A menudo, se manifiesta como cefalea, alteraciones del estado de conciencia, convulsiones y alteraciones visuales. También se suele presentar hipertensión [10]. En el ensayo clínico en pacientes con leucemia mieloide aguda refractaria o recidivante, se reportó un caso de síndrome de encefalopatía posterior reversible que, según los investigadores, era posible que se relacionara con el *ivosidenib* [1].

Exantema. En el ensayo clínico en pacientes con colangiocarcinoma, se reportó exantema en el 8% de los pacientes en el grupo *ivosidenib*, versus ninguno en el grupo placebo [1].

Un estudio retrospectivo evaluó el riesgo de trastornos cutáneos en 169 pacientes con leucemia mieloide aguda que habían recibido *ivosidenib* o *enasidenib* (un inhibidor de IDH2 autorizado en EE UU) en monoterapia o en combinación con quimioterapia citotóxica. Los trastornos cutáneos reportados con más frecuencia fueron dermatosis inflamatorias, edema, infecciones cutáneas (incluyendo celulitis infecciosa) y prurito [12,13].

Hepatotoxicidad. En el ensayo clínico en 146 pacientes con leucemia mieloide aguda, el 34% de los pacientes en el grupo *ivosidenib* tenía enzimas hepáticas elevadas, versus el 21% en el grupo placebo [1].

En el ensayo clínico en pacientes con colangiocarcinoma, se reportó: enzimas hepáticas elevadas en el 11% de los pacientes en el grupo *ivosidenib*, versus el 5% en el grupo placebo; ascitis en el 23% versus el 15%; y bilirrubina alta en el 11% versus el 7% [1].

También se reportaron casos de enzimas hepáticas elevadas y bilirrubina alta durante la evaluación del *olutasidenib*, otro inhibidor de la IDH1 mutada (autorizado en EE UU), y un paciente tratado con *azacitidina* + *olutasidenib* murió a causa de las complicaciones de una lesión hepática inducida por medicamentos [14].

¿Interacciones farmacológicas?

Muchísimas interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas

El *ivosidenib* es un sustrato de la isoenzima CYP3A4 del citocromo P450 y modifica la actividad de varias proteínas que participan en el metabolismo o el transporte de otros medicamentos. Por lo tanto, las posibilidades de que ocurran interacciones farmacológicas son muy altas [3].

Interacciones con las isoenzimas del citocromo P450. Es posible que el uso simultáneo de *ivosidenib* con inductores de la isoenzima CYP3A4 del citocromo P450, como algunos antiepilépticos o la *hierba de San Juan*, reduzca los niveles plasmáticos de *ivosidenib* y disminuya su eficacia. Por otro lado, es probable que el uso simultáneo de inhibidores de esta

isoenzima, como antifúngicos, antibióticos macrólidos o jugo de pomelo, aumente los niveles plasmáticos de *ivosidenib* y aumente la incidencia y la gravedad de sus efectos adversos, en particular de la prolongación del intervalo QT [3].

El *ivosidenib* también induce varias isoenzimas, incluyendo a CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 y posiblemente a CYP2C19. Es probable que el uso simultáneo de medicamentos con un margen terapéutico estrecho que sean metabolizados por estas isoenzimas (como el *tacrolimus* o la *warfarina*) reduzca su eficacia [3].

Otras interacciones farmacocinéticas con las UGT y los transportadores. El *ivosidenib* induce a las UDP-glucuronosiltransferasas (UGT), y reduce la exposición a medicamentos que son sustrato de estas isoenzimas, como la *lamotrigina* o el *raltegravir* [3].

El *ivosidenib* inhibe a varias proteínas transportadoras, lo que puede alterar la exposición a medicamentos que sean transportados por esas proteínas. Su efecto inhibitorio sobre la glicoproteína P puede provocar interacciones con medicamentos como el *dabigatrán*, y su efecto inhibitorio de OAT3, OATP1B1 y OATP1B3 puede provocar interacciones con medicamentos como la *furosemida* y las estatinas [3].

Interacciones farmacodinámicas. El uso simultáneo de *ivosidenib* con otros medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT (en particular antiarrítmicos, neurolépticos y fluoroquinolonas) aumenta el riesgo de *torsade de pointes* [3,9].

Facilidad de uso

Frascos multidosis: inapropiados para un antineoplásico

Los comprimidos de *ivosidenib* se comercializan en frascos multidosis, lo que aumenta el riesgo de verter el contenido y que alguien que no sea el paciente lo ingiera accidentalmente, sobre todo un niño [3].

Los frascos multidosis no ofrecen suficiente protección contra los peligros al manipular medicamentos como el *ivosidenib*, que son tóxicos por la ingesta o el contacto. Sería más apropiado utilizar blísteres con dosis unitarias [3].

En la práctica

A mediados de 2024, un balance riesgo-beneficio incierto para tratar la leucemia mieloide aguda

Solo un ensayo clínico evaluó la combinación de *azacitidina* + *ivosidenib* versus *azacitidina* + placebo como tratamiento de primera línea para pacientes con leucemia mieloide aguda con una mutación *IDH1* que están muy delicados como para tolerar la quimioterapia citotóxica en dosis altas. Tuvo diferentes debilidades metodológicas que disminuyen la calidad de la evidencia que aportan sus resultados. Es posible que el *ivosidenib* alargue la supervivencia, pero la magnitud de tal efecto es incierta. A falta de una comparación directa, se desconoce si el *ivosidenib* es superior al *venetoclax*. El *ivosidenib* puede provocar muchos efectos adversos (en ocasiones, mortales) que podrían afectar considerablemente la calidad de vida de los pacientes que ya están delicados, en particular: prolongación del intervalo QT, síndrome de diferenciación, hemorragias, síndrome de Guillain-Barré y daño hepático. Su uso clínico se dificulta

debido a que la posibilidad de interacciones farmacológicas es muy alta.

Por lo tanto, a mediados de 2024, el balance riesgo-beneficio del *ivosidenib* para este problema era incierto. Un ensayo clínico versus *azacitidina* + *venetoclax* sería útil para determinar mejor su posible beneficio para este problema.

Revisión producida de manera colectiva por el equipo editorial de Prescrire: sin conflictos de interés

Búsqueda bibliográfica y metodología

Nuestra búsqueda bibliográfica se basó en el monitoreo prospectivo continuo, en la biblioteca de *Prescrire*, de los contenidos de las publicaciones internacionales más importantes y de los boletines que son miembro de la Sociedad Internacional de Boletines de Medicamentos (ISDB), y en la consulta sistemática de los sitios en línea de la EMA y de la FDA de EE UU hasta el 10 de junio de 2024. También investigamos en las bases de datos Embase (1980-semana 20 de 2024), Medline (1950-21 de mayo de 2024), la biblioteca Cochrane (CDSR 2024, número 5, Central 2024 número 4) y Reprotox, y consultamos los sitios en línea de la ESMO, la NCNN y el NICE, y el registro de ensayos clínicos ClinicalTrials.gov hasta el 21 de mayo de 2024.

Esta revisión bibliográfica se preparó usando la metodología habitual de *Prescrire*, que incluye la verificación de la elección de los documentos y su análisis, revisión externa y varios controles de calidad.

En respuesta a nuestra solicitud de información, Servier nos proveyó documentos administrativos y documentos publicados, así como elementos relacionados con el empaquetado.

1. EMA - CHMP "Public assessment report for Tibsovo. EMEA/H/C/005936/0000" 23 February 2023; 251 pages.
2. Prescrire Editorial Staff "Venetoclax (Venclyxto®) as first-line treatment for acute myeloid leukaemia" *Prescrire Int* 2022; 31 (243): 293.
3. EMA "SmPC-Tibsovo" 22 December 2023.
4. Montesinos P et al. "Ivosidenib and azacitidine in IDH1-mutated acute myeloid leukemia" *N Engl J Med* 2022; 386 (16): 1519-1531.
5. HAS - Commission de la Transparence "Avis-Tibsovo" 20 September 2023; 24 pages.
6. Bhatt A et al. "The Agile trial of ivosidenib plus azacitidine versus azacitidine alone: How many limitations is too many?" *Transl Oncol* 2022; 25: 3 pages.
7. Goodman AM et al. "Ivosidenib and azacitidine in IDH1-mutated AML" *N Engl J Med* 2022; 386 (26): 2535-2537.
8. Prescrire Rédaction "Fiche E2d. Torsades de pointes médicamenteuses" Interactions Médicamenteuses Prescrire 2024.
9. US FDA "Full prescribing information-Tibsovo" October 2023.
10. Prescrire Editorial Staff "Gilteritinib - Xospata®. Acute leukaemia with a FLT3 gene mutation: an additional option for relapsed or refractory leukaemia" *Prescrire Int* 2021; 30 (226): 117 (full digital version, in French: 5 pages).
11. Larson RA et al. "Differentiation syndrome associated with treatment of acute leukemia" UpToDate. www.uptodate.com accessed 13 May 2024; 3 pages.

12. Parisi R et al. "Dermatologic adverse events associated with IDH inhibitors ivosidenib and enasidenib for the treatment of acute myeloid leukemia" *Leuk Res* 2022; 123: 17 pages.
13. US FDA "Full prescribing information-Idhifa" December 2023.
14. US FDA "Full prescribing information-Rezlidhia" December 2022.

Opinión de los editores de Prescrire (EDITORS' OPINION) *Prescrire International* 2024; 33 (265): 287

Elecciones informadas

Los tratamientos oncológicos "personalizados" suscitan grandes esperanzas.

Y con razón, ya que su finalidad es identificar características, como alteraciones genéticas, que puedan predecir la susceptibilidad del tumor al tratamiento antineoplásico y ofrecer este medicamento solo a los pacientes a los que es más probable que beneficie. Pero, al igual que con cualquier medicamento, se necesita más que un concepto basado en la farmacología experimental, por más atractivo que suene, para demostrar el beneficio clínico. Al menos debido al resto de los efectos que el medicamento produce en el organismo.

Por ejemplo, la diana atribuida al *ivosidenib* (Tibsovo) es una forma mutada de la isoenzima isocitrato deshidrogenasa-1 (IDH1), que se cree que participa en la transformación de células sanas en células tumorales. El *ivosidenib* ha sido autorizado para tratar cánceres con una mutación *IDH1*: algunas leucemias mieloides agudas y algunos colangiocarcinomas. Pero ofreció falsas esperanzas: el análisis de los datos de las evaluaciones disponibles a mediados de 2024 mostró que su beneficio para la leucemia mioelode aguda era muy incierto y, en el caso del colangiocarcinoma (para el que tiene un balance riesgo-beneficio desfavorable), era nulo.

Otro ejemplo es el *futibatatinib* (Lytgobi), al que se atribuye una diana que incluye al receptor 2 del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR2). El *futibatatinib* ha sido autorizado para tratar ciertos colangiocarcinomas que albergan en particular alteraciones en el gen *FGFR2*, que se cree que promueven el crecimiento tumoral. Nuevamente, ofreció falsas esperanzas: el análisis de los datos de las evaluaciones disponibles a mediados de 2024 mostró que su balance riesgo-beneficio para ese problema parece ser desfavorable.

Los pacientes y los profesionales de la salud necesitan datos de evaluaciones clínicas convincentes para tomar decisiones informadas al elegir entre diferentes tratamientos. El hecho de que un tratamiento sea "personalizado" no modifica este principio fundamental.

Ivosidenib (Tibsovo) como tratamiento de segunda línea o líneas posteriores para algunos colangiocarcinomas (*Ivosidenib (TIBSOVO®) as second- or subsequent-line therapy in certain colangiocarcinomas*) *Prescrire International* 2024; 33 (265): 289-290

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2025; 28 (1)

Tags: seguridad y efectividad de ivosidenib, interacciones farmacológicas de ivosidenib, ivosidenib en monoterapia para pacientes adultos con colangiocarcinoma localmente avanzado o

metastásico con una mutación IDH1 R132 que fueron tratados con al menos una línea previa de tratamiento sistémico

No es aceptable

En un ensayo clínico en 187 pacientes, no se demostró que alargue la mediana de la supervivencia, pero acarrea un riesgo de efectos adversos que en ocasiones son graves, incluyendo prolongación del intervalo QT y trastornos hematológicos, así como de muchas interacciones farmacológicas.

Tibsovo - *ivosidenib* comprimidos

• **250 mg** de *ivosidenib* por comprimido

Servier

■ **Antineoplásico; inhibidor de IDH1 mutada**

■ **Indicación:** “*pacientes adultos con colangiocarcinoma localmente avanzado o metastásico con una mutación IDH1 R132 que fueron tratados con al menos una línea previa de tratamiento sistémico*”, en monoterapia. [procedimiento centralizado UE – medicamento huérfano]

El colangiocarcinoma es un cáncer raro de las vías biliares cuya incidencia aumenta con la edad. Se suele descubrir cuando está en una etapa avanzada (inoperable o metastásico), y menos de un 10% de los pacientes continúan con vida después de los cinco años desde el diagnóstico. Las células tumorales de un 10% a un 20% de los pacientes albergan una mutación en el gen *IDH1*, que codifica la enzima isocitrato deshidrogenasa-1 [1-3].

No existe un tratamiento de referencia para el colangiocarcinoma avanzado que empeoró tras una línea de quimioterapia. Una opción es administrar solo un tratamiento sintomático adecuado [1-3].

El *ivosidenib* inhibe a la forma mutada de la enzima *IDH1* que se encuentra con más frecuencia en estos casos. Esta forma mutada de la enzima parece participar en el bloqueo de la diferenciación celular y en la transformación de células sanas en células neoplásicas. El *ivosidenib* está autorizado para tratar ciertas leucemias mieloides agudas. También ha sido autorizado para tratar a pacientes con colangiocarcinoma avanzado con una mutación *IDH1* que ha empeorado tras una línea de quimioterapia [1].

No se demostró un aumento de la supervivencia. Este permiso de comercialización se basa principalmente en un ensayo clínico aleatorizado, de doble ciego y controlado con placebo en 187 pacientes (mediana de edad de 62 años) que tenían una condición física bastante buena a pesar de la enfermedad y cuya función hepática se consideró normal. Aproximadamente un 70% de los pacientes en el grupo placebo recibieron *ivosidenib*, sin enmascaramiento, porque su cáncer había empeorado. Esto disminuye la capacidad del ensayo clínico para detectar posibles diferencias entre los grupos, en particular diferencias en cuanto a mortalidad y efectos adversos [1,2,4,5].

Cuando 150 pacientes habían muerto, la mediana de la supervivencia era de 10,3 meses en el grupo *ivosidenib*, versus 7,5 meses en el grupo placebo. Esta diferencia no es estadísticamente significativa de acuerdo con el protocolo del ensayo clínico. Cuando se había dado seguimiento a la mitad de los pacientes durante al menos 7 meses, el intervalo hasta el empeoramiento del cáncer o la muerte (el criterio principal de valoración de acuerdo con el protocolo) era de 2,7 meses versus 1,4 meses (diferencia estadísticamente significativa) [1,4,5].

Prolongación del intervalo QT y muchas interacciones farmacológicas. Los efectos adversos del *ivosidenib* incluyen los siguientes: prolongación del intervalo QT; neutropenia, leucocitosis, trombocitopenia y hemorragias; neuropatía periférica; exantema; y hepatotoxicidad. En el ensayo clínico en 187 pacientes con colangiocarcinoma, se reportaron eventos adversos graves en el 35% de los pacientes en el grupo *ivosidenib*, versus el 24% en el grupo placebo. En el grupo *ivosidenib*, se reportaron con más frecuencia eventos adversos diferentes a los que se observaron en los pacientes con leucemia mieloide aguda, a saber: tos (25% de los pacientes, versus 8,5% en el grupo placebo), anemia (19% versus 5%), hipertensión (8,9% versus 3,4%), hiperglucemia (7,3% versus 1,7%) y mialgia (5% versus ningún caso) [1].

Además, el *ivosidenib* es metabolizado por la isoenzima CYP3A4 del citocromo P450. Es un inductor enzimático, y modifica la actividad de diferentes proteínas que participan en el metabolismo o la transportación de otros medicamentos. Hay una posibilidad muy alta de que provoque interacciones farmacológicas e interacciones mediante la suma de sus efectos adversos [6].

Es fetotóxico en animales. No se dispone de datos del uso de *ivosidenib* en embarazadas. Los estudios en animales han mostrado que el *ivosidenib* atraviesa la placenta y se encuentra en el plasma fetal. De acuerdo con estos estudios, el *ivosidenib* aumenta la mortalidad fetal y retrasa el crecimiento fetal (reduce el peso fetal, enlentece la osificación esquelética y reduce el tamaño de algunos órganos) [6,7].

El resumen europeo de las características del producto (RCP) recomienda evitar el uso de *ivosidenib* durante el embarazo, y las mujeres en edad fértil deberían usar anticonceptivos eficaces durante su tratamiento o el de sus parejas [6].

Los efectos inductores enzimáticos del *ivosidenib* pueden reducir la eficacia de los anticonceptivos hormonales, por lo que se los debería combinar con un método anticonceptivo de barrera durante el tratamiento. Se debería continuar el uso de anticonceptivos durante al menos un mes después de la última dosis de *ivosidenib* [6].

Revisión de la literatura hasta el 4 de junio de 2024

En respuesta a nuestra solicitud de información, Servier nos envió documentos administrativos, documentos publicados y elementos relacionados con el empaquetado.

1. EMA - CHMP “Public assessment report for Tibsovo. EMEA/H/C/005936/0000” 23 February 2023: 251 pages.
2. HAS - Commission de la Transparence “Avis-Tibsovo” 20 December 2023: 19 pages.
3. Prescrire Editorial Staff “Pemigatinib (Pemazyre^o) in certain cholangiocarcinomas” *Prescrire Int* 2022; **31** (243): 288.
4. Abou-Alfa GK et al. “Ivosidenib in IDH1-mutant, chemotherapy-refractory cholangiocarcinoma (ClarIDHy): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study” *Lancet Oncol* 2020; **21** (6): 796-807.
5. Zhu AX et al. “Final overall survival efficacy results of ivosidenib for patients with advanced cholangiocarcinoma with *IDH1* mutation” *JAMA Oncol* 2021; **7** (11): 1669-1677.
6. EMA “SmPC-Tibsovo” 22 December 2023.
7. US FDA “Full prescribing information-Tibsovo” October 2023.

Lipegfilgrastim (Lonquex) para prevenir la neutropenia inducida por la quimioterapia a partir de los 2 años*(Lipegfilgrastim (LONQUEX®) in the prevention of chemotherapy-induced neutropenia from 2 years of age)**Prescrire International 2024; 33 (263): 232-233*Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2025; 28 (1)*

Tags: lipegfilgrastim indicación pediátrica, lipegfilgrastim en niños de dos años y mayores, para reducir la duración de la neutropenia y la incidencia de la neutropenia febril en los pacientes con tumores malignos tratados con quimioterapia citotóxica

Ofrece una ventaja

Se administra una única inyección por ciclo de quimioterapia en lugar de una inyección diaria durante varios días (o incluso semanas), como ocurría con el factor estimulante de colonias granulocíticas no pegilado. Se debe ejercer precaución para evitar las sobredosis por errores en la preparación.

Lonquex - *lipegfilgrastim* solución para inyección subcutánea

• **6 mg** de *lipegfilgrastim* en 0,6 ml de solución por vial o por jeringa precargada

Teva

■ **Factor estimulante de colonias granulocíticas**

■ **Nueva indicación:** “en niños de dos años y mayores, para reducir la duración de la neutropenia y la incidencia de la neutropenia febril en los pacientes con tumores malignos tratados con quimioterapia citotóxica (con excepción de la leucemia mieloide crónica y los síndromes mielodisplásicos)”. [procedimiento centralizado UE]

■ **Dosis:** Una única dosis administrada aproximadamente 24 horas después de terminar cada ciclo de quimioterapia. Para los niños que pesen menos de 45 kg, de 0,6 mg a 4 mg por inyección dependiendo del peso. Para los niños que pesen 45 kg o más, 6 mg por inyección.

■ **Condiciones de conservación:** entre 2°C y 8°C; y “a menos de 25°C durante un único período máximo de hasta 7 días”.

Las quimioterapias citotóxicas que se usan para tratar muchos cánceres pueden disminuir la producción de células sanguíneas, incluyendo los neutrófilos, por lo que pueden provocar neutropenia y exponer al paciente a un riesgo de padecer infecciones graves. Los factores estimulantes de colonias granulocíticas (los “grastim”) estimulan la producción de neutrófilos. Cuando se administran después de la quimioterapia citotóxica, reducen la duración de la neutropenia y el riesgo de infección [1].

En la UE, el *lipegfilgrastim*, un factor estimulante de colonias granulocíticas, fue autorizado por primera vez para tratar a adultos [2,3]. Recientemente, también se lo autorizó para tratar a niños de dos años y mayores. Además de la presentación en jeringas precargadas, ahora también se lo autorizó en viales que contienen 6 mg de *lipegfilgrastim* en 0,6 ml de solución. Los viales se diseñaron para preparar dosis para niños que pesen menos de 45 kg [4]. El *filgrastim* (sin límites de edad) y el *lenograstim* (a partir de los dos años) también están autorizados para tratar a niños, pero el *pegfilgrastim* no [3].

El *lipegfilgrastim* es otra forma pegilada del *filgrastim* (la molécula PEG se une al *filgrastim* mediante un enlazador glucídico, a diferencia del *pegfilgrastim*) y es casi idéntico al *pegfilgrastim*. La pegilación disminuye el ritmo al que se elimina el fármaco del organismo: eso alarga la duración de acción y reduce el número de inyecciones necesarias. Esta es una ventaja práctica, ya que significa que el *lipegfilgrastim* se puede administrar en una única inyección tras cada ciclo de quimioterapia en lugar de una inyección diaria durante varios días (o incluso semanas), como sucede con los factores estimulantes de colonias granulocíticas no pegilados [1-4].

La autorización del *lipegfilgrastim* para tratar a niños se basa principalmente en la extrapolación de los datos obtenidos de ensayos clínicos en adultos, y en la modelización [3,5]. Un ensayo clínico aleatorizado sin enmascaramiento comparó al *lipegfilgrastim* con el *filgrastim* en solo 42 niños. El protocolo no contenía planes para hacer una comparación estadística de los dos grupos. La eficacia de estos dos medicamentos, evaluada según la duración de la neutropenia inducida por la quimioterapia citotóxica, pareció ser similar [3,5].

Los pocos datos disponibles en niños sugieren que tiene un perfil de efectos adversos similar al que se observó en adultos. Se desconocen las posibles consecuencias a largo plazo de la exposición a un medicamento pegilado durante la niñez [5].

Dado que la concentración de la solución de *lipegfilgrastim* para inyección es de 10 mg/ml, las posibles confusiones entre los miligramos y los mililitros presentan un riesgo de administrar sobredosis 10 veces mayores. Es posible que el riesgo de confusión aumente cuando se administran dosis más bajas, como la de 0,6 mg (0,06 ml) para niños que pesan menos de 10 kg. Dado que el riesgo de errores en la medición es más probable cuando se extrae un volumen menor, de debe ejercer especial precaución al escoger el tamaño de la jeringa. El resumen de las características del producto (RCP) específica que los viales se deben usar una sola vez [4].

Revisión de la literatura hasta el 6 de febrero de 2024

En respuesta a nuestra solicitud de información, Teva Santé no nos proveyó documentación sobre su producto.

1. Prescrire Rédaction “Pegfilgrastim: plus commode d’emploi que le filgrastim” *Rev Prescrire* 2019; 39 (425): 182-183.
2. Prescrire Editorial Staff “Lipegfilgrastim- Lonquex®: a near copy of pegfilgrastim” *Prescrire Int* 2021; 30 (223): 42.
3. HAS - Commission de la Transparence “Avis-Lonquex” 26 April 2023: 19 pages.
4. EMA “SmPC-Lonquex” 8 November 2023.
5. EMA - CHMP “Public assessment report for Lonquex. EMEA/H/C/002556/ II/0058/G” 23 June 2022: 146 pages.

Mirikizumab (Omvoh) para la colitis ulcerosa (Mirikizumab (OMVOH^o) in ulcerative colitis)

Prescrire International 2024; 33 (265): 294

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2025; 28 (1)*

Tags: efectividad y seguridad de mirikizumab. Inhibidor de la interleucina 23 para tratar la colitis ulcerosa que ya han recibido un inmunosupresor convencional o un inmunosupresor

Nada nuevo

No se hizo una comparación directa con otro inmunosupresor. En dos ensayos clínicos versus placebo, su eficacia fue muy modesta: en uno se usó como tratamiento de “inducción” y, en el otro, como tratamiento de “mantenimiento”. Sus efectos adversos son similares a los del *ustekinumab*. Y su beneficio es incierto para los pacientes que ya han recibido un medicamento “biológico” cuya eficacia se consideró insuficiente o que provocó efectos adversos excesivos.

Omvoh - *mirikizumab* concentrado para solución para infusión intravenosa y solución para inyección subcutánea

- **300 mg** de *mirikizumab* en **15 ml** de concentrado para solución para infusión intravenosa (i. v.) por vial

- **100 mg** de *mirikizumab* en **1 ml** de solución para inyección subcutánea (s. c.) por jeringa o pluma precargada

Lilly

- **Inmunosupresor; inhibidor de la interleucina 23**

- **Indicación:** “*pacientes adultos con colitis ulcerosa activa de moderada a grave que han tenido una respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia al tratamiento convencional o a un tratamiento biológico*”. [procedimiento centralizado UE]

- **Dosis:** 300 mg mediante infusión i. v. durante al menos 30 minutos en las semanas 0, 4 y 8; posteriormente, si se considera que su eficacia es adecuada en la semana 12, 200 mg mediante inyección s. c. (es decir, dos inyecciones) cada 4 semanas.

- **Condiciones de conservación:** entre 2°C y 8°C.

Para los adultos con colitis ulcerosa en quienes el tratamiento con un corticoesteroide y un inmunosupresor “convencional”, como la *azatioprina*, no ha tenido suficiente eficacia, la opción de segunda línea es un inmunosupresor de la clase de los inhibidores del factor de necrosis tumoral (FNT) alfa. Para el tratamiento de tercera línea, las opciones son aumentar la dosis o usar otro inhibidor del FNT alfa. Si no es una opción apropiada para el paciente o dejó de serlo, el *ustekinumab*, un inhibidor de la interleucina 12 y la interleucina 23, tiene un beneficio clínico incierto [1-3].

El inmunosupresor *mirikizumab* es un inhibidor de la interleucina 23 autorizado en la Unión Europea para tratar a pacientes con colitis ulcerosa que ya han recibido un inmunosupresor convencional o un inmunosupresor “biológico” (un inhibidor del FNT alfa o un inhibidor de interleucinas) [4].

Este permiso de comercialización se basa en dos ensayos clínicos aleatorizados, de doble ciego y controlados con placebo relacionados: el primero lo usó como tratamiento de “inducción”, y el segundo, como tratamiento de “mantenimiento”, ejecutado en un subconjunto de pacientes del ensayo clínico de inducción [3,4].

El ensayo clínico de inducción incluyó a 1162 pacientes que ya habían recibido al menos un inmunosupresor cuya eficacia se consideró insuficiente o cuyos efectos adversos se consideraron excesivos. En aproximadamente un 40% de los casos, era un medicamento biológico, generalmente un inhibidor del FNT alfa. Como esta característica no se tomó en cuenta para la aleatorización, este ensayo clínico no se diseñó para evaluar el efecto del *mirikizumab* en este subgrupo de pacientes. Tras 12 semanas de tratamiento, se reportó la remisión clínica (el criterio principal de valoración) en el 24% de los pacientes en el grupo *mirikizumab*, versus el 13% en el grupo placebo (diferencia estadísticamente significativa) [3,4].

El ensayo clínico de mantenimiento incluyó a 544 pacientes del ensayo clínico de inducción que habían recibido *mirikizumab* y en quienes se había reportado una respuesta clínica (un criterio de valoración más indulgente que la remisión clínica). Después de una nueva aleatorización y de 40 semanas de tratamiento, se reportó la remisión clínica en el 50% de los pacientes en el grupo *mirikizumab*, versus el 25% en el grupo placebo (diferencia estadísticamente significativa) [4].

Como se podía esperar, el perfil de efectos adversos del *mirikizumab* en este ensayo clínico pareció ser similar al del *ustekinumab*. Los efectos adversos reportados incluyen trastornos psiquiátricos, cardíacos y hepáticos, e infecciones oportunistas (como infecciones herpéticas, colitis por citomegalovirus y tuberculosis) [1,4].

El resumen europeo de las características del producto (RCP) recomienda que las mujeres en edad fértil usen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante al menos 10 semanas después de terminarlo. Si se expone a los fetos a *mirikizumab* en el útero, parece prudente evitar administrarles vacunas atenuadas (también llamadas vacunas vivas) antes de los seis meses, al igual que con el *ustekinumab* [5,6].

El tratamiento con *mirikizumab* exige más infusiones intravenosas e inyecciones subcutáneas que el *ustekinumab*: 3 infusiones + 1 inyección cada 4 semanas, versus 1 infusión + 1 inyección cada 8 a 12 semanas [1,5].

Revisión de la literatura hasta el 3 de junio de 2024

En respuesta a nuestra solicitud de información, Lilly nos proveyó documentos administrativos y enlaces para acceder a documentos publicados en línea.

1. Prescrire Rédaction “Ustékinumab (Stelara^o) et rectocolite hémorragique” *Rev Prescrire* 2020; **40** (444): 733-734.
2. Cohen RD et al. “Management of moderate to severe ulcerative colitis in adults” UpToDate. www.uptodate.com accessed 30 May 2024: 32 pages.
3. HAS - Commission de la Transparence “Avis-Omvoh” 31 January 2024: 31 pages.
4. EMA - CHMP “Public assessment report for Omvoh. EMEA/H/C/005122/0000” 30 March 2023: 207 pages.
5. EMA “SmPC-Omvoh” 22 December 2023.

6. Prescrire Editorial Staff “Ustekinumab (Stelara^o): no live vaccines before 6 months of age for infants who have been exposed in utero” *Prescrire Int* 2023; 32 (254): 299.

Niraparib + abiraterona (Akeega) para el cáncer de próstata metastásico con una mutación BRCA resistente al tratamiento de privación androgénica (Niraparib + abiraterone (AKEEGA^o) in BRCA-mutated metastatic prostate cancer that is resistant to androgen deprivation therapy)

Prescrire International 2024; 33 (265): 290-291

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2025; 28 (1)

Tags: efectividad y seguridad de niraparib en combinación con abiraterona para el tratamiento de cáncer de próstata metastásico con una mutación BRCA resistente al tratamiento de privación androgénica

Nada nuevo

En un ensayo clínico en 225 pacientes, añadir *niraparib* a la *abiraterona* enlenteció el intervalo transcurrido hasta el empeoramiento de la enfermedad, sin alargar la mediana de la supervivencia ni aliviar el dolor. Aumentó la incidencia de efectos adversos graves, que en ocasiones fueron mortales.

Akeega - *niraparib* + *abiraterona* comprimidos
• 50 mg o 100 mg de *niraparib* + 500 mg de acetato de *abiraterona* por comprimido

Janssen-Cilag

■ **Inhibidor de PARP + inhibidor de la síntesis de andrógenos**

■ **Indicación:** “cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (...) con mutaciones en los genes *BRCA 1/2* (...) [cuando] la quimioterapia no está clínicamente indicada” en combinación con *prednisona* o *prednisolona*. [procedimiento centralizado UE]

■ **Dosis:** por lo general, 200 mg de *niraparib* + 1000 mg de *abiraterona* en una dosis diaria única, es decir, dos comprimidos de 100 mg + 500 mg. Los comprimidos de 50 mg + 500 mg son útiles si es necesario reducir la dosis, sobre todo cuando ocurren efectos adversos hematológicos.

En los pacientes con cáncer de próstata metastásico, en ocasiones el cáncer empeora a pesar de recibir un tratamiento de privación androgénica (mediante la orquiectomía o el tratamiento con un agonista de la hormona liberadora de gonadotropina). Cuando la quimioterapia citotóxica con el taxano *docetaxel* no es apropiada, se continúa con el tratamiento de privación androgénica. Una opción es añadir un antiandrógeno a este tratamiento, ya sea el antiandrógeno esteroide *abiraterona*, combinado con un corticoesteroide para reducir el efecto de la *abiraterona* sobre la síntesis de aldosterona, o un antiandrógeno no esteroide como la *apalutamida* o la *enzalutamida*. En un ensayo clínico, no se demostró que el *olaparib* (un citotóxico que inhibe las poli (ADP ribosa) polimerasa o PARP, enzimas que participan en la reparación de algunos daños en el ADN) en combinación con *abiraterona* alargue la supervivencia de los pacientes en comparación con la *abiraterona* sola. Además, esta combinación expone a los pacientes a un riesgo mayor de padecer efectos adversos graves [1,2].

En la Unión Europea, se ha autorizado una combinación a dosis fijas de *niraparib* (otro inhibidor de PARP) + *abiraterona* para tratar a pacientes con cáncer de próstata metastásico y una

mutación *BRCA1* o *BRCA2* cuyos cánceres hayan empeorado a pesar de recibir un tratamiento de privación androgénica y para quienes la quimioterapia no está indicada [3].

No aumentó la mediana de la supervivencia ni mejoró el dolor. Un ensayo clínico aleatorizado de doble ciego comparó al *niraparib* + *abiraterona* versus placebo + *abiraterona* en 423 pacientes (mediana de edad de 69 años) con cáncer de próstata que había empeorado a pesar de recibir un tratamiento de privación androgénica. Antes de la aleatorización, se formó un subgrupo de 225 pacientes con una mutación *BRCA* (mediante estratificación). En los pacientes que no se habían sometido a una orquiectomía, se continuó el tratamiento de privación androgénica con un agonista de la hormona liberadora de gonadotropina [3-5].

De acuerdo con el análisis “final”, que estuvo disponible a mediados de 2024 en forma de resumen de una conferencia, cuando se había dado seguimiento a la mitad de los pacientes con una mutación *BRCA* durante al menos tres años, la mediana estimada de la supervivencia era de 30,4 meses en el grupo *niraparib* + *abiraterona*, versus 28,6 meses en el grupo placebo + *abiraterona* (diferencia estadísticamente insignificante) [4,6].

Cuando se había dado seguimiento a la mitad de los pacientes con una mutación *BRCA* durante un mínimo de aproximadamente 27 meses, la mediana del intervalo hasta el empeoramiento del cáncer determinado radiológicamente o la muerte (el criterio principal de valoración) fue de 19,5 meses en el grupo *niraparib* + *abiraterona*, versus 11 meses en el grupo placebo + *abiraterona* (diferencia estadísticamente significativa). No hubo una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos en cuanto a el empeoramiento del dolor, que se asoció principalmente a la metástasis ósea. En los pacientes sin mutaciones *BRCA*, el intervalo hasta el empeoramiento del cáncer o la muerte fue similar con o sin *niraparib* [1-3].

Efectos adversos graves en casi la mitad de los pacientes. El *niraparib* provoca principalmente los efectos adversos que son comunes a todos los citotóxicos, incluyendo trastornos hematológicos que afectan a los tres linajes de células sanguíneas, trastornos gastrointestinales y trombosis venosas. También puede provocar síndrome mielodisplásico, leucemia mieloide aguda, tos, disnea, neumonitis, que en ocasiones puede ser mortal, hipertensión, incluyendo crisis hipertensivas, arritmias y síndrome de encefalopatía posterior reversible. A estos efectos adversos se suman los de la *abiraterona*, en particular los que comparte con todos los antiandrógenos usados para tratar a hombres, incluyendo: sofocos, ginecomastia y disminución de la libido; trastornos relacionados con el hiperaldosteronismo, incluyendo hipertensión; y arritmias. El

niraparib y la *abiraterona* también pueden interactuar con muchos medicamentos [7].

En el ensayo clínico en 423 pacientes, se reportaron eventos adversos graves con más frecuencia en el grupo *niraparib* + *abiraterona* (en el 44% de los pacientes) que en el grupo de *abiraterona* sola (29%). Incluyeron trastornos hematológicos (8% versus 1,9%), infecciones (11,3% versus 6,6%) y embolia pulmonar (1,9% versus 0,5%). Se reportaron eventos adversos que provocaron el abandono del tratamiento en el 15% versus el 7% de los pacientes, mientras que se reportaron eventos adversos que provocaron la muerte en el 9% versus el 4% de los pacientes (sobre todo infecciones) [3].

Revisión de la literatura hasta el 14 de mayo de 2024

En respuesta a nuestra solicitud de información, Janssen-Cilag no nos proveyó documentación sobre su producto.

1. Prescrire Editorial Staff “Olaparib (Lynparza[®]) added to abiraterone in metastatic prostate cancer that is resistant to androgen deprivation therapy” *Prescrire Int* 2024; **33** (258): 98-99.
2. Prescrire Rédaction “Abiratérone (Zytiga[®]) et cancer de la prostate métastasé en première ligne. Une alternative au docétaxel” *Rev Prescrire* 2018; **38** (422): 900-902.
3. EMA - CHMP “Public assessment report for Akeega. EMEA/H/C005932/0000” 23 February 2023: 196 pages.
4. US FDA “Full prescribing information-Akeega” August 2023.
5. HAS - Commission de la Transparence “Avis-Akeega” 25 October 2023: 27 pages.
6. Chi K and Klaassen Z “Magnitude three-year update and final analysis: niraparib with abiraterone acetate plus prednisone as first-line therapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer and homologous recombination repair gene alteration” *ESMO* 2023. www.urotoday.com accessed 23 February 2024: 3 pages.
7. Prescrire Rédaction “Inhibiteurs des enzymes PARP: olaparib, etc.” + “Abiratérone” *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2024.

Nivolumab + relatlimab (Opdualag) como tratamiento de primera línea para el melanoma inoperable o metastásico (*Nivolumab + relatlimab (OPDUALAG[®]) as first-line therapy for inoperable or metastatic melanoma*)

Prescrire International 2024; **33** (264): 266

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2025; 28 (1)

Tags: efectividad y seguridad de tratamiento de combinación de nivolumab + relatlimab primera línea del melanoma avanzado, metastásico o irresecable, en adultos y adolescentes. Inmunoestimulantes; inhibidores de los puntos de control inmunitario, PD-1 y LAG-3

Nada nuevo

En un ensayo clínico en 714 pacientes, no hubo evidencia de que redujera la mortalidad en comparación con el *nivolumab* solo, y añadir *relatlimab* aumenta la incidencia de eventos adversos graves.

Opdualag - *nivolumab* + *relatlimab* concentrado para solución para infusión intravenosa

• **240 mg** de *nivolumab* + **80 mg** de *relatlimab* por vial de **20 ml** de solución

Bristol-Myers Squibb

■ **Inmunoestimulantes; inhibidores de los puntos de control inmunitario (PD-1 y LAG-3)**

■ **Indicación:** “tratamiento de primera línea del melanoma avanzado (metastásico o irresecable) en adultos y adolescentes de 12 años o mayores con expresión de PD-L1 de <1% en las células tumorales”. [procedimiento centralizado UE]

■ **Dosis:** “480 mg de *nivolumab* y 160 mg de *relatlimab* cada cuatro semanas administrados en una infusión intravenosa durante 30 minutos. Esta dosis es para [adultos y] adolescentes que pesen al menos 30 kg. El tratamiento (...) se debe continuar mientras se observe un beneficio clínico o hasta que el paciente ya no lo tolere”.

■ **Condiciones de conservación:** entre 2°C y 8°C, protegido de la luz. Los viales cerrados se pueden almacenar a una temperatura de hasta 25°C por un máximo de 72 horas.

Para los pacientes adultos con melanoma metastásico o inoperable que no hayan sido tratados con un antineoplásico, la primera opción es el *nivolumab*, un anticuerpo inmunoestimulante que bloquea el receptor PD-1. El beneficio de

usar este medicamento en combinación con el *ipilimumab* (un anticuerpo inmunoestimulante que bloquea el receptor CTLA-4) es incierto en vista de que los datos de las evaluaciones son poco convincentes y de que ocurrieron efectos adversos graves [1,2].

El *relatlimab* es otro anticuerpo monoclonal inmunoestimulante. Es el primer medicamento diseñado para unirse al receptor del gen de activación de linfocitos 3 (LAG-3) que se aprueba en la Unión Europea [3].

Se autorizó una combinación a dosis fijas de *nivolumab* + *relatlimab* como tratamiento de primera línea para el melanoma metastásico o inoperable, para tratar a adolescentes a partir de los 12 años y a adultos [3].

Para este problema, la evaluación clínica de la combinación de *nivolumab* + *relatlimab* se basa principalmente en un ensayo clínico aleatorizado de doble ciego versus *nivolumab* solo, en 714 adultos. La mayoría de los pacientes tenían melanoma metastásico. Después de una mediana de seguimiento de 19 meses, el 39% de los pacientes en el grupo *nivolumab* + *relatlimab* había muerto, versus el 45% en el grupo que recibió solo *nivolumab* (diferencia estadísticamente insignificante de acuerdo con el protocolo). La mediana del intervalo hasta el empeoramiento del melanoma o la muerte (el criterio principal de valoración) fue más larga en el grupo que recibió la combinación: 10 meses, versus 4,6 meses en el grupo de *nivolumab* solo (diferencia estadísticamente significativa). Cuando al menos un 1% de las células tumorales expresaban PD-L1 (en el 41% de los pacientes, una característica que se tomó en cuenta durante la aleatorización), la mediana del intervalo hasta el empeoramiento del melanoma o la muerte fue similar en ambos grupos. El permiso de comercialización europeo de la combinación de *nivolumab* + *relatlimab* para adolescentes se basa en la extrapolación de los datos obtenidos en adultos [2,4].

Debido a su mecanismo de acción, se puede prever que el *relatlimab* provoque al menos los mismos efectos adversos que

otros inmunoestimulantes, principalmente trastornos autoinmunes que afecten varios órganos. En el ensayo clínico principal, el 34% de los pacientes en el grupo *relatlimab* + *nivolumab* experimentaron al menos un evento adverso grave, versus el 29% en el grupo de *nivolumab* solo. Los eventos inmunomediados reportados en el estudio incluyeron hipotiroidismo (17% versus 13%), erupciones (9,3% versus 6,7%), diarrea y colitis (6,8% versus 3,1%), hepatitis (5,6% versus 2,5%) y neumonitis (3,7% versus 1,7%) [2,3].

Ravulizumab (Ultomiris^o) para el trastorno del espectro de neuromielitis óptica

(*Ravulizumab (ULTOMIRIS^o) in neuromyelitis optica spectrum disorder*)

Prescrire International 2024; 33 (264): 269-270

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2025; 28 (1)

Tags: ravulizumab para el trastorno del espectro de neuromielitis óptica, efectos adversos conocidos del ravulizumab son similares a los del eculizumab, inhibidor de la proteína del complemento C5

Nada nuevo

Los pacientes con trastorno del espectro de neuromielitis óptica sufren ataques caracterizados por síntomas que suelen ser graves, como una reducción marcada de la agudeza visual y trastornos motrices y sensoriales, que remiten después de algunas semanas o meses pero que, en general, no se resuelven por completo. Se usan diferentes inmunosupresores para prevenir las recaídas, incluyendo el *eculizumab* (Soliris - Alexion u otras marcas), un anticuerpo que inhibe la proteína del complemento C5. En un ensayo clínico controlado con placebo en 143 adultos, el *eculizumab* redujo enormemente la frecuencia de las recaídas a corto plazo [1,2].

El *ravulizumab* (Ultomiris, que también comercializa Alexion) es otro inhibidor de la proteína del complemento C5 que recientemente también se autorizó para tratar este problema. Su evaluación se basa principalmente en un ensayo clínico en 58 pacientes: todos fueron tratados con *ravulizumab*. Dado que no hubo un fármaco comparativo, es imposible saber si el

Revisión de la literatura hasta el 3 de abril de 2024

En respuesta a nuestra solicitud de información, Bristol-Myers Squibb nos proveyó documentos administrativos, información sobre la comercialización y una foto del empaquetado.

1. Prescrire Editorial Staff “Advanced melanoma. Risks from combining two immunostimulants” *Prescrire Int* 2018; 27 (190): 50.
2. EMA - CHMP “Public assessment report for Opdualag. EMEA/H/C/005481/0000” 21 July 2022: 147 pages.
3. EMA “SmPC-Opdualag” 15 November 2023.
4. HAS - Commission de la Transparence “Avis-Opdualag” 10 January 2024: 24 pages.

ravulizumab es al menos igual de eficaz que el *eculizumab*. La EMA decidió que se estableciera que el *ravulizumab* y el *eculizumab* son muy similares, al grado de que no consideró necesario ejecutar un ensayo clínico de no inferioridad para esta nueva indicación [2].

Los efectos adversos conocidos del *ravulizumab* son similares a los del *eculizumab*: incluyen infecciones que en ocasiones son graves o incluso mortales, en particular infecciones meningocócicas, y posiblemente también un aumento de la incidencia de cáncer a largo plazo. También puede causar trastornos gastrointestinales, cefaleas y reacciones relacionadas con la infusión [3].

Los inhibidores del complemento C5 se administran mediante infusiones en entornos hospitalarios: el *ravulizumab* cada ocho semanas y el *eculizumab* cada dos semanas [1,2].

Revisión de la literatura hasta el 8 de marzo de 2024

1. “Eculizumab (Soliris^o) and neuromyelitis optica spectrum disorder” *Prescrire Int* 2021; 30 (229): 205-206.
2. EMA - CHMP “Public assessment report for Ultomiris. EMEA/H/C/004954/II/0032” 30 March 2023: 92 pages.
3. “Ravulizumab (Ultomiris^o) in generalised myasthenia gravis” *Prescrire Int* 2024; 33 (259): 126.

Relugolix (Orgovyx) para el cáncer de próstata hormonosensible “avanzado”

(*Relugolix (ORGOVYX^o) in “advanced” hormone-sensitive prostate cancer*)

Prescrire International 2024; 33 (265): 271

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2025; 28 (1)

Tags: efectividad y seguridad de relugolix para el cáncer de próstata hormonosensible avanzado. Estudio relugolix versus leuprorelina. Antagonista de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH)

Nada nuevo

Un ensayo clínico sin enmascaramiento versus *leuprorelina* en 930 pacientes no mostró ventajas clínicas, como una menor carga de síntomas o una supervivencia más prolongada. A diferencia de los agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH, gonadotrophin-releasing hormone en inglés), que se administran en inyecciones subcutáneas cada 1, 3 o 6 meses, este producto se toma por vía oral una vez al día.

Orgovyx - *relugolix* comprimidos

• 120 mg de *relugolix* por comprimido

Accord Healthcare

■ **Antagonista de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH)**

■ **Indicación:** “cáncer de próstata hormonosensible avanzado”. [procedimiento centralizado UE]

■ **Dosis:** 360 mg el primer día; posteriormente, 120 mg una vez al día.

Además de la cirugía y la radioterapia, que son opciones para algunos pacientes, el tratamiento de referencia para los pacientes

con cáncer de próstata “avanzado” (es decir, cuyos tumores se han diseminado fuera de la cápsula prostática, con o sin metástasis) es el tratamiento de privación de andrógenos mediante la extirpación de los testículos o la administración de un GnRH, como la *leuprorelina*. Los agonistas de GnRH causan un aumento temporal de la secreción de andrógenos al inicio del tratamiento, lo que “estimula” al tumor y conlleva un riesgo de retención urinaria, aumento del dolor asociado a la metástasis, etc. Un antagonista de GnRH, como el *degarelix*, suprime la secreción de andrógenos desde el comienzo y no provoca ese aumento inicial. Sin embargo, no se ha demostrado si esto provoca que el cáncer tenga un desenlace diferente o que haya menos efectos adversos [1-4].

El *relugolix* es un antagonista de GnRH. En la Unión Europea, se lo autorizó inicialmente, en combinación con el estrógeno *estradiol* y el progestágeno *noretisterona*, para tratar los síntomas asociados a los miomas uterinos. Recientemente, también se autorizó al *relugolix* para tratar el cáncer de próstata que se ha diseminado fuera de la cápsula prostática [5].

El *relugolix* se evaluó en un ensayo clínico de 48 semanas sin enmascaramiento versus *leuprorelina* en 930 pacientes con cáncer de próstata. El cáncer se había diseminado fuera de la cápsula prostática en dos tercios de esos pacientes, la mitad de los cuales tenía metástasis. La mayoría de los criterios de valoración fueron bioquímicos, como una concentración sérica de testosterona menor a 50 ng/dl (el umbral usado para definir la supresión androgénica). Este ensayo clínico no mostró que el *relugolix* ofrezca alguna ventaja sobre la *leuprorelina* en términos de desenlaces clínicos importantes para los pacientes, como una menor carga de síntomas o una supervivencia más larga [4,5].

Los efectos adversos del *relugolix* fueron similares a los que se sabe que ocurren con los agonistas y antagonistas de GnRH [3,4]. Además, desde que se empezó a comercializar, se han reportado

reacciones alérgicas, como urticaria, angioedema y reacciones anafilácticas [5,6].

El *relugolix* puede interactuar con muchos medicamentos, principalmente porque es tanto un inhibidor como un sustrato de la glicoproteína P. La *apalutamida*, un inhibidor del receptor androgénico que se suele usar en combinación con el tratamiento de privación de andrógenos, induce a la glicoproteína P y, por tanto, es probable que reduzca los efectos del *relugolix* [7].

Los comprimidos de *relugolix* se toman por vía oral una vez al día, mientras que los agonistas de GnRH y el *degarelix* se administran mediante inyecciones subcutáneas cada 1, 3 o 6 meses, dependiendo del producto [8]. Los pacientes pueden preferir uno u otro de estos tratamientos. Las dosis diarias por vía oral facilitan el manejo de cualquier efecto adverso.

Revisión de la literatura hasta el 9 de abril de 2024

En respuesta a nuestra solicitud de información, Accord Healthcare nos proveyó documentos administrativos publicados y elementos relacionados con el empaquetado.

1. Prescrire Editorial Staff “Darolutamide (Nubeqa®) in combination with docetaxel in metastatic hormone-sensitive prostate cancer” *Prescrire Int* 2024; **33** (260): 150.
2. Prescrire Editorial Staff “Degarelix. More rapid medical castration, nothing more” *Prescrire Int* 2010; **19** (107): 106-108.
3. Prescrire Rédaction “Agonistes ou antagonistes de la gonadoreline” *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2024.
4. HAS - Commission de la Transparence “Avis-Orgovyx” 26 April 2023: 19 pages.
5. EMA - CHMP “Public assessment report for Orgovyx. EMEA/H/C/005353/0000” 24 February 2022: 176 pages.
6. EMA “Scientific conclusions and grounds for the variation to the terms of the marketing authorisation(s) for relugolix. EMEA/H/C/PSUSA/00010994/202301” 14 September 2023: 2 pages.
7. EMA “SmPC-Orgovyx” 23 December 2023.
8. Prescrire Rédaction “Dégarelix: un antagoniste de la Gn-RH” *Rev Prescrire* 2010; **30** (321): 508.

Risankizumab (Skyrizi) para la enfermedad de Crohn tras el fracaso de al menos un inmunosupresor

(*Risankizumab (SKYRIZI®) in Crohn's disease after failure of at least one other immunosuppressant*)

Prescrire International 2024; **33** (264): 264

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2025; 28 (1)

Tags: efectividad y seguridad de risankizumab para la enfermedad de Crohn tras el fracaso de al menos un inmunosupresor, inhibidor factor necrosis tumoral. Inmunosupresor; inhibidor de la interleucina 23

Puede ser de ayuda

En un ensayo clínico sin enmascaramiento en pacientes que ya habían recibido al menos un inhibidor del FNT alfa, fue un poco más eficaz que el *ustekinumab*, pero su historial de uso es más corto. No se dispone de una evaluación versus un control activo en pacientes que no hayan sido tratados con un inhibidor del FNT alfa o un inhibidor de interleucinas.

Skyrizi - *risankizumab* concentrado para solución para infusión intravenosa y solución para inyección subcutánea

• **600 mg** de *risankizumab* por vial de **10 ml** de concentrado para solución para infusión intravenosa

• **360 mg** de *risankizumab* por cartucho de **2,4 ml** de solución para inyección subcutánea
AbbVie

■ Inmunosupresor; inhibidor de la interleucina 23

■ **Nueva indicación:** “pacientes adultos con enfermedad de Crohn activa de moderada a grave que han tenido una respuesta inadecuada, han perdido respuesta o han sido intolerantes al tratamiento convencional o a un fármaco biológico”.

[procedimiento centralizado UE]

■ **Nueva dosis:** 600 mg mediante infusión intravenosa administrada durante al menos una hora, que se repite en las semanas 4 y 8; posteriormente, 360 mg mediante inyección subcutánea en la semana 12, y después cada 8 semanas.

■ **Condiciones de conservación:** entre 2°C y 8°C. No congelar.

Cuando un corticoesteroide y un tratamiento inmunosupresor “convencional”, como la *azatioprina*, no son apropiados para

tratar a un paciente con enfermedad de Crohn de moderada a grave, el *adalimumab* (un anticuerpo monoclonal anti-FNT alfa) o el *ustekinumab* (un anticuerpo monoclonal anti-interleucina 12 y anti-interleucina 23) son los inmunosupresores de referencia. Cuando se considera que la eficacia de estos tratamientos es insuficiente, las opciones incluyen: aumentar la dosis del inhibidor del FNT alfa, usar otro inhibidor del FNT alfa, o cambiar el inhibidor del FNT alfa por *ustekinumab* o viceversa [1,2].

El *risankizumab*, un anticuerpo monoclonal que se dirige contra la interleucina 23, fue autorizado por primera vez en la Unión Europea para tratar la psoriasis en placas y la artritis psoriásica. Recientemente, se lo autorizó para tratar la enfermedad de Crohn, cuando se considera que los inmunosupresores de primera y segunda línea no tienen suficiente eficacia o que sus efectos adversos son muy problemáticos. Dado que la dosis para tratar la enfermedad de Crohn es más alta que la usada para la psoriasis y la artritis psoriásica, se han autorizado nuevas formas y nuevas dosis [3].

La evaluación clínica del *risankizumab* para tratar este problema se basa principalmente en un ensayo clínico aleatorizado sin enmascaramiento versus *ustekinumab*. Este ensayo clínico incluyó a 527 pacientes que ya habían recibido al menos un inhibidor del FNT alfa, que no tuvo suficiente eficacia o cuyos efectos adversos fueron demasiado problemáticos. La actividad de la enfermedad se describió como generalmente moderada, y aproximadamente un cuarto de los pacientes había recibido más de un inhibidor del FNT alfa. Tras 48 semanas de tratamiento, una proporción mayor de pacientes en el grupo *risankizumab* estaba en remisión, basándose en criterios clínicos: el 61% versus el 41% en el grupo *ustekinumab* (diferencia estadísticamente significativa de acuerdo con el protocolo). A falta de datos, se desconocen las diferencias entre estos medicamentos en cuanto a las complicaciones de la enfermedad o la necesidad de cirugía [2].

Ya que no se dispone de ensayos clínicos comparativos versus un inhibidor del FNT alfa o de un inhibidor de interleucinas en

pacientes que no hayan sido tratados con estos medicamentos, es imposible determinar si el *risankizumab* representa un avance terapéutico para tratar esta enfermedad [2,4].

El *risankizumab* tiene el perfil de efectos adversos de un inhibidor de la interleucina 23, que incluye los efectos adversos propios de los inmunosupresores, como trastornos hematológicos, infecciones y cánceres. También puede provocar reacciones en el lugar de la inyección, reacciones de hipersensibilidad, trastornos cardiovasculares y lesión hepática. El ensayo clínico versus *ustekinumab* para la enfermedad de Crohn no reveló efectos adversos previamente desconocidos. Dado el corto historial de uso del *risankizumab*, sobre todo en la dosis autorizada para la enfermedad de Crohn, aún no se conocen bien sus efectos a largo plazo [2,4,5].

El *risankizumab* en solución para inyección subcutánea se comercializa en cartuchos que se deben insertar en un inyector desechable que funciona con baterías. El inyector tiene un contenedor donde se inserta el cartucho, una aguja con un protector, un parche adhesivo y un botón de inicio. El dispositivo se coloca sobre la piel del abdomen o de los muslos, y el parche adhesivo lo sostiene. El dispositivo inyecta el contenido del cartucho lenta y constantemente. El proceso puede demorar cinco minutos, dependiendo del volumen de la inyección [3].

Revisión de la literatura hasta el 28 de marzo de 2024

En respuesta a nuestra solicitud de información, AbbVie no nos proveyó documentación sobre su producto.

1. Prescrire Editorial Staff “Ustekinumab in Crohn’s disease. No more effective than adalimumab, but a few differences in the frequency of various adverse effects” *Prescrire Int* 2023; **32** (250): 182.
2. HAS - Commission de la Transparence “Avis-Skyrizi” 28 February 2024: 25 pages.
3. EMA “SmPC-Skyrizi” 15 March 2024.
4. EMA - CHMP “Public assessment report for Skyrizi. EMEA/H/C/004759/X/0020/G” 15 September 2022: 258 pages.
5. Prescrire Rédaction “Anti-interleukine 23: ustekinumab, etc.” *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2024.

Sacituzumab govitecán (Trodelvy®) para el cáncer de mama metastásico positivo para receptores hormonales, tras el fracaso de varios tratamientos

(*Sacituzumab govitecan (TRODELVY®) in metastatic hormone receptor-positive breast cancer, after failure of several treatments*)
Prescrire International 2024; **33** (264): 267

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2025; 28 (1)

Tags: inhibidor de la topoisomerasa I; monoterapia, sacituzumab govitecán para el cáncer de mama metastásico positivo para receptores hormonales y HER2 negativo

Puede ser de ayuda

En un ensayo clínico aleatorizado sin enmascaramiento en 538 mujeres y 5 hombres, la mediana de la supervivencia fue aproximadamente tres meses más larga con el *sacituzumab govitecán* que con diferentes monoterapias citotóxicas. La incidencia de eventos adversos graves fue más alta en el grupo *sacituzumab govitecán* (28% versus 19%).

Trodelvy - *sacituzumab govitecán* polvo para concentrado para solución para infusión intravenosa

• **200 mg** de *sacituzumab govitecán* por vial

Gilead Sciences

■ **Antineoplásico; anticuerpo dirigido contra Trop-2, conjugado con un citotóxico (un inhibidor de la topoisomerasa I)**

■ **Nueva indicación:** “en monoterapia (...) para pacientes adultos con cáncer de mama irreseccable o metastásico con receptor hormonal positivo y HER2 negativo que hayan recibido hormonoterapia y al menos dos tratamientos sistémicos adicionales para la enfermedad avanzada”. [procedimiento centralizado UE]

A mediados de 2024, no se conocía una cura para el cáncer de mama localmente avanzado o metastásico. Para las mujeres posmenopáusicas cuyos tumores expresan receptores hormonales pero no sobreexpresan HER2, la hormonoterapia suele ser la primera opción. De acuerdo con un ensayo clínico, añadir *ribociclib* —un inhibidor de CDK 4/6— a la hormonoterapia alarga un año la mediana de la supervivencia. Para los pacientes con enfermedad visceral sintomática o cáncer que empeora rápidamente, se considera la quimioterapia citotóxica: las antraciclinas y los taxanos son los tratamientos de referencia para esos casos. Cuando ha fracasado al menos una línea de tratamiento, las opciones son diferentes monoterapias citotóxicas (como *capecitabina*, *eribulina*, *gemcitabina* o *vinorelbina*). La enfermedad metastásica tiene una tasa de supervivencia a los cinco años de aproximadamente un 30%, lo que justifica que en ocasiones se ofrezcan cuidados paliativos sin antineoplásicos [1-3].

En la Unión Europea, el *sacituzumab govitecán* se autorizó inicialmente para tratar a pacientes con cáncer de mama metastásico triple negativo (es decir, sin receptores hormonales y sin sobreexpresión de HER2) tras varias líneas de tratamiento. En un ensayo clínico, el *sacituzumab govitecán* alargó la mediana de la supervivencia aproximadamente cinco meses en esos pacientes, en comparación con otros citotóxicos, a costa de efectos adversos frecuentes. Recientemente, también se lo autorizó para tratar el cáncer de mama metastásico sin sobreexpresión HER2 tras varias líneas de tratamiento, pero esta vez para cánceres que expresen receptores hormonales [3,4].

Este permiso se basa principalmente en un ensayo clínico aleatorizado ejecutado en 538 mujeres y 5 hombres de entre 27 y 86 años (mediana de edad de 56 años). La mayoría tenía una buena condición física. La mitad había recibido al menos tres líneas de tratamiento en la etapa metastásica de la enfermedad. Un grupo recibió *sacituzumab govitecán*, y el grupo control recibió *capecitabina*, *eribulina*, *gemcitabina* o *vinorelbina*, a criterio del médico [3,5].

La falta de enmascaramiento reduce la calidad de la evidencia que aporta este ensayo clínico, y probablemente explica la mayor proporción de pacientes en el grupo control que no fueron tratados o que revocaron el consentimiento e interrumpieron el tratamiento prematuramente: el 16% versus el 5% en el grupo *sacituzumab govitecán* [3].

Cuando se había dado seguimiento a la mitad de los pacientes durante al menos 13 meses, la mediana estimada de la supervivencia era de aproximadamente 14 meses en el grupo *sacituzumab govitecán*, versus 11 meses en el grupo control

(diferencia estadísticamente significativa). La mediana del intervalo hasta el deterioro de la calidad de vida (basándose en un puntaje) fue de 4,3 meses versus 3 meses. Esta diferencia es estadísticamente significativa [3].

El *govitecán* es un complejo que contiene el metabolito activo del *irinotecán*, un citotóxico conocido por sus efectos colinérgicos, que en algunos casos incluyen trastornos gastrointestinales graves [3,4].

En el ensayo clínico en 543 pacientes, se reportaron eventos adversos graves en el 28% de los pacientes en el grupo *sacituzumab govitecán*, versus el 19% en el grupo control. Los eventos adversos reportados con más frecuencia en el grupo *sacituzumab govitecán* incluyeron: neutropenia (71% versus 55%), diarrea (62% versus 23%) y alopecia (48% versus 18%). En este ensayo clínico, no se observaron efectos adversos del *sacituzumab govitecán* que hayan sido desconocidos [3].

El *sacituzumab govitecán* es genotóxico y teratogénico debido a su actividad citotóxica. El resumen europeo de las características del producto (RCP) recomienda usar anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y, después de la última dosis, al menos seis meses más en el caso de las mujeres y tres meses en el caso de los hombres [6,7].

Revisión de la literatura hasta el 8 de abril de 2024

En respuesta a nuestra solicitud de información, Gilead Sciences nos envió documentos administrativos publicados.

1. Prescrire Editorial Staff “Abemaciclib (Verzenio[®]), palbociclib (Ibrance[®]) and ribociclib (Kisqali[®]) added to an aromatase inhibitor in certain breast cancers. As of mid-2023, ribociclib is the most prudent choice of the three to consider with patients” *Prescrire Int* 2024; **33** (255): 5-7.
2. Prescrire Editorial Staff “Olaparib - Lynparza[®] and certain inoperable breast cancers with BRCA mutation” *Prescrire Int* 2020; **29** (219): 233.
3. EMA - CHMP “Public assessment report for Trodelvy. EMEA/H/C/005182/II/0020” 22 June 2023: 163 pages.
4. Prescrire Editorial Staff “Sacituzumab govitecan (Trodelvy[®]) in certain triple negative breast cancers after multiple treatment failures. Extension of survival, but with frequent gastrointestinal and haematological adverse effects” *Prescrire Int* 2022; **31** (241): 232-233.
5. Rugo HS et al. “Overall survival with sacituzumab govitecan in hormone receptor-positive and human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer (Tropics-02): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial” *Lancet* 2023; **402** (10411): 1423-1433.
6. European Commission “SmPC-Trodelvy” 26 July 2023.
7. Prescrire Rédaction “Sacituzumab govitecán” *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2024.

Solifenacina + tamsulosina (Vecalmys) para la hiperplasia benigna de próstata

(*Solifenacin + tamsulosin (VECALMYS[®]) in benign prostatic hyperplasia*)

Prescrire International 2024; **33** (263): 238-239

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2025; 28 (1)

Tags: efectividad y seguridad de la combinación de solifenacina y tamsulosina para la hiperplasia benigna de próstata. Efectos adversos antimuscarínicos, receptores adrenérgicos alfa-1

No es aceptable

Una combinación absurda desde el punto de vista farmacológico debido a que la *solifenacina* aumenta el riesgo de retención urinaria, que ya existe en esos pacientes. No hay un aumento clínicamente significativo de la eficacia en comparación con la

tamsulosina sola, pero la incidencia de efectos adversos es mayor.

Vecalmys - *solifenacina* + *tamsulosina* comprimidos de absorción diferida

• **6 mg** de *solifenacina* (succinato) + **0,4 mg** de *tamsulosina* (hidrocloruro) por comprimido

Besins Healthcare

■ **Antimuscarínico + bloqueante de alfa-1**

■ **Indicación:** “*síntomas de llenado de moderados a graves (urgencia, aumento de la frecuencia miccional) y síntomas de vaciado asociados a la hiperplasia benigna de próstata en hombres que no responden adecuadamente al tratamiento con la monoterapia*”. [permiso de comercialización francés, procedimiento europeo descentralizado]

■ **Dosis:** 1 comprimido una vez al día. Se debe tragar entero, sin morder ni masticar.

Cuando se presentan, los síntomas de la hiperplasia benigna de próstata consisten en problemas de la micción, a saber: sentir que no se logra vaciar completamente la vejiga; tener un flujo urinario débil; sentir la necesidad frecuente de orinar (polaquiuria); y tener dificultades para retener la orina. En ocasiones, estos problemas afectan la calidad de vida del paciente, sobre todo si alteran el sueño o las actividades diarias. Las complicaciones raras consisten sobre todo en la retención de orina [1].

Para disminuir el impacto de la hiperplasia benigna de próstata, a veces basta con hacer cambios en el estilo de vida, por ejemplo: restringir el consumo de líquidos algunas horas antes de dormir; reducir el consumo de sustancias con acción diurética, como el café o el alcohol; micción doble para mejorar el vaciamiento de la vejiga; y evitar retener las heces en el recto evacuando los intestinos tan pronto como se siente la necesidad [1].

Si los síntomas molestos persisten a pesar de adoptar estas medidas, el tratamiento farmacológico de referencia es un bloqueante de alfa-1, como la *tamsulosina* o la *alfuzosina*. Suelen tener un efecto modesto sobre los síntomas y empiezan a actuar después de algunas semanas. Una alternativa para algunos pacientes es un inhibidor de la 5-alfa reductasa, como la *finasterida*. Combinar un bloqueante de alfa-1 con un inhibidor de la 5-alfa reductasa no aporta una eficacia significativamente mayor. Otra opción es la cirugía, sobre todo para los pacientes con complicaciones [1].

La *solifenacina*, un antimuscarínico, está autorizada para tratar la incontinencia urinaria. Al igual que los demás antimuscarínicos, tiene poca eficacia. Tiene muchos efectos adversos molestos, en ocasiones graves, principalmente debido a sus efectos antimuscarínicos periféricos (que incluyen glaucoma de ángulo cerrado agudo y retención urinaria) o efectos antimuscarínicos centrales (incluyendo confusión, alucinaciones visuales y alteraciones cognitivas). La *solifenacina* también acarrea un riesgo de prolongación del intervalo QT y de fibrilación auricular [2,3].

En Francia, se ha autorizado una combinación a dosis fijas de *solifenacina* y *tamsulosina* —mediante un procedimiento europeo descentralizado— para aliviar los síntomas de la hiperplasia benigna de próstata cuando se considera que la

monoterapia (de cualquier tipo) no tiene suficiente eficacia. Desde un punto de vista farmacológico, añadir *solifenacina* a la *tamsulosina* es absurdo, dado que este antimuscarínico aumenta el riesgo de retención urinaria en una población de pacientes que ya corren ese riesgo. Además, la hiperplasia de próstata afecta principalmente a los adultos mayores, que son más susceptibles a los efectos adversos centrales de los antimuscarínicos como la *solifenacina* [2,3].

Eficacia en comparación con la tamsulosina sola: menos de 1 punto en una escala de 0 a 35. La evaluación clínica de la combinación de *solifenacina* + *tamsulosina* se basa en un ensayo clínico aleatorizado de doble ciego versus *tamsulosina* y versus placebo en 926 hombres. Los criterios de inclusión de este ensayo clínico no incluyeron la eficacia insuficiente de la monoterapia previa [2,4].

La gravedad de los síntomas asociados a la hiperplasia benigna de próstata se evaluó usando la Puntuación Total del Índice Internacional de Síntomas Prostáticos (IPSS, International Prostate Symptom Score en inglés) en una escala que va de 0 (sin síntomas) a 35 [1,4]. La relevancia clínica de una diferencia menor a tres puntos es incierta.

Al inicio, la media de la IPSS era de aproximadamente 19, lo que corresponde a síntomas moderados. Tras 12 semanas de tratamiento, el descenso en esta puntuación (uno de los criterios principales de valoración) fue de 7 puntos en el grupo *solifenacina* + *tamsulosina*, versus 6,2 puntos en el grupo *tamsulosina*. La diferencia entre los grupos no es clínicamente significativa [4].

Efectos adversos de los antimuscarínicos y del bloqueante de alfa-1. Los efectos adversos de la combinación de *solifenacina* + *tamsulosina* fueron los previsibles, asociados a los efectos adversos antimuscarínicos de la *solifenacina* por un lado y a los efectos alfa-1 bloqueantes de la *tamsulosina* por el otro (estos últimos incluyen arritmia, dolor torácico, empeoramiento de la angina, disfunción eréctil y trastornos de la micción) [3].

En el ensayo clínico de 12 semanas mencionado antes, se notificaron eventos adversos en el 29% de los pacientes en el grupo *solifenacina* + *tamsulosina* (los más frecuentes fueron xerostomía y estreñimiento), versus el 23% en el grupo de *tamsulosina* sola. Hubo dos casos de retención urinaria en el primer grupo, versus uno en el segundo [2].

La *solifenacina* es metabolizada por la isoenzima CYP3A4 del citocromo P450, y la *tamsulosina* por las isoenzimas CYP3A4 y CYP2D6. Los pacientes que toman esta combinación al mismo tiempo que otros medicamentos, como suele ocurrir con los pacientes mayores, se arriesgan a padecer interacciones farmacocinéticas, además de las farmacodinámicas [3].

Revisión de la literatura hasta el 5 de abril de 2024

En respuesta a nuestra solicitud de información, Besins no nos proveyó documentación sobre su producto.

1. Prescrire Rédaction “Traitement de l’hypertrophie bénigne de la prostate. Souvent sans médicament, voire un alpha-1 bloquant malgré une efficacité modeste” *Rev Prescrire* 2023; **43** (472): 121-128.
2. HAS - Commission de la Transparence “Avis-Vecalmys” 8 November 2023: 19 pages.

3. Prescrire Rédaction “Patients ayant une incontinence d’urine” + “Alpha-1 bloquants” Interactions Médicamenteuses Prescrire 2024.
4. CBG-MEB “Public assessment report for Vesomni. NL/H/2968/001/MR” 18 March 2014: 19 pages.

Opinión de los editores de Prescrire (EDITORS’ OPINION)
Prescrire International 2024; 33 (263): 239

¡Absurdo!

Muchos de los efectos de un medicamento se pueden prever conociendo su mecanismo de acción farmacodinámico. Por ejemplo, al bloquear los receptores adrenérgicos alfa-1 del sistema nervioso simpático, la *tamsulosina* relaja los músculos lisos, sobre todo los de la próstata, el cuello vesical y los vasos sanguíneos. Este es el fundamento para esperar que alivie los síntomas de la hiperplasia benigna de próstata, pero también explica por qué conlleva un riesgo de efectos adversos cardiovasculares, como hipotensión y taquicardia.

Hace tiempo que se sabe que, al bloquear el sistema nervioso parasimpático de la vejiga, los antimuscarínicos pueden provocar problemas con la micción y, en algunos casos, retención de orina. Por esta razón, no es recomendable usarlos en pacientes con

trastornos de la próstata que, de por sí, pueden causar retención urinaria. También se sabe que los antimuscarínicos tienen efectos adversos centrales a los que los adultos mayores son más susceptibles.

Por lo tanto, es absurdo que recientemente se haya autorizado un medicamento que combina *tamsulosina* con el antimuscarínico *solifenacina* en Francia (Vecalmys) y en otros países europeos (Vesomni) para aliviar los síntomas asociados a la hiperplasia benigna de próstata, sobre todo teniendo en cuenta la escasa evidencia: provenía de un único ensayo clínico comparativo que se presentó para justificar el permiso de comercialización, y no demostró que haya ninguna mejoría en la eficacia clínica en comparación con la *tamsulosina* sola. Además, los datos sobre sus efectos adversos, que se notificaron durante un período de solo 12 semanas, no ofrecen tranquilidad sobre el aumento del riesgo de retención urinaria que se puede esperar por su acción farmacodinámica.

Tomar en cuenta el mecanismo de acción conocido de un medicamento permite descartar su uso en algunos pacientes desde el inicio, sobre todo para evitar causarles un perjuicio, sin importar si el medicamento está aprobado o no.

Sutimlimab (Enjaymo) para la anemia hemolítica por crioaglutininas (*Sutimlimab (ENJAYMO®) in cold agglutinin disease*)
Prescrire International 2024; 33 (265): 292-293

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2025; 28 (1)

Tags: efectividad y seguridad de sutimlimab para la anemia hemolítica por crioaglutininas. Inmunosupresor; anticuerpo monoclonal dirigido contra el subcomponente del complemento C1s. Eventos adversos sutimlimab

Riesgos excesivos a falta de un efecto demostrado sobre las crisis hemolíticas y las complicaciones de la enfermedad

No es aceptable

En pacientes con anemia hemolítica por crioaglutininas que no dependían de transfusiones de sangre, un ensayo clínico controlado con placebo mostró que el *sutimlimab* tuvo cierta eficacia clínica, principalmente para reducir la fatiga, pero no para reducir la necesidad de transfusiones de sangre ni para prevenir las crisis hemolíticas. Este medicamento no se evaluó en un ensayo clínico comparativo en pacientes que recibieran transfusiones de sangre frecuentes. El *sutimlimab* expone a los pacientes a un riesgo de padecer infecciones graves (en particular infecciones neumocócicas y probablemente infecciones meningocócicas), reacciones de hipersensibilidad, así como fenómeno de Raynaud, que de por sí es un síntoma de la anemia hemolítica por crioaglutininas. A mediados de 2024, parecía más seguro seguir manejando la anemia relacionada con las crioaglutininas con los tratamientos que ya se estaban usando, a pesar de sus limitaciones y de sus desventajas prácticas.

Enjaymo - *sutimlimab* solución para infusión intravenosa
• **1100 mg de *sutimlimab* en 22 ml de solución (50 mg/ml)**
Sanofi

■ **Inmunosupresor; anticuerpo monoclonal dirigido contra el subcomponente del complemento C1s**

■ **Indicación:** “*pacientes adultos con anemia hemolítica por crioaglutininas*”. [procedimiento centralizado UE – medicamento huérfano]

■ **Dosis:** 6500 mg para los pacientes que pesen menos de 75 kg, o 7500 mg para los pacientes que pesen 75 kg o más; se administra mediante infusión subcutánea una vez por semana durante dos semanas, posteriormente una vez cada dos semanas.

■ **Condiciones de conservación:** entre 2°C y 8°C; proteger de la luz.

Comparar antes de decidir

La anemia hemolítica por crioaglutininas es una forma autoinmune de la anemia provocada por la presencia de autoanticuerpos “fríos”, es decir, que se activan a temperaturas inferiores a los 37°C. Se cree que afecta a una de cada quince personas por cada millón. Suele presentarse después de los 40 años, y es más frecuente después de los 55 [1-4]. En ocasiones, se presenta tras una infección o una neoplasia hemática [2,5].

La anemia hemolítica por crioaglutininas se presenta como una anemia hemolítica aguda o crónica, con crisis hemolíticas que se pueden desencadenar por la exposición al frío o por una infección. Estas crisis pueden traer aparejados dolor intenso (sobre todo en la espalda y las piernas), trastornos gastrointestinales, alteraciones del estado de conciencia y síncope. La anemia crónica también causa fatiga, palpitaciones y disnea [1,2]. Otros síntomas de la enfermedad incluyen problemas circulatorios en las extremidades: es posible que algunos pacientes padezcan fenómeno de Raynaud grave [2]. La enfermedad disminuye la calidad de vida de los pacientes. Las complicaciones mortales son raras y ocurren principalmente en los pacientes con anemia muy grave [3].

Evitar los posibles desencadenantes de las crisis hemolíticas, como la exposición al frío y las infecciones. La primera medida que deben implementar los pacientes con anemia hemolítica por crioglobulinas es evitar las situaciones que podrían desencadenar una crisis hemolítica, lo que incluye la exposición al frío y las infecciones [2]. Si la anemia crónica es sintomática, el *rituximab*, un anticuerpo monoclonal anti-CD20, se suele ofrecer fuera de indicación, en combinación con un citotóxico, como *fludarabina* o *bendamustina*. El objetivo de estos tratamientos es reducir la producción de autoanticuerpos. Producen una respuesta inicial en aproximadamente la mitad de los pacientes, pero las recaídas son frecuentes [2-4]. En los pacientes con anemia grave, las transfusiones de sangre son una opción [2].

¿Qué hay de nuevo?

El *sutimlimab* es un anticuerpo monoclonal que se dirige contra el subcomponente del complemento C1s. Se afirma que bloquea la hemólisis [3,5]. En la Unión Europea, se lo ha autorizado para tratar a pacientes con anemia hemolítica por crioglobulinas [5]. ¿Previene el *sutimlimab* las crisis hemolíticas o reduce su gravedad? ¿Alivia los síntomas de la anemia y otros síntomas que se suelen asociar a la enfermedad? ¿Reduce la frecuencia de las transfusiones? ¿Y cuáles son sus efectos adversos?

Un ensayo clínico controlado con placebo en pacientes con anemia moderada que no dependían de transfusiones. La evaluación del *sutimlimab* se basa en un ensayo clínico aleatorizado, de doble ciego y controlado con placebo en 42 pacientes con anemia crónica sintomática causada por crioglobulinas (el ensayo clínico “Cadenza”) [3,5,6]. Estos pacientes tenían entre 46 y 88 años. La enfermedad no se había presentado tras una infección o una neoplasia hemática, y tenían una media del nivel de hemoglobina de 9,3 g/dl (rango: 6,5 g/dl a 11,7 g/dl). Ninguno de los pacientes había recibido una transfusión durante los seis meses previos, y solo tres pacientes habían recibido una durante el año previo. El 57% de los pacientes ya había recibido *rituximab*. El ensayo clínico duró seis meses [3,5,6].

Disminución de la fatiga, sin una eficacia demostrada para reducir la frecuencia de las crisis hemolíticas. El criterio principal de valoración fue la proporción de pacientes que “respondieron”, que se definió como un aumento de al menos 1,5 g/dl en su nivel de hemoglobina al finalizar el ensayo clínico, sin haber recibido una transfusión de sangre tras el primer mes de tratamiento [3]. La tasa de respuesta fue más alta en el grupo *sutimlimab* que en el grupo placebo: 73% versus 15% (diferencia estadísticamente significativa). El 80% de los pacientes no recibió transfusiones de sangre durante los seis meses que duró el ensayo clínico, sin diferencia entre los grupos [3].

La fatiga se evaluó usando un puntaje en una escala que iba de 0 (máxima fatiga) a 52 (sin fatiga) [3,5]. Al inicio, la media del puntaje era de 32. La media del puntaje aumentó 11 puntos en el grupo *sutimlimab*, versus 2 puntos en el grupo placebo (diferencia estadísticamente significativa, que también se consideró clínicamente relevante). Otros síntomas parecieron ser menos frecuentes en el grupo *sutimlimab* que en el grupo placebo al finalizar el ensayo clínico, por ejemplo, palpitations (ningún paciente en el grupo *sutimlimab* versus el 16% en el grupo placebo) y disnea (5% versus 37%). No se puede considerar que

el *sutimlimab* tenga una eficacia demostrada contra estos síntomas, ya que en el protocolo no se había planeado un análisis estadístico de estos resultados. Tampoco se demostró que el medicamento redujera la frecuencia de las crisis hemolíticas agudas, que no fue un criterio principal de valoración del ensayo clínico de acuerdo con el protocolo [3,5].

Durante las semanas posteriores a la interrupción del tratamiento, hubo una disminución tanto de la media de los niveles de hemoglobina como de la media del puntaje de la fatiga [7].

Infecciones graves. El mecanismo de acción del *sutimlimab* sobre el sistema del complemento implica que es probable que se asocie a un aumento del riesgo de infecciones, sobre todo de las causadas por bacterias encapsuladas, como el meningococo o el neumococo [5]. Dado que el *sutimlimab* es una proteína, también se pueden prever reacciones de hipersensibilidad y reacciones a la infusión. Finalmente, la deficiencia del complemento aumenta el riesgo de ciertas enfermedades autoinmunes, como el lupus eritematoso sistémico [7].

En el ensayo clínico controlado con placebo, se reportó un evento adverso grave en el 14% de los pacientes en el grupo *sutimlimab*, versus el 5% en el grupo placebo [5,6].

De los 66 pacientes con anemia hemolítica por crioglobulinas que recibieron *sutimlimab* en el ensayo clínico controlado con placebo o en un ensayo clínico no comparativo, 10 (15%) padecieron una infección grave, incluyendo 5 casos de septicemia. Todos los pacientes habían recibido al menos una dosis de una vacuna meningocócica conjugada y al menos una dosis de una vacuna neumocócica, ya sea durante los cinco años previos al ensayo clínico o durante el ensayo clínico. A pesar de esto, varias de las infecciones reportadas durante los ensayos clínicos fueron provocadas por bacterias encapsuladas, en particular por neumococos. Un paciente murió después de contraer neumonía causada por *Klebsiella pneumoniae*. No se reportaron infecciones meningocócicas. Las infecciones aumentan el riesgo de que los pacientes con anemia hemolítica por crioglobulinas padezcan una crisis hemolítica [5,6].

Reacciones a la infusión. Se reportaron reacciones a la infusión en aproximadamente 1 de cada 3 pacientes. Incluyeron disnea, palpitations, náuseas, cefalea e hipotensión [8]. El 11% de los pacientes padecieron una reacción de hipersensibilidad atribuida al *sutimlimab*: un caso fue grave [5,6].

Fenómeno de Raynaud, trombosis e hipertensión. En el ensayo clínico controlado con placebo, se reportó como evento adverso la aparición o el empeoramiento del fenómeno de Raynaud en el 18% de los pacientes en el grupo *sutimlimab*, versus ningún caso en el grupo placebo. En un caso, el empeoramiento del fenómeno fue tan grave que se tuvo que amputar todos los dedos de ambas manos del paciente y ambas piernas debajo de la rodilla [5,6].

También se reportó un caso de trombosis venosa cerebral atribuido al *sutimlimab* durante el ensayo clínico [5]. Se reportó hipertensión en el 23% de los pacientes en el grupo *sutimlimab*, versus ninguno de los pacientes en el grupo placebo [3].

¿Enfermedades autoinmunes? Durante los ensayos clínicos, no se reportaron casos de lupus eritematoso sistémico con *sutimlimab*. Sin embargo, en el plan de manejo de riesgos europeo se ha identificado a la enfermedad como un “*importante riesgo posible*” durante el tratamiento con *sutimlimab* [5]. Cuatro pacientes padecieron el empeoramiento de una enfermedad autoinmune (artritis reumatoide, esclerosis múltiple, esclerodermia y enfermedad de Graves) durante el tratamiento con *sutimlimab*, por lo que no se puede descartar la participación causal del medicamento [6].

Aumento del metabolismo de muchos medicamentos. El *sutimlimab* reduce los niveles de las citosinas proinflamatorias que inhiben a las isoenzimas CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4 del citocromo P450. Durante el tratamiento con *sutimlimab*, es probable que aumente el metabolismo de los medicamentos que son sustrato de estas isoenzimas [7].

Infusión cada dos semanas. El *sutimlimab* se administra mediante una infusión durante una a dos horas cada dos semanas (después de dos infusiones iniciales con una semana de diferencia), generalmente en un entorno hospitalario debido al riesgo de reacciones a la infusión [7]. Para la mayoría de los pacientes, la frecuencia de la administración es más alta que la de las transfusiones de sangre.

Tenofovir alafenamida + emtricitabina + elvitegravir + cobicistat (Genvoya) para la infección por HIV a partir de los 2 años
(*Tenofovir alafenamide + emtricitabine + elvitegravir + cobicistat (GENVOYA^o) in HIV infection from 2 years of age*)
Prescrire International 2024; 33 (265): 291

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2025; 28 (1)

Tags: uso pediátrico de la combinación de tenofovir alafenamida + emtricitabina + elvitegravir + cobicistat; infección por HIV

No es aceptable

Para algunos niños con infección por HIV, una combinación de dos inhibidores de nucleósidos con un inhibidor de la integrasa, como el *dolutegravir* (Tivicay) es una opción [1,2].

En la Unión Europea, se autorizó una combinación de cuatro medicamentos con: *tenofovir alafenamida* + *emtricitabina* (inhibidores de la transcriptasa inversa de nucleós(t)idos) + *elvitegravir* (un inhibidor de la integrasa) + *cobicistat* (un inhibidor enzimático usado para aumentar la exposición a *elvitegravir* (Genvoya – Gilead Sciences). Estaba autorizada para el tratamiento a partir de los seis años, y ahora está autorizada para el uso a partir de los dos años [1,3]. Se autorizó una nueva dosis en comprimidos para niños que pesen entre 14 kg y 25 kg, que contiene un 40% menos de cada medicamento: 6 mg de *tenofovir alafenamida*, 120 mg de *emtricitabina*, 90 mg de *elvitegravir* y 90 mg de *cobicistat*, mientras que el comprimido con la dosis completa contiene 10 mg, 200 mg, 150 mg y 150 mg, respectivamente. Los pacientes toman un comprimido por día de la dosis correspondiente [3,4].

Para los niños de seis años o mayores y que pesen 25 kg o más, esta combinación de cuatro medicamentos tiene un balance

En la práctica

Para los pacientes con anemia hemolítica por crioprecipitinas, los efectos adversos del *sutimlimab* son un aspecto importante al no tener una eficacia demostrada para reducir la frecuencia de las crisis hemolíticas o las complicaciones graves de la enfermedad. Este medicamento no se ha evaluado en un ensayo clínico comparativo en pacientes con anemia crónica grave o en quienes dependen de las transfusiones. A mediados de 2024, parecía más seguro evitar las situaciones que desencadenan las crisis hemolíticas, a pesar de las desventajas prácticas para los pacientes, y manejar la anemia relacionada con las crioprecipitinas con los tratamientos que ya estaban en uso, a pesar de sus limitaciones.

Revisión de la literatura hasta el 29 de mayo de 2024

En respuesta a nuestra solicitud de información, Sanofi no nos proveyó documentación sobre su producto.

1. “Cold agglutinin disease”. www.orpha.net accessed 23 January 2024.
2. “Cold agglutinin disease”. rarediseases.org accessed 23 January 2024.
3. HAS - Commission de la Transparence “Avis-Enjaymo” 30 August 2023: 30 pages.
4. HAS “Protocole national de diagnostic et de soins. Anémie hémolytique auto-immune” February 2017: 56 pages.
5. EMA - CHMP “Public assessment report for Enjaymo. EMEA/H/C/005776/0000” 15 September 2022: 135 pages.
6. US FDA - CDER “Application number 761164Orig1s000 - Clinical review(s)” 4 March 2022: 158 pages.
7. EMA “SmPC-Enjaymo” 4 April 2024.
8. US FDA “Full prescribing information-Enjaymo” February 2024.

riesgo-beneficio desfavorable, sobre todo porque la dosis no se evaluó apropiadamente y se fijó en la misma cantidad que se usa para adultos y adolescentes. Los datos de la concentración plasmática mostraron que esta dosis expone a los niños a niveles mayores de los cuatro antirretrovirales en comparación con los adultos, lo que aumenta el riesgo de que padezcan efectos adversos [1].

Tal sobreexposición también se demostró con las dosis recomendadas para los niños de dos a seis años, incluyendo a los que pesan entre 14 kg y 25 kg y que toman un comprimido por día de la nueva dosis [3,4].

Los comprimidos con la dosis más baja miden 16 mm x 7 mm y no se deben masticar ni triturar [3,4]. Se pueden cortar a la mitad por la ranura, pero es posible que algunos niños tengan dificultad para tragar incluso los comprimidos cortados por la mitad.

Revisión de la literatura hasta el 29 de abril de 2024

1. “Tenofovir alafenamide + emtricitabine + elvitegravir + cobicistat - Genvoya^o in children infected with HIV” *Prescrire Int* 2019; 28 (206): 176.
2. “Dolutegravir (Tivicay^o) as 5 mg dispersible tablets for HIV from 4 weeks of age” *Prescrire Int* 2022; 31 (240): 203-204.
3. EMA - CHMP “Public assessment report for Genvoya. EMEA/H/C/004042/X/0079/G” 21 July 2022: 88 pages.
4. European Commission “SmPC-Genvoya” 3 October 2022.

Tirzepatida (Mounjaro) para la diabetes tipo 2 (*Tirzepatide (mounjaro^o) in type 2 diabetes*)

Prescrire International 2024; 33 (264): 257-259

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2025; 28 (1)***Tags: efectividad y seguridad de tirzepatida diabetes tipo 2; hipoglucemiante; agonista de GLP-1 y de GIP; interacción farmacológica**

No es mejor que un agonista de GLP-1

Nada nuevo

En dos ensayos clínicos aleatorizados en pacientes con diabetes tipo 2, la *tirzepatida*, el agonista dual del péptido similar al glucagón-1 (GLP-1) y del polipéptido insulínico dependiente de la glucosa (GIP), redujo más los niveles de glucohemoglobina (HbA1c) y el peso corporal que los agonistas de GLP-1 *semaglutida* o *dulaglutida*. Sin embargo, la dosis del agonista de GLP-1 usada en estos ensayos clínicos no se ajustó a los objetivos de HbA1c. Fue más baja que la dosis máxima autorizada, lo que pudo favorecer a la *tirzepatida*. Los efectos adversos de la *tirzepatida* parecen ser similares al perfil de efectos adversos conocido de los agonistas de GLP-1, que incluye trastornos gastrointestinales frecuentes. En la práctica, a mediados de 2024, los datos de las evaluaciones de la *tirzepatida* para tratar a pacientes con diabetes tipo 2 no mostraron que represente un avance terapéutico sobre los agonistas de GLP-1.

Mounjaro - *tirzepatida* solución para inyección subcutánea
• 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 12,5 mg o 15 mg de tirzepatida por pluma precargada de dosis única o por dosis de la pluma precargada multidosis (Kwikpen con cuatro dosis)
 Lilly

■ Hipoglucemiante; agonista de GLP-1 y de GIP

■ Indicación: “adultos con diabetes mellitus tipo 2 no suficientemente controlada como complemento de la dieta y el ejercicio:

– en monoterapia, cuando la *metformina* no se considera apropiada debido a intolerancia o contraindicaciones.

– como complemento de otros medicamentos para tratar la diabetes”. [procedimiento centralizado UE]

■ Dosis: 2,5 mg por semana, que se aumentan cada cuatro semanas hasta una dosis de mantenimiento de 5 mg, 10 mg o 15 mg por semana. Se puede administrar en cualquier momento del día, con o sin alimentos.

■ Condiciones de conservación: entre 2°C y 8°C, protegidas de la luz. Las plumas de dosis únicas se pueden conservar a menos de 30°C durante un máximo de 3 semanas. Tras el primer uso, las plumas multidosis se pueden conservar a menos de 30°C durante un máximo de 30 días.

Comparar antes de decidir**Breve resumen de la diabetes tipo 2**

Un objetivo importante del tratamiento de la diabetes tipo 2 es prevenir o entretener las complicaciones asociadas a la enfermedad, sobre todo las cardiovasculares [1].

Cuando se considera que las medidas dietéticas combinadas con ejercicio regular no tienen suficiente eficacia, la *metformina* en monoterapia es el tratamiento farmacológico de referencia. Al parecer, previene ciertas complicaciones y alarga la supervivencia, y sus efectos adversos suelen ser aceptables.

Cuando la *metformina* no tiene suficiente eficacia o no es posible usarla, un agonista del GLP-1 —como la *liraglutida*, la *dulaglutida* o la *semaglutida*— puede ser una opción, sobre todo cuando el riesgo de padecer eventos cardiovasculares es alto o cuando la pérdida de peso es un objetivo importante [1].

¿Qué hay de nuevo?**Un agonista dual de GLP-1 y de GIP**

La *tirzepatida* es un agonista tanto de los receptores de GLP-1 como de los receptores del GIP. Estos dos receptores se expresan en particular en las células endocrinas α y β y en las regiones cerebrales que participan en la regulación del apetito. La activación de los receptores de GLP-1 y de GIP produce diferentes efectos, incluyendo el aumento de la síntesis y la secreción de insulina y la alteración de la secreción de glucagón. En estudios con animales, los efectos de la *tirzepatida* fueron muy similares cualitativamente a los de los agonistas de GLP-1. No se han establecido claramente los efectos específicos de la activación del receptor de GIP [2,3].

En la Unión Europea, se autorizó la *tirzepatida* en solución para inyección subcutánea para tratar a adultos con diabetes tipo 2, ya sea en monoterapia cuando se considera que la *metformina* no es apropiada o en combinación con otros hipoglucemiantes. También se la autorizó para tratar a pacientes con obesidad o sobrepeso [3].

Para los pacientes con diabetes tipo 2, ¿es la *tirzepatida* más eficaz que un agonista de GLP-1 para prevenir las complicaciones de la diabetes? ¿Y cuáles son sus efectos adversos?

¿Es eficaz?**Ensayos clínicos la compararon con dosis bajas de agonistas de GLP-1**

Muchos ensayos clínicos aleatorizados compararon a la *tirzepatida* con diferentes controles. Los agonistas de GLP-1 son los controles más relevantes para determinar si este fármaco representa un avance terapéutico. Se comparó a la *tirzepatida* con la *semaglutida* en un ensayo clínico y con la *dulaglutida* en otro. Ninguno de ellos se diseñó para evaluar los efectos de la *tirzepatida* sobre las complicaciones clínicas de la diabetes [3,4].

Ensayo clínico comparativo con 1 mg de semaglutida: mayor reducción de la glucohemoglobina y del peso corporal que con la tirzepatida, pero la relevancia clínica es incierta.

El ensayo clínico comparativo versus *semaglutida*, que no tuvo enmascaramiento, incluyó a 1879 pacientes (mediana de edad de 57 años) con diabetes tipo 2. Se consideró que la *metformina* había tenido una eficacia insuficiente en estos pacientes durante los tres meses previos al ensayo clínico: su nivel inicial de glucohemoglobina (HbA1c) estaba entre el 7% y el 10,5% (mediana del 8,1%). El índice de masa corporal (IMC) inicial promedio era de 34 kg/m². Se aleatorizó a los pacientes para que recibieran 5 mg, 10 mg o 15 mg de *tirzepatida* o 1 mg de *semaglutida* una vez a la semana, además de la *metformina*. El ensayo clínico favoreció a la *tirzepatida* porque, en el grupo de la *semaglutida*, la dosis semanal no se ajustó a los objetivos de

HbA1c ni siguió las recomendaciones del resumen europeo de las características del producto (RCP), que especifica que “*la dosis se puede aumentar a 2 mg una vez a la semana para mejorar el control de la glucemia*” [3-6].

Tras 40 semanas de tratamiento, el promedio del cambio del HbA1c fue del -2,0% al -2,3% en los grupos *tirzepatida*, versus el -1,8% en el grupo de 1 mg de *semaglutida*. El promedio del cambio del peso corporal fue de -7,6 kg a -11,2 versus -5,7 kg. Todas las diferencias versus la *semaglutida* fueron estadísticamente significativas, pero su relevancia clínica es incierta [4].

Ensayo clínico versus 0,75 mg de dulaglutida: resultados similares a los del ensayo clínico versus semaglutida. El ensayo clínico de doble ciego versus *dulaglutida* incluyó a 636 pacientes con diabetes tipo 2, de los cuales el 60% nunca había recibido un tratamiento para la diabetes. Al inicio, tenían un HbA1c promedio de aproximadamente un 8,2% y un IMC promedio de 28 kg/m². Se aleatorizó a los pacientes para que recibieran 5 mg, 10 mg o 15 mg de *tirzepatida*, o 0,75 mg de *dulaglutida* una vez por semana en monoterapia. Este ensayo clínico también favoreció a la *tirzepatida* por las mismas razones que el ensayo clínico versus *semaglutida*, ya que el RCP europeo y la información para la prescripción disponible en EE UU de la *dulaglutida* indican que la dosis se puede aumentar hasta 4,5 mg si se necesita controlar mejor la glucemia [7,8].

Tras 52 semanas de tratamiento, el promedio de la reducción del HbA1c fue aproximadamente un 1% mayor en los grupos *tirzepatida* que en el grupo *dulaglutida*. El promedio del cambio en el peso corporal fue de -5,8 kg a -10,7 kg en los grupos *tirzepatida*, versus -0,5 kg con la *dulaglutida*. Todas las diferencias versus la *dulaglutida* fueron estadísticamente significativas [3,4,9].

¿Cuáles son sus daños?

Por lo menos, los efectos adversos de los agonistas de GLP-1

Se puede esperar que la *tirzepatida* provoque al menos los efectos adversos de los agonistas de GLP-1, que consisten principalmente en: trastornos gastrointestinales (incluyendo náuseas, vómitos, diarrea, disminución del apetito y obstrucción intestinal); insuficiencia renal; cálculos biliares y colecistitis; pancreatitis; hipoglucemia; reacciones de hipersensibilidad; y reacciones en el lugar de la inyección. En Europa y Estados Unidos, se han reportado cientos de casos de intentos de suicidio, pensamientos suicidas o suicidio en los pacientes tratados con agonistas de GLP-1. También se han reportado casos en Corea del Sur (a) [11]. Asimismo, se debería tomar en cuenta el riesgo de cáncer, sobre todo de tiroides o de páncreas [10-12].

Los ensayos clínicos mostraron que la *tirzepatida* tiene un perfil de efectos adversos similar al de los agonistas de GLP-1. En los ensayos clínicos versus *semaglutida* o *dulaglutida*, una proporción más alta de pacientes interrumpió el tratamiento debido a un evento adverso en los grupos *tirzepatida*: del 6% al 8% en los grupos de 5 mg, del 8,5% al 10% en los grupos de 10 mg y 15 mg, versus el 4,1% en el grupo *semaglutida* y el 6% en el grupo *dulaglutida*. Con frecuencia, se debió a los trastornos gastrointestinales [3,6,9].

Trastornos gastrointestinales. En un ensayo clínico, se reportaron trastornos gastrointestinales en aproximadamente un 44% de los pacientes en los grupos *tirzepatida* versus el 41% en el grupo *semaglutida*, y en el otro ensayo clínico, en el 51% versus el 31% en el grupo *dulaglutida*. Las náuseas, los vómitos y la diarrea fueron efectos dependientes de la dosis [3].

Hipoglucemia. En el ensayo clínico versus *semaglutida*, se reportó hipoglucemia con un nivel de glucosa en sangre inferior a 54 mg/dl o que requirió la asistencia de otra persona en el 0,9% de los pacientes en los grupos *tirzepatida*, versus el 0,4% en el grupo *semaglutida*. En el otro ensayo clínico, también se reportó con una frecuencia levemente más alta en los grupos *tirzepatida* que en el grupo *dulaglutida*: en el 0,4% de los pacientes versus 0 [3,9].

¿Aumento de la incidencia de cáncer de tiroides y de páncreas? Un estudio francés de casos y controles en casi 50.000 pacientes con diabetes tipo 2 sugirió que el riesgo de padecer cáncer de tiroides es aproximadamente 1,5 veces mayor si se toma un agonista de GLP-1 durante al menos un año. Estos resultados coinciden con los datos en animales y con los casos de cáncer que ocurrieron durante los ensayos clínicos. En los ensayos clínicos, la *tirzepatida* aumentó los niveles en sangre de la hormona tiroidea calcitonina de manera dependiente de la dosis, algo que no ocurrió con la *semaglutida* y la *dulaglutida*. Se desconocen las consecuencias a largo plazo de este efecto [3,12].

En el ensayo clínico versus *semaglutida*, se reportaron cuatro casos de pancreatitis en los grupos *tirzepatida*, versus tres en el grupo *semaglutida*. Se reportaron dos casos de cáncer de páncreas durante la evaluación de la *tirzepatida*, aunque los investigadores no consideraron que se relacionaran causalmente con el medicamento [3].

El período de seguimiento en los ensayos clínicos fue demasiado corto para evaluar el riesgo de cáncer [3,4].

¿Interacciones farmacológicas?

Altera la absorción de los medicamentos por vía oral

Al igual que los agonistas de GLP-1, la *tirzepatida* enlentece el vaciamiento gástrico y retrasa la absorción intestinal de los medicamentos que se administran por vía oral. Es prudente planificar un monitoreo cuidadoso de los pacientes que también estén tomando un medicamento con un margen terapéutico estrecho, como la *warfarina* o la *digoxina*. También se debería tomar en cuenta una posible reducción de la eficacia de los anticonceptivos orales. Se puede esperar que retrase el inicio de la acción de medicamentos orales que deberían actuar rápidamente, como los analgésicos o los ansiolíticos [2,13].

El uso simultáneo de *tirzepatida* con una sulfonilurea o con insulina aumenta el riesgo de hipoglucemia [2].

Dado que los agonistas de GLP-1 aumentan el riesgo de aspiración pulmonar del contenido gástrico bajo anestesia, se debería interrumpir el tratamiento antes de una cirugía durante un plazo que tome en cuenta la semivida plasmática del agonista de GLP-1 [14].

¿Y si la paciente está embarazada?

Es teratogénico en animales

En estudios con animales, la *tirzepatida* redujo el crecimiento fetal y aumentó la incidencia de malformaciones, sobre todo viscerales y esqueléticas [13].

Ya que los datos disponibles son de menos de 30 embarazadas expuestas a la *tirzepatida*, no se puede descartar el riesgo de malformaciones en humanos. Este medicamento no se debería usar durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no usen anticonceptivos [2,4,13].

La información para la prescripción disponible en EE UU recomienda que las mujeres en edad fértil que reciben *tirzepatida* eviten el uso de anticonceptivos orales debido al riesgo de que reduzca la absorción intestinal y la eficacia. Si de todas maneras deciden usar anticonceptivos orales, se recomienda añadir un método de barrera, como un preservativo [4,13].

Evaluación en otros sitios

Los datos de las evaluaciones clínicas de la *tirzepatida* fueron analizados por otros equipos que trabajan con independencia de la industria farmacéutica. Debajo reproducimos algunas de sus conclusiones.

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

(Alemania). “En los estudios, la pancreatitis aguda fue poco frecuente (casos confirmados: 0,2%). Se excluyó del estudio a los pacientes con antecedentes de pancreatitis. No queda claro si tomar *tirzepatida* expone a dichos pacientes a un riesgo mayor de recurrencia de la pancreatitis. Los estudios disponibles son demasiado cortos para evaluar el riesgo de cáncer de páncreas en los pacientes que toman *tirzepatida*” [15].

The Medical Letter (Estados Unidos). “Todavía se debe determinar el efecto de la *tirzepatida* sobre el riesgo de padecer eventos cardiovasculares graves” [16].

En la práctica

No se ha demostrado que represente un avance terapéutico sobre los agonistas de GLP-1

En dos ensayos clínicos aleatorizados en pacientes con diabetes tipo 2, la *tirzepatida*, el agonista dual de GLP-1 y de GIP, redujo más el HbA1c y el peso corporal que un agonista de GLP-1. Sin embargo, en los grupos control de estos ensayos clínicos, se usó una dosis del agonista de GLP-1 inferior a la dosis máxima recomendada en el RCP, lo que favoreció a la *tirzepatida*. Además, ninguno de los estudios se diseñó para evaluar el efecto de la *tirzepatida* sobre las complicaciones clínicas de la diabetes. La *tirzepatida* parece tener un perfil de efectos adversos similar al de los agonistas de GLP-1. Los efectos relacionados con su acción sobre los receptores de GIP no están claros. Al igual que la *semaglutida* y la *dulaglutida*, se administra semanalmente mediante una inyección subcutánea.

En la práctica, a mediados de 2024, no se había demostrado que la *tirzepatida* representara un avance clínico tangible sobre los agonistas de GLP-1 para tratar la diabetes.

Notas

a- En abril de 2024, el Comité Europeo para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) de la EMA llegó a la conclusión de que no existe un vínculo causal entre los agonistas de GLP-1 y el suicidio o las autolesiones (ref. 17). Presentaremos nuestro punto de vista sobre estas conclusiones en un próximo número.

Revisión producida de manera colectiva por el equipo editorial de Prescrire: sin conflictos de interés

Búsqueda bibliográfica y metodología

Nuestra búsqueda bibliográfica se basa en un monitoreo prospectivo continuo, en la biblioteca de *Prescrire*, de los contenidos de las publicaciones internacionales más importantes y de los boletines que son miembro de la Sociedad Internacional de Boletines de Medicamentos (ISDB), y en la consulta sistemática de los sitios en línea de la EMA y de la FDA de EE UU hasta el 2 de mayo de 2024. También investigamos en las bases de datos Embase (1980-semana 14 de 2024), Medline (1950-11 de abril de 2024), la biblioteca Cochrane (CDSR 2024 número 4, Central 2024 número 3) y Reprotox, y consultamos los sitios en línea del NICE y el registro de ensayos clínicos ClinicalTrials.gov hasta el 12 de abril de 2024. Esta revisión bibliográfica se preparó usando la metodología habitual de *Prescrire*, que incluye la verificación de la elección de los documentos y su análisis, la revisión externa y múltiples controles de calidad.

En respuesta a nuestra solicitud de información, Lilly nos proveyó documentos administrativos.

1. Prescrire Rédaction “Diabète de type 2 chez un adulte” Premiers Choix Prescrire, updated September 2023: 7 pages.
2. European Commission “SmPC-Mounjaro” 19 April 2024.
3. EMA - CHMP “Public Assessment report for Mounjaro. EMEA/H/C/005620/0000” 21 July 2022: 212 pages.
4. US FDA - CDER “Application number 215866Orig1s000. Clinical review” 15 June 2022: 336 pages.
5. European Commission “SmPC-Ozempic” 21 March 2024.
6. Frias JP et al. “Tirzepatide versus semaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes” *N Engl J Med* 2021; **385** (6): 503-515.
7. European Commission “SmPC-Trulicity” 6 March 2023.
8. US FDA “Full prescribing information-Trulicity” November 2022.
9. Inagaki N et al. “Efficacy and safety of tirzepatide monotherapy compared with dulaglutide in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus (Surpass J-mono): a double-blind, multicentre, randomised, phase 3 trial” *Lancet Diabetes Endocrinol* 2022; **10** (9): 623-633.
10. Prescrire Rédaction “Incrétinomimétiques agonistes du GLP-1: liraglutide, etc.” Interactions Médicamenteuses Prescrire 2024.
11. Prescrire Editorial Staff “GLP-1 agonists: depression, suicidal thoughts or behaviour?” *Prescrire Int* 2024; **33** (258): 103-105.
12. Prescrire Editorial Staff “Dulaglutide, exenatide, liraglutide and other GLP-1 receptor agonists: thyroid cancer” *Prescrire Int* 2023; **32** (251): 215.
13. US FDA “Full prescribing information-Mounjaro” July 2023.
14. Prescrire Editorial Staff “GLP-1 agonists and anaesthesia: risk of aspiration of gastric contents” *Prescrire Int* 2024; **33** (261): 191.
15. “Tirzepatid (Mounjaro) Markteinführung” *Neue Arzneimittel* February 2024. www.akdae.de accessed 23 April 2024: 5 pages.
16. “Tirzepatide (Mounjaro) for type 2 diabetes” *Med Lett Drugs Ther* 2022; **64** (1654): 105-107.
17. EMA “Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 8-11 April 2024” 12 April 2024: 8 pages.

Tirzepatida para la obesidad: a mediados de 2024, no demostró ser un avance terapéutico sobre la semaglutida*(Tirzepatide in obesity: not shown to represent a therapeutic advance over semaglutide as of mid-2024)**Prescrire International 2024; 33 (265): 272*Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2025; 28 (1)***Tags: Tratamiento obesidad; tirzepatida versus semaglutida**

Para una persona obesa o con sobrepeso, la principal estrategia para lograr la pérdida de peso y mantenerla es un enfoque integral que incluya, en particular, medidas dietéticas balanceadas nutricionalmente, aumento de la actividad física y asistencia personalizada. A menudo, los agonistas del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) *liraglutida* y *semaglutida* producen una pérdida de peso, pero parte de ese peso se recupera tras la interrupción del tratamiento. En un ensayo clínico, la proporción de pacientes que perdieron al menos un 5% de su peso corporal inicial fue del 87% en el grupo *semaglutida*, versus el 58% en el grupo *liraglutida*, versus el 29% en los grupos placebo. En otro ensayo clínico en aproximadamente 17.600 adultos obesos o con sobrepeso con enfermedad cardiovascular, la *semaglutida* redujo la incidencia de los episodios cardiovasculares más que el placebo (una diferencia de 1,5 puntos porcentuales), sin una reducción demostrada de la mortalidad. Sus efectos adversos, principalmente los trastornos gastrointestinales, fueron frecuentes y, a menudo, tan problemáticos que se interrumpió el medicamento o se usó una dosis más baja [1-3].

La *tirzepatida* es un agonista dual de GLP-1 y de GIP. Inicialmente, se la autorizó en la Unión Europea para tratar la diabetes tipo 2 y, posteriormente, se la autorizó “*como complemento de una dieta reducida en calorías y un aumento de la actividad física para el manejo del peso, incluyendo la pérdida de peso y el mantenimiento del peso, en adultos con un índice de masa corporal (IMC) ≥ 30 kg/m² (obesidad) o ≥ 27 kg/m² a < 30 kg/m² (sobrepeso) en presencia de al menos una enfermedad concomitante relacionada con el peso*” [4].

Este permiso de comercialización europeo se basa principalmente en un ensayo clínico aleatorizado, de doble ciego

y controlado con placebo en 2539 pacientes. Al inicio, tenían un peso corporal promedio de 105 kg y un IMC promedio de 38 kg/m². La proporción de pacientes que perdieron al menos un 5% de su peso corporal inicial después de 72 semanas de tratamiento fue del 85% al 91% en los grupos de 5 mg, 10 mg o 15 mg de *tirzepatida*, versus el 35% en el grupo placebo [4].

A mediados de 2024, se estaban ejecutando dos ensayos clínicos aleatorizados comparativos en pacientes con exceso de peso: el “*Surmount-5*” comparó a la *tirzepatida* con la *semaglutida*, y se espera conocer los resultados a finales de 2024; y el “*Surmount-MMO*” está evaluando la eficacia de la *tirzepatida* versus un placebo usando criterios de valoración clínicos (sobre todo, cardiovasculares), y los resultados se esperan para 2027 [4,5]. Revisaremos la evaluación de la *tirzepatida* cuando se publiquen los resultados de estos ensayos clínicos. Ya que a mediados de 2024 los únicos datos disponibles de las evaluaciones comparativas de la *tirzepatida* para este problema provenían de comparaciones con un placebo, no se ha demostrado que represente un avance terapéutico sobre la *semaglutida*.

Referencias

1. U1- Prescrire Editorial Staff “Semaglutide (Wegovy^o) for excess body weight. No proven efficacy against clinical complications as of late 2022” *Prescrire Int* 2023; 32 (245): 36-38.
2. Prescrire Rédaction “Obésité” *Premiers Choix Prescrire*, updated December 2022: 5 pages.
3. Prescrire Editorial Staff “Semaglutide in secondary cardiovascular prevention in overweight or obese patients” *Prescrire Int* 2024; 33 (260): 157-158.
4. EMA - CHMP “Public assessment report for Mounjaro. EMEA/H/C/005620/II/0007” 9 November 2023: 167 pages.
5. “A Study of Tirzepatide in Participants with Obesity or Overweight with Weight Related Comorbidities (Surmount-5). NCT05822830”. www.clinicaltrials.gov accessed 10 April 2024: 6 pages.

Upadacitinib (Rinvoq) para la enfermedad de Crohn (Upadacitinib (RINVOQ^o) in Crohn's disease)*Prescrire International 2024; 33 (265): 270*Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2025; 28 (1)***Tags: efectividad y seguridad de upadacitinib para la enfermedad de Crohn****No es aceptable**

Cuando un corticoesteroide y los tratamientos “convencionales”, como la *azatioprina*, no tienen suficiente eficacia para tratar a un paciente con enfermedad de Crohn o tienen efectos adversos desproporcionados, una opción es un anticuerpo monoclonal anti-FNT alfa. El *ustekinumab*, un anticuerpo monoclonal que se dirige contra la interleucina 12 y la interleucina 23, también es una opción, ya que su perfil de efectos adversos difiere del de los inhibidores del factor de necrosis tumoral (FNT) alfa en algunos aspectos. No se ha demostrado que otros anticuerpos monoclonales inmunosupresores representen un avance

terapéutico, sobre todo tras el fracaso de un inhibidor del FNT alfa [1].

El *upadacitinib* (Rinvoq – AbbVie) es el primer inhibidor de la Janus quinasa (JAK) que se autoriza en la Unión Europea para tratar la enfermedad de Crohn, tras el fracaso de un tratamiento convencional o de un anticuerpo monoclonal. Ya había sido autorizado para tratar la colitis ulcerosa, otra enfermedad inflamatoria intestinal crónica [2].

Su evaluación para tratar la enfermedad de Crohn se basa principalmente en dos ensayos clínicos aleatorizados, de doble ciego y controlados con placebo en los que se lo usó como tratamiento de “inducción” en un total de 1021 pacientes. De estos, 502 pacientes —los que se consideró que habían respondido al tratamiento— fueron incluidos en otro ensayo

clínico controlado con placebo para evaluar al *upadacitinib* como tratamiento de “mantenimiento”. En general, el 28% de los pacientes no había recibido un anticuerpo monoclonal previamente, y el 31% había recibido al menos tres que no habían tenido suficiente eficacia [2]. A falta de una comparación con un anticuerpo monoclonal anti-FNT alfa en los pacientes que no habían recibido uno previamente, o de una comparación con otro tipo de anticuerpo monoclonal en los demás pacientes, no se ha demostrado que el *upadacitinib* represente un avance terapéutico.

La evaluación del *upadacitinib* para la enfermedad de Crohn no aportó información nueva sobre su perfil de efectos adversos [2]. En comparación con los inhibidores del FNT alfa, los inhibidores

de la JAK exponen a los pacientes a un riesgo mayor de efectos adversos graves (infecciones, trastornos cardiovasculares, cánceres) e incluso de muerte. A falta de ventajas clínicas demostradas claramente, su balance riesgo-beneficio es desfavorable [3].

Revisión de la literatura hasta el 8 de abril de 2024

1. “Ustekinumab in Crohn’s disease. No more effective than adalimumab, but a few differences in the frequency of various adverse effects” *Prescrire Int* 2023; 32 (250): 182.
2. EMA - CHMP “Public assessment report for Rinvoq, EMEA/H/C/004760/ II/0027” 23 February 2023: 217 pages.
3. “Janus kinase inhibitors: higher incidence of serious adverse effects and death than with TNF-alpha inhibitors” *Prescrire Int* 2023; 32 (248): 131.

Vacuna contra el herpes zóster gE/AS01_B (Shingrix) (*Herpes zoster vaccine gE/AS01_B (shingrix^o)*)

Prescrire International 2024; 33 (264): 260-263

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2025; 28 (1)

Tags: efectividad y seguridad de vacuna contra el herpes zóster gE/AS01_B, prevención herpes zóster y neuralgia, eventos adversos vacuna contra el herpes zóster, efectividad para receptores de un trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas

Para algunos adultos con mayor riesgo de padecer herpes zóster y sus complicaciones, sobre todo tras un trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas

Puede ser de ayuda

La incidencia del herpes zóster (culebrilla) y de la neuralgia posherpética aumenta con la edad. En dos ensayos clínicos controlados con placebo que incluyeron a varios miles de participantes de 50 años o mayores, la *vacuna contra el herpes zóster gE/AS01_B* fue eficaz para reducir la incidencia del herpes zóster y de la neuralgia posherpética. Sin embargo, el beneficio para el vacunado parece modesto, ya que la vacuna previene aproximadamente nueve casos de herpes zóster y un caso de neuralgia posherpética por año por cada 1000 vacunados. A partir de los 80 años, se mostró que reduce la incidencia del herpes zóster, pero no de la neuralgia posherpética. Esta vacuna también fue eficaz para prevenir la neuralgia posherpética en un ensayo clínico en pacientes que habían recibido un trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas, quienes tienen un riesgo alto de padecer herpes zóster y neuralgia posherpética. Sus efectos adversos incluyen los efectos adversos locales y sistémicos que ocurren con todas las vacunas, pero se debe prestar atención debido a una señal de seguridad de efectos adversos autoinmunes, sobre todo de síndrome de Guillain-Barré (posiblemente debido al adyuvante). En resumen, a mediados de 2024, la *vacuna contra el herpes zóster gE/AS01_B* se podía ofrecer principalmente a los pacientes que hubieran recibido un trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas.

Shingrix - *vacuna contra el herpes zóster gE/AS01_B* polvo y suspensión para suspensión para inyección intramuscular

- Cada dosis reconstituida de **0,5 ml** contiene: **50 microgramos** de glicoproteína E (gE) del virus de la varicela zóster + el adyuvante AS01_B que contiene **50 microgramos** del lipopolisacárido MPL + **50 microgramos** del glicósido triterpénico QS-21 extraído de una planta, en forma liposomal.

GlaxoSmithKline

■ Vacuna contra el herpes zóster con adyuvante

■ **Indicación:** “prevención del herpes zóster y de la neuralgia posherpética en: adultos de 50 años o mayores; adultos de 18 años o mayores con mayor riesgo de padecer herpes zóster”. [procedimiento centralizado UE]

■ **Dosis:** dos dosis de 0,5 ml mediante inyección intramuscular, por lo general con dos meses de diferencia.

■ **Condiciones de conservación:** entre 2°C y 8°C, protegida de la luz. Una vez reconstituida la vacuna, se debería administrar inmediatamente o almacenar entre 2°C y 8°C durante un máximo de seis horas.

Comparar antes de decidir

El herpes zóster (culebrilla) se debe a la reactivación localizada del virus de la varicela zóster (VVZ) que ha permanecido latente en un ganglio de la raíz dorsal o en los pares craneales tras la recuperación de la varicela. La incidencia anual del herpes zóster aumenta con la edad a partir de los 50 años: se presenta 1 caso cada 100 adultos de 80 años o mayores. Su incidencia también es mayor en los pacientes inmunodeprimidos, sobre todo tras un trasplante de células madre hematopoyéticas [1-4].

Por lo general, para los pacientes inmunocompetentes el herpes zóster es una enfermedad benigna. La complicación principal es el dolor neuropático, que se denomina neuralgia posherpética y puede persistir meses o incluso años después de que las lesiones han sanado. Los pacientes de 60 años o mayores tienen más riesgo de padecer esta complicación. El herpes zóster “oftálmico” puede provocar complicaciones oculares como: uveítis, queratitis y trastornos de la retina o del nervio óptico con pérdida de la agudeza visual. La inmunosupresión es un factor de riesgo para padecer las complicaciones del herpes zóster, sobre todo la neuralgia posherpética [1-4].

Desde 2011, en la Unión Europea está aprobada una *vacuna con el virus atenuado de la varicela zóster* para adultos de 50 años o mayores. En un ensayo clínico controlado con placebo con una mediana de seguimiento de tres años, previno casi seis casos de herpes zóster y un caso de neuralgia posherpética por año por cada 1000 vacunados mayores de 60 años, a costa de efectos adversos locales mayormente leves, como eritema, dolor y edema

[4]. Su eficacia para reducir la incidencia del herpes zóster y la neuralgia posherpética disminuye con la edad y es incierta después de los 80 años. Esta vacuna está contraindicada para pacientes inmunodeprimidos debido al riesgo de infección por el virus atenuado [4]. En resumen, esta vacuna no representó un avance terapéutico tangible para quienes más lo necesitaban.

¿Qué hay de nuevo?

En la Unión Europea, se ha autorizado una vacuna que contiene únicamente la glicoproteína E (gE) del virus de la varicela zóster como componente antigénico, para prevenir el herpes zóster y la neuralgia posherpética en adultos de 50 años o mayores y en adultos a partir de los 18 años, que tengan un riesgo mayor de padecer herpes zóster [2,3].

Esta vacuna se comercializa en un polvo que contiene el antígeno gE, que se debe mezclar con una suspensión de liposomas que incluye dos adyuvantes: el lipopolisacárido MPL y el glicósido triterpénico QS-21, que se extrae de una planta. El complejo de MPL + QS-21 se denomina sistema adyuvante AS01_B. Su función es potenciar la respuesta inmune a la vacuna [2]. El sistema adyuvante AS01_B contiene los mismos componentes que el sistema adyuvante AS01_E, usado en la vacuna antipalúdica Mosquirix, pero con una diferencia en la cantidad. El MPL se usa en otras vacunas, en particular en la vacuna contra el virus del papiloma humano Cervarix [2].

Para los adultos de 50 años o mayores, ¿es la *vacuna contra el herpes zóster gE/AS01_B* más eficaz que la *vacuna con el virus atenuado de la varicela zóster* para prevenir las complicaciones del herpes zóster, como la neuralgia posherpética? ¿Qué tan eficaz es para los adultos mayores o los inmunodeprimidos? ¿Y cuáles son sus efectos adversos?

Tres ensayos clínicos controlados con placebo que incluyeron aproximadamente 30.000 participantes. No hay ensayos clínicos que hayan comparado a la *vacuna contra el herpes zóster gE/AS01_B* con la *vacuna con el virus atenuado de la varicela zóster* [2,3,5,6].

Su evaluación clínica se basa principalmente en tres ensayos clínicos aleatorizados versus un placebo (solución salina). Dado que la vacuna y la solución salina tienen una apariencia diferente, quienes las prepararon y administraron fueron miembros del equipo que no participaron en las etapas de evaluación de los ensayos clínicos. El equipo que evaluó los efectos y a los participantes no debía saber qué sustancia se les había inyectado. Se ejecutaron dos ensayos clínicos (llamados “Zoster-006” y “Zoster-022”), con una mediana de seguimiento de aproximadamente cuatro años, en adultos inmunocompetentes de 50 años o mayores. Se ejecutó un ensayo clínico con una mediana de seguimiento de 21 meses (“Zoster-002”) en adultos de 18 años o mayores que habían recibido un trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas (a) [2,3].

Los participantes en los ensayos clínicos Zoster-006 y Zoster-022 (en adultos inmunocompetentes) gozaban de buena salud en general [2,5]. No habían tenido herpes zóster ni habían sido vacunados contra el herpes zóster o la varicela [2]. Los participantes en el ensayo clínico Zoster-002 (receptores de un trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas) tenían entre 18 y 78 años (promedio de edad de 55 años).

Aproximadamente tres cuartos de ellos tenían 50 años o más [3,6]. No habían tenido herpes zóster ni habían sido vacunados contra el herpes zóster ni la varicela durante los 12 meses previos al ensayo clínico. Habían recibido un trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas de 50 a 70 días antes de recibir la primera dosis de la vacuna o el placebo. Todos habían recibido un tratamiento inmunosupresor antes del trasplante. El 22% de los pacientes continuaron este tratamiento después del trasplante, durante un máximo de un mes después de la segunda dosis de la vacuna o el placebo. Aproximadamente la mitad de los participantes recibieron un tratamiento antiviral para prevenir el herpes zóster hasta seis meses después del trasplante [3,6].

Incidencia más baja de herpes zóster, incluso en los participantes de 80 años o mayores. Los resultados principales de estos ensayos clínicos se muestran en el cuadro.

En el ensayo clínico en adultos inmunocompetentes de 50 años o mayores (Zoster-006), el promedio anual del número de casos de herpes zóster por cada 1000 participantes fue de menos de uno en el grupo de la vacuna, versus nueve en el grupo placebo. Se obtuvieron resultados similares en el ensayo clínico en adultos de 70 años o mayores (Zoster-022) y en los 3574 participantes en los ensayos clínicos Zoster-006 y Zoster-022 que tenían 80 años o más [2].

En el ensayo clínico en adultos de 70 años o mayores, el promedio anual del número de casos de neuralgia posherpética cada 1000 participantes fue de 0,2 en el grupo de la vacuna, versus 1,1 en el grupo placebo. No se demostró que la vacuna prevenga la neuralgia posherpética en adultos de 80 años o mayores. Se desconoce si es debido a que la eficacia de la vacuna contra la neuralgia posherpética disminuye con la edad o debido a que el ensayo clínico no tuvo suficiente potencia estadística para este criterio principal de valoración por el número reducido de participantes de esta franja etaria y el pequeño número de casos de neuralgia posherpética reportados [2].

No se demostró si la *vacuna contra el herpes zóster gE/AS01_B* previene las demás complicaciones del herpes zóster, sobre todo las oculares [2].

Se desconoce el posible beneficio de una dosis de refuerzo, ya que hasta mediados de 2024 no se había evaluado [2,3].

Es eficaz para los receptores de un trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas. En el ensayo clínico Zoster-002 en pacientes con riesgo alto de padecer herpes zóster porque habían recibido un trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas, el promedio anual del número de casos de herpes zóster por cada 1000 pacientes fue de 30 en el grupo de la vacuna, versus 94 en el grupo placebo. El promedio anual de la incidencia de neuralgia posherpética por cada 1000 pacientes fue de menos de 1 en el grupo de la vacuna, versus 5 en el grupo placebo. Sin embargo, los intervalos de confianza en este ensayo clínico fueron amplios, lo que significa que la magnitud de la eficacia de la vacuna es más incierta que en los ensayos clínicos en adultos inmunocompetentes [3]. El promedio anual de la incidencia de otras complicaciones del herpes zóster (sobre todo de infección diseminada) por cada 1000 pacientes fue de 2 en el grupo de la vacuna, versus 7 en el grupo placebo (diferencia estadísticamente significativa) [3]. La eficacia de la vacuna para

reducir la incidencia del herpes zóster en los pacientes de 18 a 49 años pareció similar a la eficacia en los pacientes de 50 años o mayores [3].

Se desconoce la eficacia clínica de la vacuna en los pacientes que están recibiendo o que recibirán posteriormente un tratamiento inmunosupresor, o que están inmunodeprimidos por otros motivos [3].

Reacciones locales y sistémicas comunes a todas las vacunas.

Los efectos adversos de la *vacuna contra el herpes zóster gE/AS01B* se analizaron principalmente usando los datos de los tres ensayos clínicos descritos arriba (Zoster-006, Zoster-022 y Zoster-002) y los de un ensayo clínico de inmunogenicidad controlado con placebo en 515 pacientes de 18 años o mayores que tenían una neoplasia hemática (“Zoster-039”) [3].

En estos cuatro ensayos clínicos, se reportaron eventos adversos locales que ocurrieron hasta siete días después de la inyección en aproximadamente un 80% de los receptores de la vacuna, versus un 15% en los grupos placebo, incluyendo dolor en el lugar de la inyección (grave en aproximadamente un 7% de los receptores de la vacuna), enrojecimiento e hinchazón [2,3,5]. La mediana de

la duración de estos eventos fue de dos a tres días. El dolor pareció ser más frecuente en los participantes más jóvenes [2,3].

Se reportaron eventos adversos sistémicos que ocurrieron hasta siete días después de una inyección en el 65% de los receptores de la vacuna, versus el 29% en los grupos placebo en los dos ensayos clínicos en adultos inmunocompetentes de 50 años o mayores, y en aproximadamente un 75% versus un 50% en los dos ensayos clínicos en pacientes de 18 años o mayores. Los principales trastornos sistémicos fueron mialgia, fatiga, cefalea y fiebre: fueron graves en aproximadamente un 15% de los receptores de la vacuna [2,3]. La mediana de la duración de estos eventos fue de dos a cuatro días, y parecieron ocurrir con más frecuencia en los participantes más jóvenes [2,3].

Neumonía, trastornos autoinmunes incluyendo síndrome de Guillain-Barré. Con las vacunas adyuvadas, se puede prever que se presenten trastornos autoinmunes [2].

En los dos ensayos clínicos en pacientes de 18 años o mayores, se reportó neumonía grave hasta 30 días después de la vacunación en 17 pacientes (1,4%) en los grupos de la vacuna, versus 7 pacientes (0,6%) en los grupos placebo [3,6].

Cuadro. Resultados principales de los ensayos clínicos comparativos que evaluaron la eficacia de la vacuna contra el herpes zóster gE/AS01B (refs. 2,3,5,6)								
Nombre del ensayo clínico	Número de participantes	Grupos comparados	Casos confirmados de herpes zóster			Neuralgia posherpética (dolor presente más de 90 días después de la aparición del eccema)		
			Número de casos	Incidencia anual por cada 1000 participantes	Reducción relativa del riesgo (IC95)	Número de casos	Incidencia anual por cada 1000 participantes	Reducción del riesgo relativo (IC95)
Adultos inmunocompetentes								
Zoster-006	14.759 (60 años o mayores)	vacuna	9	0,3	96,5% (93%-98%)	0	0	100% (77%-100%)
		placebo	254	9		18	0,6	
Zoster-022	13.163 (70 años o mayores)	vacuna	23	0,9	90% (84%-94%)	4	0,2	85% (59%-96%)
		placebo	223	9,2		28	1,1	
Análisis combinado de Zoster-006 + Zoster-022	3574 (80 años o mayores)	vacuna	6	1	91% (80%-97%)	2	0,3	NS
		placebo	68	11		7	1,1	
Tras un trasplante de células madre hematopoyéticas								
Zoster-002	1721 (18 años o mayores)	vacuna	49	30	68% (56%-78%)	1	0,5	89% (23%-100%)
		placebo	135	94,3		9	4,9	

IC95: intervalo de confianza del 95%

NS: no hay una diferencia estadísticamente significativa

Un hombre de 82 años padeció una linfadenopatía axilar grave que requirió cirugía: los investigadores consideraron que se relacionó con la vacuna [5]. Las vacunas causan linfadenopatía con frecuencia debido a la respuesta inmune que provocan [2].

Los investigadores atribuyeron algunos trastornos autoinmunes a la vacuna, a saber: trombocitopenia, artritis, psoriasis, etc. [3,5]. También se reportaron reacciones de hipersensibilidad a la vacuna [2,3].

Un estudio que usó la base de datos de un seguro médico de EE UU mostró un aumento del riesgo de síndrome de Guillain-Barré durante los 42 días posteriores a la primera dosis de la *vacuna contra el herpes zóster gE/AS01B*, con un estimado de 6 casos adicionales por cada millón de vacunados de 65 años o mayores [3,7].

¿Aumento del riesgo de recurrencia del herpes zóster? En un ensayo clínico no comparativo, se administró la *vacuna contra el herpes zóster gE/AS01_B* a 96 adultos de 50 años o mayores que habían tenido herpes zóster. De ellos, 6 (6%) reportaron un nuevo brote de herpes zóster durante el año posterior a la vacunación. Esta tasa de recurrencia parece ser más alta que la reportada en estudios epidemiológicos en personas no vacunadas con antecedentes de padecer herpes zóster [2]. Un estudio epidemiológico que usó una base de datos de EE UU descubrió una asociación estadística entre la vacunación con la *vacuna contra el herpes zóster gE/AS01_B* y un riesgo más alto de recurrencia del herpes zóster oftálmico en pacientes con antecedentes de esta forma del herpes zóster [8]. Si bien estos datos aportan evidencia de baja calidad, constituyen una señal de seguridad que se debería tomar en cuenta. En febrero de 2024, se finalizó un ensayo clínico controlado con placebo en adultos que habían tenido herpes zóster [9]. Nuestra búsqueda bibliográfica no identificó resultados detallados de ese ensayo clínico que hayan sido publicados.

No hubo cambios en la respuesta inmune cuando se administró simultáneamente con otras vacunas. Varios ensayos clínicos aleatorizados en adultos de 50 años o mayores evaluaron la coadministración versus la administración por separado de la vacuna contra el herpes zóster y: una vacuna tetravalente inactiva contra la gripe, una vacuna neumocócica conjugada 13-valente, una vacuna neumocócica no conjugada 23-valente, una vacuna contra la difteria + tétanos + tosferina acelular, o una vacuna contra la covid-19 de ARN mensajero. En general, no se observó una disminución de la respuesta inmune de la vacuna contra el herpes zóster o de las otras vacunas, sin importar si se las administraba simultáneamente o por separado [7,10]. A falta de datos, no se debería coadministrar la vacuna contra el herpes zóster con otras vacunas que no sean las mencionadas arriba [10].

Un ensayo clínico incluyó a 215 participantes que habían recibido una dosis del *virus atenuado de la varicela zóster* al menos cinco años antes y a 215 personas que nunca habían recibido una vacuna contra el herpes zóster. Después de tomar en cuenta diferentes factores (edad, sexo y comorbilidades), no se descubrió una diferencia entre los grupos en la respuesta inmune a la *vacuna contra el herpes zóster gE/AS01_B* [7,10].

Evaluaciones en otros lugares

Los datos de las evaluaciones de la *vacuna contra el herpes zóster gE/AS01_B* para prevenir el herpes zóster y la neuralgia posherpética fueron analizados por otros equipos que trabajan con independencia de la industria farmacéutica. Debajo reproducimos algunas de sus conclusiones.

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (Alemania). “La vacunación con Shingrix puede ser una opción para los adultos mayores con un riesgo más alto de padecer herpes zóster, sobre todo para quienes la vacuna viva está contraindicada. Su uso a gran escala se debe considerar con precaución en vista de su alto potencial de provocar efectos adversos” [11].

Arznei-Telegramm (Alemania). “La vacunación con la vacuna contra el herpes zóster gE/AS01_B es una opción para los pacientes inmunodeprimidos. No se dispone de datos sobre la

eficacia clínica en personas inmunocompetentes menores de 50 años con un riesgo mayor de padecer herpes zóster” [12].

En la práctica

Los datos disponibles a mediados de 2024 mostraban que la *vacuna contra el herpes zóster gE/AS01_B* reducía la incidencia del herpes zóster y la neuralgia posherpética en pacientes que habían recibido un trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas, con un riesgo aceptable de efectos adversos.

Su beneficio para los adultos mayores sanos es más modesto. En esta población, previene aproximadamente nueve casos de herpes y uno de neuralgia posherpética por año por cada 1000 vacunados. También se ha demostrado una reducción de la incidencia del herpes zóster en adultos de 80 años o mayores, pero no se ha demostrado que la vacuna prevenga la neuralgia posherpética en esta población. No se ha descartado la posibilidad de que la *vacuna contra el herpes zóster gE/AS01_B* aumente el riesgo de recurrencia del herpes zóster en los vacunados que ya lo hayan padecido. En resumen, la *vacuna contra el herpes zóster gE/AS01_B* se debería ofrecer principalmente a los pacientes que hayan recibido un trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas.

Notas

a- El ensayo clínico de doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo llamado “Zoster-039” incluyó a 515 pacientes con una neoplasia hemática. Dado que la eficacia de la vacuna no fue un criterio principal de valoración planeado en el protocolo, los resultados de este ensayo clínico que muestran una reducción en la incidencia del herpes zóster con la vacuna contra el herpes zóster gE/AS01_B aportan evidencia de baja calidad (refs. 3,6). Por lo tanto, sus resultados no se detallan en este artículo.

Revisión producida de manera colectiva por el equipo editorial de Prescrire: sin conflictos de interés

Revisión de la literatura hasta el 3 de mayo de 2024

En respuesta a nuestra solicitud de información, GlaxoSmithKline nos envió enlaces para acceder a documentos administrativos y una foto del empaquetado.

1. Prescrire Rédaction “Patients atteints de zona” Interactions Médicamenteuses Prescrire 2024.
2. EMA - CHMP “Public assessment report for Shingrix. EMEA/H/C/004336/0000” 25 January 2018: 173 pages.
3. EMA - CHMP “Public extension of indication variation assessment report for Shingrix. EMEA/H/C/004336/II/0022” 23 July 2020: 173 pages.
4. Prescrire Editorial Staff “Herpes zoster vaccine. Poorly effective in those who need it most” *Prescrire Int* 2012; **21** (133): 291 (full digital version, in French: 4 pages).
5. US FDA - CBER “STN 125614. BLA Clinical Review Memorandum” 20 October 2017: 158 pages.
6. US FDA - CBER “STN 125614/398. BLA Clinical Review Memorandum” 23 July 2021: 181 pages.
7. US FDA “Full prescribing information-Shingrix” May 2023.
8. Walia A et al. “Risk of herpes zoster ophthalmicus recurrence after recombinant zoster vaccination” *JAMA Ophthalmol* 2024; online: 8 pages.
9. HAS - Commission de la Transparence “Avis-Shingrix”. 27 March 2024: 24 pages.
10. EMA “SmPC-Shingrix” 26 October 2023.

11. “Herpes-zoster-Impfung bei Älteren (Shingrix)” *Arzneiverordnung in der Praxis* March 2019. www.akdae.de accessed 23 April 2024: 9 pages.

12. “Neue Daten zum Varizella-Zoster-Totimpfstoff Shingrix” *Arznei-Telegramm* 2022; 53 (7): 53-4.

La FDA aprueba el primer aerosol nasal de epinefrina para tratar reacciones alérgicas potencialmente mortales (FDA Approves the First Epinephrine Nasal Spray for Life-Threatening Allergic Reactions)

Worst Pills, Best Pills. Diciembre de 2024.

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2025; 28 (1)

Tags: Neffy, epinefrina, tratamiento de la congestión nasal, tratamiento anafilaxia

En agosto de 2024, la FDA aprobó un aerosol nasal de *epinefrina* (Neffy) para el tratamiento de urgencia de reacciones alérgicas de tipo I (inmediatas, no específicas), entre ellas la anafilaxia [1]. Durante muchas décadas, la *epinefrina* se ha utilizado como inyección subcutánea o intramuscular (Adrenaclick, Adrenalin, Auvi-Q, EpiPen, Symjepi y genéricos) o como infusión intravenosa para reacciones alérgicas potencialmente mortales en personas susceptibles, como reacciones desencadenadas por alimentos, medicamentos o picaduras de insectos [2, 3].

El aerosol nasal de epinefrina, el primero de su clase, está destinado a adultos y niños que pesen 30 kilos o más. Las personas con ciertas patologías nasales, como pólipos nasales o antecedentes de cirugía nasal, deben consultar con un médico para determinar si deben evitar el uso de epinefrina nasal y mejor optar por las formas inyectables.

Antecedentes de las reacciones alérgicas, la anafilaxia y la epinefrina

Las reacciones alérgicas a los alimentos son uno de los principales desencadenantes de la anafilaxia [4]. Se calcula que el 8% de los niños en EE UU tienen alergias a algún alimento [5]. Un episodio previo de anafilaxia es un indicador clave de riesgo en el futuro; por ejemplo, en un estudio observacional (publicado en 2017) de 292 casos de anafilaxia en niños se estimó una tasa de recurrencia anualizada del 18% [6]. El asma también aumenta el riesgo de recurrencia de la anafilaxia [7].

La *epinefrina* estimula dos tipos de receptores celulares (alfa y beta adrenérgicos) que deben conducir a efectos sobre el flujo sanguíneo, el gasto cardíaco, las vías respiratorias y a efectos antiinflamatorios que contrarresten la respuesta alérgica desestabilizadora [8]. La epinefrina también está estrechamente relacionada con las respuestas fisiológicas de “lucha o huida”, incluyendo ansiedad, inquietud, dolores de cabeza, palpitations del corazón y temblores, que son efectos adversos que a menudo se producen cuando el fármaco se utiliza para tratar una reacción alérgica.

La inyección de *epinefrina* es uno de los pilares del tratamiento inmediato de la anafilaxia [9]. La inyección de epinefrina suele ser una opción de administración “por cuenta propia” (kits de vial y jeringa con aguja de uso doméstico, o autoinyectores precargados) para personas sin capacitación médica [10]. La formulación en aerosol nasal se desarrolló porque algunas personas no se sienten cómodas o tienen miedo a la administración de *epinefrina* mediante inyección; el nuevo diseño del aerosol nasal se basa en la tecnología de dispositivos

que se utiliza ampliamente para revertir la sobredosis de opiáceos [11, 12].

El aerosol nasal de epinefrina

El dispositivo farmacológico es un aplicador de aerosol nasal que administra una dosis de 2 miligramos (mg) de *epinefrina* en una fosa nasal, presionando un émbolo [13]. La dosis recomendada es una pulverización administrada en una fosa nasal. Si los síntomas no mejoran (o si empeoran) tras el primer tratamiento, puede administrarse una segunda dosis en la misma fosa nasal con otro dispositivo nuevo, cinco minutos después de la primera dosis. En todo momento, los pacientes a los que se prescriba el aerosol nasal de epinefrina deben tener acceso inmediato a dos de estos dispositivos. Un pequeño número de individuos puede ser alérgico al sulfito que se utiliza en el aerosol nasal de *epinefrina*, pero esto no debería desalentarlos a utilizarlo [14].

Actualmente, el precio de venta al por menor en GoodRx.com (en CVS Pharmacy) de los autoinyectores genéricos de *epinefrina* es de unos US\$308 el par. En el caso de Neffy, el precio al por menor es de US\$840 el par. Entre 2007 y 2016, el precio de un paquete de dos EpiPens (autoinyectores de *epinefrina*) aumentó más de un 500%, hasta los US\$608 [15, 16]. La indignación del público se desató contra el fabricante de los EpiPens, Mylan Pharmaceuticals, y contra su directora ejecutiva, Heather Bresch, hija del senador de Virginia Occidental, Joe Manchin. Finalmente, la empresa pagó al gobierno federal una multa de nueve cifras por fraude, y Mylan Pharmaceuticals introdujo una versión genérica del EpiPen. A falta de una acción política y legal análoga, es probable que los precios de monopolio hagan que el precio para el usuario final, de la epinefrina nasal, siga siendo especialmente alto durante muchos años en el futuro.

El aerosol nasal de *epinefrina* es para adultos o niños que experimenten una reacción alérgica potencialmente mortal; tenga en cuenta que a veces estas reacciones pueden desencadenarse por el ejercicio u otros factores de estrés. Los síntomas pueden incluir dificultad para respirar; ronquera; urticaria o picor intenso; hinchazón de cara, labios o boca; picor o enrojecimiento de la piel; calambres estomacales o diarrea; y mareos o pérdida de consciencia. En el caso de que se requiera tratamiento adicional, se aconseja a los pacientes que busquen inmediatamente asistencia médica de emergencia, después de usar el aerosol nasal [17].

Datos de farmacología clínica que respaldan la aprobación

Para aprobar la *epinefrina* nasal, la FDA se basó en los datos de farmacología clínica de 175 adultos y 21 niños (8-17 años), que pesaban al menos 30 kilos [18, 19]. Los resultados de ambas poblaciones, estudiados en cuatro ensayos realizados en adultos, y uno en niños, demostraron que la *epinefrina* nasal era

“comparable” a las formas inyectables en tres indicadores: cambios en la presión arterial, cambios en la frecuencia cardíaca y concentraciones de *epinefrina* en sangre.

Los estudios en adultos utilizaron diseños cruzados para poder recoger datos sobre cada condición de tratamiento para cada sujeto. Los ensayos con adultos incluyeron dosis de 2 mg de *epinefrina* nasal, 60 minutos de seguimiento y la dosis estándar de inyección intramuscular de *epinefrina* (0,3 mg) utilizando un autoinyector o un producto de jeringa con aguja como comparador. El ensayo clínico pediátrico solo estudió la *epinefrina* nasal. En ninguno de los ensayos se realizó una prueba de anafilaxia, pero en dos estudios con adultos, en los que participaron 79 sujetos, se probó la farmacología de la *epinefrina* nasal después de desencadenar una alergia estacional con un antígeno creado en laboratorio.

Los resultados detallados de cada uno de los cinco estudios muestran que la *epinefrina* nasal suele provocar, aunque de forma imperfecta, los mismos cambios farmacológicos que se observan con la *epinefrina* administrada por inyección, en todas las poblaciones y pruebas de provocación alérgica que se estudiaron. Por ejemplo, las concentraciones de *epinefrina* en sangre fueron notablemente superiores con los autoinyectores, en los primeros 15 minutos tras la inyección, mientras que dichas concentraciones aumentaron de forma más gradual tras el uso del aerosol nasal. Entre 20 y 60 minutos después de la administración de la dosis, se produjo un solapamiento sustancial entre las curvas de concentración de *epinefrina* en aerosol nasal y en inyección.

Los efectos adversos más frecuentes (incidencia de al menos el 2%) que se asociaron a la administración de *epinefrina*, tanto por pulverización nasal como por inyección, incluyen dolor de cabeza, molestias nasales y de garganta, sensación de nerviosismo, fatiga, temblor, dolor abdominal o de encías, mareos y náuseas. Los pacientes de edad avanzada pueden correr un mayor riesgo de sufrir reacciones adversas.

Qué hacer

Si corre riesgo de sufrir anafilaxia y se siente cómodo llevando consigo su autoinyector o el producto de *epinefrina* de jeringa con aguja, debe continuar con esa precaución. Tenga en cuenta que estos productos de venta con receta deben conservarse a temperatura ambiente (entre 20°C y 25°C) la mayor parte del tiempo y que tienen fecha de caducidad [20]. Si está pensando en cambiar al aerosol nasal de *epinefrina*, comente esta decisión con su médico.

Dados los escasos datos clínicos disponibles sobre el aerosol nasal de *epinefrina*, el Grupo de Investigación en Salud de Public Citizen ha clasificado el producto como No usar durante siete años.

Referencias

1. Food and Drug Administration. News release: FDA approves first nasal spray for treatment of anaphylaxis. August 9,

2024. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-nasal-spray-treatment-anaphylaxis?os=rokuZoaxZMs&ref=app>. Accessed September 25, 2024.
2. ARS Pharmaceuticals Operation Inc. Label: epinephrine nasal spray (NEFFY). August 2024. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/214697s000lbl.pdf. Accessed September 19, 2024.
3. Tanimoto S, Kaliner M, Lockey RF, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic comparison of epinephrine, administered intranasally and intramuscularly: an integrated analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2023;130(4):508-514.e1.
4. Cleveland Clinic. Anaphylaxis. October 17, 2023. <https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/8619-anaphylaxis>. Accessed September 25, 2024.
5. Centers for Disease Control and Prevention. Food allergies. August 23, 2022. <https://www.cdc.gov/healthyschools/foodallergies/>. Accessed September 25, 2024.
6. O'Keefe A, Clarke A, St Pierre Y, et al. The risk of recurrent anaphylaxis. *J Pediatr.* 2017;180(January):217-221.
7. Campbell RL, Kelso JM. Anaphylaxis: emergency treatment. *UpToDate.* June 24, 2023.
8. *Ibid.*
9. *Ibid.*
10. Ellis AK, Casale TB, Kaliner M, et al. Development of Neffy, an epinephrine nasal spray, for severe allergic reactions. *Pharmaceutics.* 2024;16(6):811.
11. Opioid overdose antidotes to avoid: High-dose naloxone and namefene nasal sprays. *Worst Pills, Best Pills News.* September 2024. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/1618>. Access September 25, 2024.
12. Ellis AK, Casale TB, Kaliner M, et al. Development of Neffy, an epinephrine nasal spray, for severe allergic reactions. *Pharmaceutics.* 2024;16(6):811.
13. ARS Pharmaceuticals Operation Inc. Label: epinephrine nasal spray (NEFFY). August 2024. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/214697s000lbl.pdf. Accessed September 25, 2024.
14. *Ibid.*
15. Jalonick MC. Mylan CEO defends EpiPen cost to angry lawmakers. *PBS News.* September 21, 2016. <https://www.pbs.org/newshour/health/mylan-ceo-set-defend-epipen-prices-amid-public-outcry>. Accessed September 25, 2024.
16. Scott D. Can we solve the EpiPen cost crisis? *Vox.* April 4, 2023. <https://www.vox.com/policy/23658275/epipen-cost-price-how-much>. Accessed September 25, 2024.
17. Campbell RL, Kelso JM. Anaphylaxis: emergency treatment. *UpToDate.* June 24, 2023.
18. Food and Drug Administration. News release: FDA approves first nasal spray for treatment of anaphylaxis. August 9, 2024. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-nasal-spray-treatment-anaphylaxis?os=rokuZoaxZMs&ref=app>. Accessed September 23, 2024.
19. ARS Pharmaceuticals Operation Inc. Label: epinephrine nasal spray (NEFFY). August 2024. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/214697s000lbl.pdf. Accessed September 25, 2024.
20. ARS Pharmaceuticals Operation Inc. Label: epinephrine nasal spray (NEFFY). August 2024. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/214697s000lbl.pdf. Accessed September 19, 2024.

Cuántos pacientes deben morir para pagar la deuda por la innovación farmacéutica: Dra. Melissa Barber

(How many patients must die to pay the debt to drug innovation: Dr Melissa Barber)

Rema Nagarajan

The Times of India/TNN / 10 de noviembre de 2024

<https://timesofindia.indiatimes.com/home/sunday-times/all-that-matters/how-many-patients-must-die-to-pay-the-debt-to-drug-innovation-dr-melissa-barber/articleshow/115122367.cms>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2025; 28 (1)*

Tags: Roche, precios exorbitantes, avaricia de la industria farmacéutica, tratamiento de la hepatitis C, precios asequibles de medicamentos, relación precios y costo de producción

La revelación de que el risdiplam, un fármaco para tratar la atrofia muscular espinal (AME), cuesta 7'200.000 rupias (US\$82.759) por paciente y año —cuando se podría producir por solo 3.000 rupias al año (US\$34,48)— ha conmocionado a muchos. La Dra. Melissa Barber, experta en precios de medicamentos de la Universidad de Yale, que hizo los cálculos para una paciente con AME de 24 años, que lucha por acceder al fármaco en el Tribunal Supremo de Kerala, explica al Sunday Times por qué son importantes los cálculos de precios.

¿Por qué es importante calcular el gasto en fabricación de los medicamentos?

El público está en desventaja en las negociaciones de precios: la industria tiene pleno conocimiento de los gastos de fabricación, mientras que los pacientes se quedan en la ignorancia. En la farmacia, los pacientes no saben si las recetas son caras porque el medicamento es costoso de fabricar, o si la empresa farmacéutica o varios intermediarios están cobrando márgenes de ganancia exorbitantes. Lo mismo ocurre con los sistemas de salud. El objetivo de mi trabajo es democratizar la información, facilitando datos al público, con la esperanza de que las negociaciones en torno a los precios de los medicamentos se basen en los hechos.

¿Con qué grado de precisión se pueden calcular los precios?

El análisis de los gastos de producción es una práctica habitual en la industria. Desde 2016 he trabajado junto con otros colegas para desarrollar y perfeccionar métodos de estimación de los gastos en fabricación de medicamentos. Nuestros cálculos de los gastos para fabricar cientos de fármacos han sido ampliamente revisadas por pares, y publicadas en revistas destacadas. En repetidas ocasiones, nuestras estimaciones han demostrado ser precisas. Por ejemplo, calculamos que el coste de producción de las plumas de insulina glargina oscilaba entre 98 rupias (1US\$=87 rupias, US\$1,12) y 415 rupias (US\$4,77). Como parte de una investigación del Senado estadounidense, las declaraciones del fabricante, Sanofi, sugirieron que los gastos de fabricación se situaban en torno a 119 rupias (US\$1,36), claramente dentro de nuestro rango de estimaciones. Cuando un tratamiento crucial contra la hepatitis C alcanzó un precio de US\$85.000, estimamos que los gastos de producción eran de 2.859 rupias (US\$32,86). Hoy en día, la competencia de los genéricos ha reducido los precios a 2.691 rupias (US\$30,93). Al menos alguna de las empresas farmacéuticas multinacionales importantes ha citado nuestros cálculos, lo que demuestra que incluso la industria considera que nuestro trabajo es fiable.

¿Cómo se ha puesto en práctica el trabajo de cálculo de los gastos en fabricación?

La OMS solicitó el algoritmo central de cálculo de gastos en 2017. Las autoridades nacionales de contratación pública han solicitado datos de costes para fundamentar las negociaciones de precios. Los

gastos de producción se han presentado como parte de casos legales, incluyendo un caso de licencia obligatoria en la República Dominicana y casos antimonopolio en los estados de EE UU de Oklahoma y California. El presidente Joe Biden y el senador Bernie Sanders citaron nuestro estudio realizado en 2024 —que trataba sobre los gastos en producción de medicamentos para la diabetes—, en un artículo de opinión publicado en USA Today. Cuando a los directores generales de tres grandes empresas farmacéuticas se les preguntó por la veracidad de nuestros cálculos en una audiencia reciente en el Senado, cambiaron de tema, pero no cuestionaron su exactitud.

¿Qué medidas puede tomar un gobierno en caso de que el mercado fracase, como en el caso de las enfermedades raras?

Los mercados de las enfermedades raras son especialmente disfuncionales: con tan pocos pacientes, conseguir un tamaño de mercado suficiente para estimular la inversión privada suele requerir subvenciones públicas. Incluso una vez que se desarrolla un medicamento, el mercado puede ser demasiado pequeño para apoyar a más de un proveedor, lo que extiende los precios monopolísticos mucho después de que la patente expire. Por estas razones, la I+D y la fabricación públicas son herramientas políticas importantes para garantizar que los medicamentos dirigidos a las enfermedades raras se desarrollen, estén disponibles y sean asequibles.

Dando un paso atrás, los retos que surgen en el ámbito de las enfermedades raras ponen de relieve cuestiones más fundamentales en torno a la política de acceso e innovación. En el sistema actual, el paradigma dominante es que la innovación se debe incentivar concediendo al fabricante del medicamento un monopolio de duración limitada, durante el cual puede cobrar cualquier precio. Las empresas responden ajustando sus prioridades de investigación a las poblaciones de pacientes más provechosas, y no a las necesidades de salud pública, lo que perjudica especialmente a la investigación sobre enfermedades raras y enfermedades asociadas a la pobreza. En cambio, en la mayoría de los demás ámbitos políticos, el riesgo se comparte y las infraestructuras se pagan con dinero público. Por ejemplo, los canales se construyen donde son necesarios, y el gasto no recae únicamente en quienes los utilizan. Reconociendo estos retos, algunos gobiernos están experimentando con modelos de innovación financiados a través de mecanismos que no sean precios elevados.

¿Puede bastar el análisis del gasto en fabricación para fijar los precios, cuando las empresas afirman gastar miles de millones en I+D/descubrimiento de fármacos?

El gasto en producción no es el único factor que se debe tener en cuenta para fijar un precio justo, pero es vital. Imaginemos que, al contratar servicios de construcción de carreteras o escuelas, el gobierno ignorara los gastos reales y no fijara márgenes de ganancia razonables: pocos lo considerarían una política sensata. Las empresas farmacéuticas no deberían poder chantajear al público —alegando que sus inversiones en I+D les dan derecho a cobrar

cualquier precio—, mientras se niegan a revelar los gastos en I+D. Menos del 0,1% de los hogares en India tienen ingresos superiores a los 7'200.000 rupias (US\$82,759 al año —lo que cuesta el risdiplam—. ¿Cuántas personas deben morir para pagar la deuda por la innovación que exige Roche? Si Roche busca una compensación justa, debe rendir cuentas transparentes de sus gastos. Solo entonces el público se podrá asegurar de que su inversión en innovación se cumple sin ser explotada.

Aunque las empresas farmacéuticas suelen responder a las críticas sobre sus prácticas de fijación de precios resaltando sus inversiones en I+D, la realidad es que la mayor parte de la investigación de base más arriesgada tiene lugar en universidades y laboratorios financiados con fondos públicos. En el caso del risdiplam, muchos descubrimientos clave surgieron de la investigación financiada con fondos públicos en la Facultad de Medicina de la Universidad de Massachusetts, y la Fundación SMA (Spinal Muscular Atrophy Foundation o Fundación atrofia muscular espinal), sin ánimo de lucro, proporcionó un apoyo crucial para llevar el fármaco a las fases finales de la investigación.

¿Se puede resolver el bloqueo entre patentes y acceso?

Las repercusiones que tienen las patentes en la salud se podrían mitigar si los gobiernos realmente utilizaran los mecanismos de protección incorporados al sistema de patentes. Las licencias obligatorias —un mecanismo incluido en la Ley de Patentes de 1970 y reconocido en el derecho internacional— facultan al gobierno para autorizar la producción o importación de un medicamento patentado por el Estado o por un tercero, en los casos en que no esté disponible para el público a un precio razonablemente asequible. En todo el mundo, cientos o miles de medicamentos cumplirían el criterio de "no estar disponibles para el público a un precio razonablemente asequible", así que ¿por qué los gobiernos rara vez conceden licencias obligatorias?

La mayoría de los comentaristas suponen que el desinterés hacia utilizar los mecanismos de protección se debe al temor a perjudicar las relaciones comerciales con el conjunto de países en los que las mayores multinacionales farmacéuticas tienen su sede. Estos temores no son injustificados: EE UU tomó represalias contra Brasil en la OMC, en respuesta a las licencias obligatorias sobre antirretrovirales para el VIH; Abbott tomó represalias contra Tailandia retirando nuevos medicamentos del país, incluyendo versiones termoestables de antirretrovirales para el VIH, que se necesitaban urgentemente; un senador estadounidense amenazó con retirar la financiación del proceso de paz, en represalia por la licencia obligatoria que Colombia proponía para un medicamento contra el cáncer; y el burócrata que dirigía los esfuerzos de la OMS en materia de propiedad intelectual y salud se vio obligado a vivir bajo protección policial tras sufrir ataques y amenazas de muerte. La oposición a las licencias obligatorias suele estar vinculada a la cuestión de los intereses económicos de quiénes se ven afectados: por ejemplo, mientras que el gobierno de EE UU ha criticado a otros países por el uso de licencias obligatorias, el gobierno de este país utilizó las licencias obligatorias para garantizar el acceso nacional a las vacunas covid-19.

Las presiones políticas en torno a las licencias obligatorias no deben eclipsar sus beneficios: gracias a los genéricos asequibles que estas hicieron posibles, se han salvado millones de vidas.

Una vez perdida la discusión sobre si las salvaguardias de patentes son necesarias para abordar las crisis urgentes de acceso en el presente, muchos en la industria farmacéutica han pasado a argumentar que si se toman medidas ahora, se producirá un daño irreparable en el futuro. Pero la industria ha perdido credibilidad en sus afirmaciones de que la acción gubernamental para frenar los peores excesos del sistema de patentes desencadenará un colapso en la innovación. La India no es el único país que utiliza las salvaguardias de la salud pública: Brasil, Alemania, Indonesia, Italia, Malasia, Tailandia, EE UU, y muchos otros países, han emitido al menos 80 licencias obligatorias, y aun así la innovación continúa a buen ritmo. Los investigadores necesitan laboratorios bien financiados, pero sugerir que la creatividad requiere decenas de miles de millones de dólares expone erróneamente la realidad de los descubrimientos científicos —que consiste en que la mayoría de los avances se producen porque a los científicos les apasiona hacer ciencia—. Los precios se disparan cuando los mercados especulan con los nuevos descubrimientos, lo que hace que estos se incrementen, pero los científicos rara vez ven una pizca de las ganancias resultantes: los beneficios se los llevan los accionistas y los directores ejecutivos, mientras que los pacientes son los que sufren.

En los excepcionales momentos en que la industria farmacéutica dice la parte tranquila en voz alta, deberíamos escucharlos y tomarles la palabra. En respuesta a la licencia obligatoria propuesta —y finalmente concedida en 2012 sobre Nexavar (sorafenib)—, Marijn Dekkers, entonces director ejecutivo de Bayer, declaró: "[Bayer] no desarrolló este producto para el mercado de la India... desarrollamos este producto para los pacientes de Occidente que se pueden permitir este producto". Roche no ha sido tan directa en público, pero con su negativa a ofrecer precios razonables, transmite un desprecio similar por las vidas del 99% de las personas que viven con atrofia muscular espinal en la India y que no se pueden permitir comprar risdiplam.

El camino a seguir exige dar un paso atrás del maximalismo de la propiedad intelectual que se ha propagado en los últimos años. La aplicación de una salvaguardia, existente desde hace mucho tiempo, en el caso en el que casi ningún paciente en la India puede adquirir este medicamento debería ser esperado y rutinario, no sorprendente y excepcional. A corto plazo, mediante la concesión de una licencia obligatoria, el gobierno podría garantizar un acceso asequible a pacientes como Seba P.A., la mujer de 24 años que ha llevado este caso a los tribunales, y que no debería haberse visto obligada a ser tan valiente. A largo plazo, los responsables políticos deberían incorporar la política de salud e industrial en el siglo XXI, considerando seriamente modelos alternativos de incentivos que se centren en la equidad y el acceso, y que no dependan de monopolios de patentes.

Cannabis Medicinal

Revisión sistemática y un metaanálisis del uso de cannabinoides con fines médicos en niños y adolescentes (*Cannabinoids Used for Medical Purposes in Children and Adolescents: A Systematic Review and Meta-Analysis*)

Chhabra M, Ben-Eltriki M, Mansell H, et al

JAMA Pediatría. 2024;178(11):1124–1135. DOI:10.1001/jamapediatrics.2024.3045

<https://jamanetwork.com/journals/jamapediatrics/article-abstract/2823468>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2025; 28 (1)

Tags: uso productos a base de cannabinoides en niños y adolescentes, eventos adversos, seguridad, contraindicación cannabinoides población pediatria

Importancia: Los cannabinoides se utilizan cada vez más con fines médicos en pediatría. En este contexto, hay poca evidencia sobre la seguridad de los cannabinoides, lo que genera la necesidad de disponer de información fiable para cerrar esta laguna de conocimientos.

Objetivo: Estudiar el perfil de eventos adversos de los cannabinoides que se utilizan con fines médicos en niños y adolescentes.

Metodología:

Fuentes de datos: Para esta revisión sistemática y metaanálisis, se realizaron búsquedas en MEDLINE, Embase, PsycINFO y la Biblioteca Cochrane de ensayos clínicos aleatorizados publicados, desde el inicio de la base de datos hasta el 1 de marzo de 2024, utilizando términos temáticos y palabras clave centrados en el cannabis y los niños y adolescentes. Los resultados de la búsqueda se limitaron a estudios en humanos escritos en francés o inglés.

Selección del estudio: Dos revisores realizaron de forma independiente la revisión del título, el resumen y el texto completo, la extracción de datos y la evaluación de la calidad de cada artículo. Los estudios seleccionados incluyeron al menos a una persona de 18 años o menos, tenían que haber utilizado un cannabinoide natural o farmacéutico como intervención para tratar cualquier afección médica o y un comparador activo o placebo.

Extracción y síntesis de datos: Dos revisores realizaron la extracción de datos y la evaluación de la calidad de forma independiente. Se utilizaron las guías de reporte PRISMA, (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis*) y PRISMA-S. Los datos se agruparon mediante un modelo de efectos aleatorios.

Principales resultados y medidas: El resultado primario fue la incidencia de retiros, retiros debidos a eventos adversos, eventos adversos generales y eventos adversos graves en los grupos que recibieron cannabinoides y en los grupos control. Los resultados secundarios fueron la incidencia de eventos adversos graves específicos y los eventos adversos basados en la afectación de órganos.

Resultados: De 39.175 citas, se incluyeron 23 ECA con 3.612 participantes (635 [17,6%] mujeres y 2.071 [57,3%] hombres; esta información no está disponible para 2 ensayos); 11 ensayos (47,8%) incluyeron solo niños y adolescentes, y los otros 12 ensayos (52,2%) incluyeron niños, adolescentes y adultos. Las intervenciones incluyeron cannabidiol purificado (11 [47,8%]), nabilona (4 [17,4%]), tetrahidrocannabinol (3 [13,0%]), extracto de hierbas de cannabis (3 [13,0%]) y dexamabinol (2 [8,7%]). Las indicaciones más frecuentes fueron epilepsia (9 [39,1%]) y náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia (7 [30,4%]). En comparación con los grupos control, los cannabinoides se asociaron con un mayor riesgo general de eventos adversos (cociente de riesgos [RR], 1,09; IC 95%, 1,02-1,16; I² = 54%; 12 ensayos), retiros debido a eventos adversos (RR, 3,07; IC del 95%, 1,73-5,43; I² = 0%; 14 ensayos) y eventos adversos graves (RR, 1,81; IC 95%, 1,21-2,71; I² = 59%; 11 ensayos). Los efectos adversos asociados a los cannabinoides con RR más altos fueron diarrea (RR, 1,82; IC 95%, 1,30-2,54; I² = 35%; 10 ensayos), aumento de los niveles séricos de aspartato aminotransferasa (RR, 5,69; IC 95%, 1,74-18,64; I² = 0%; 5 ensayos) y alanina aminotransferasa (RR, 5,67; IC 95%, 2,23-14,39; I² = 0%; 6 ensayos), y somnolencia (RR, 2,28; IC 95%, 1,83-2,85; I² = 8%; 14 ensayos).

Conclusiones y relevancia: En esta revisión sistemática y metaanálisis, los cannabinoides utilizados con fines médicos en niños y adolescentes en ECA se asociaron con un mayor riesgo de eventos adversos. Los hallazgos sugieren que se necesitan estudios de seguridad a largo plazo, incluyendo aquellos que exploran las interacciones farmacológicas relacionadas con los cannabinoides y herramientas que mejoren la notificación de eventos adversos.

Empleo empírico de cannabis para controlar el dolor crónico de origen musculoesquelético

Guevara-López UM, Elizarrarás-Rivas J, Ramírez-García SA, Hernández-Sosa V, De Hoyos-Bermea A, González Sánchez JÁ et al.

Revista Mexicana Anestesiología. 2024; 47 (2): 96-101. DOI: 10.35366/115316

<https://www.scielo.org.mx/pdf/rma/v47n2/0484-7903-rma-47-02-96.pdf>

Tags: prevalencia del dolor crónico en México, analgésicos convencionales, cannabis como monoterapia para pacientes con dolor crónico

Resumen

Introducción: la creciente aceptación de los cannabinoides con fines terapéuticos se ha vinculado a cambios en la legislación, alta prevalencia y control ineficaz de dolor crónico con analgésicos convencionales.

Objetivo: determinar la prevalencia del dolor crónico, la modalidad de tratamiento analgésico con terapias herbales (cannabis) en adultos del sureste de México.

Material y métodos: se efectuó un estudio transversal y etnográfico en 267 personas con dolor crónico y empleo regular de la herbolaria con fines analgésicos. Se efectuaron pruebas de hipótesis para evaluar diferencias entre valores promedio, edad e intensidad del dolor, comparándose el empleo de cannabis con el tipo de dolor, género, diagnósticos algológicos y comorbilidades.

Resultados: se observó asociación entre dolor crónico con: diabetes, hipertensión, neoplasias en mujeres, adultos mayores.

El 46% de los participantes padecía osteoartritis y 20.9% presentaba otros diagnósticos. Las modalidades preferidas para la administración tópica de cannabis fueron tinturas en mezcaval o en alcohol y, en menor proporción, macerados en aceites e inhalación.

Conclusiones: los hallazgos no permiten considerar al cannabis como monoterapia para pacientes con dolor crónico. Sin embargo, ofrecen un campo promisorio en la búsqueda de alternativas analgésicas que eviten el consumo crónico de opiáceos o antiinflamatorios no esteroideos (AINE).

¿Sabía usted que el consumo de cannabis o sus productos derivados en combinación con diferentes medicamentos puede potenciar los efectos adversos?

Centro de Información de Medicamentos de la Universidad Nacional. Agosto de 2024. DOI: 10.5281/zenodo.13175781
<https://zenodo.org/records/13175782>

Los productos de origen natural también pueden afectar su salud. En el caso del cannabis, cuando se usa con medicamentos tan comunes como los antihistamínicos, antidepresivos o el acetaminofén, hay riesgo de que aumenten los efectos adversos, como mareo, somnolencia, confusión, dificultad para concentrarse, entre otros.

Las afectaciones pueden ser aún peores cuando se combinan con opioides. Hay varios medicamentos cuyo uso concomitante con

cannabis es riesgoso. En este artículo (disponible en el enlace que aparece en el encabezado, hay una lista de los productos con los que frecuentemente interactúa el cannabis.

Es recomendable que los profesionales de la salud indaguen si el paciente consume cannabis. De ser afirmativo, además de ofrecer la educación sanitaria, se recomienda verificar la efectividad de la terapia en el paciente y las interacciones que se pueden presentar con los medicamentos concomitantes.

Resistencia Antimicrobiana

Alcanzan un acuerdo para combatir la resistencia a los antibióticos y otros medicamentos

Naciones Unidas. 16 de noviembre del 2024
<https://news.un.org/es/story/2024/11/1534361>

La IV Conferencia Ministerial Mundial de Alto Nivel sobre la Resistencia a los Antimicrobianos (RAM) concluyó el sábado con la adopción de los Compromisos de Jeddah, que establecen medidas prácticas, viables e intersectoriales para abordar este complejo problema sanitario.

Inmediatamente después de la adopción de los compromisos en la ciudad costera saudí, el Ministro de Sanidad del país anfitrión, Fahad Al-Jalajel, declaró que el resultado de la conferencia proporciona "elementos fundamentales" para que los Estados miembros y los organismos internacionales actúen de forma significativa contra la resistencia a los antibióticos y otros medicamentos, y que se basa en la Declaración Política sobre la RAM adoptada en una reunión de alto nivel de la Asamblea General de la ONU celebrada hace unas semanas en Nueva York.

Los compromisos destacan el papel de la Secretaría Conjunta Cuatripartita sobre la RAM, integrada por la Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación (FAO), el Programa de las Naciones Unidas para el Medio Ambiente (PNUMA), la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE). También piden la creación de un nuevo «puente biotecnológico» destinado a impulsar la investigación, el desarrollo y la innovación para encontrar soluciones a esta amenaza mundial.

El Ministro Al-Jalajel anunció la creación en Arabia Saudí de un Centro de Aprendizaje sobre la RAM «Una sola salud» y un Centro regional de Logística y Acceso a los Antimicrobianos para fomentar la colaboración mundial y mejorar el acceso a los antimicrobianos y diagnósticos esenciales.

No dejar a nadie atrás

Jacqueline Álvarez, jefa de la Subdivisión de Productos Químicos y Salud del PNUMA, acogió con satisfacción la adopción de los Compromisos de Jeddah y afirmó que el documento final es un ejemplo de multilateralismo fructífero y de «los beneficios de trabajar conjuntamente entre los distintos sectores».

Álvarez dijo que el documento reconoce que los países tienen diferentes capacidades para hacer frente a la resistencia a los antimicrobianos, y se refiere específicamente a los países en desarrollo y cómo pueden participar. «No podemos dejar a nadie atrás, lo que significa que debemos asegurarnos de que todos puedan crecer juntos y no aumentar la brecha entre los países», explicó a Noticias ONU.

La responsable del PNUMA subrayó la necesidad de aumentar la financiación, «no sólo de la forma tradicional, sino también

creando oportunidades para desarrollar más investigación y crear soluciones ecológicas y sostenibles, que permitan a todos sentir que tienen oportunidades al tiempo que se protegen».

Tanto la conferencia de Jeddah como la anterior reunión de la Asamblea General de Alto Nivel se centraron en las dimensiones sociales y económicas del problema de la RAM, «que aún no se han debatido a fondo», dijo.

Las partes interesadas estaban ansiosas por aprovechar el impulso político mundial y unirse en la lucha contra la RAM. Justo al término de la conferencia, se reunieron paralelamente en el Ritz-Carlton de Jeddah para celebrar la segunda asamblea plenaria de la Plataforma de Asociación Multilateral con el fin de trazar el camino a seguir y convertir los nuevos compromisos en una realidad práctica.

La plataforma es una de las tres estructuras de gobernanza establecidas por la Secretaría Conjunta Cuatripartita sobre la RAM y albergada por la FAO. Reúne a 250 miembros «desde la base hasta el nivel mundial».

Para comprender mejor su propósito, Noticias ONU habló con la coordinadora de la Plataforma de Asociación de Múltiples Partes Interesadas, Nelea Motriuc, quien explicó que la resistencia a los antimicrobianos se consideraba anteriormente como una cuestión técnica que debía debatirse entre médicos y veterinarios, pero "todo cambió" con la primera Reunión de Alto Nivel de la Asamblea General sobre la amenaza mundial en 2016.

«Una reunión de alto nivel en la Asamblea General realmente puede ayudar a crear impulso y poner de relieve una cuestión de desarrollo», añadió.

Motriuc dijo que la Plataforma es un mecanismo único «multisectorial, multidisciplinar, multinivel y multidimensional» que «no solo habla [de], sino que hace "el trabajo en todo el espectro de Una Salud, con el objetivo de "romper silos, tender puentes y crear un ecosistema de todos los actores, dimensiones y procesos que trabajan juntos.»

Intervenciones para la optimización del uso de antimicrobianos: guía práctica

Organización Panamericana de la Salud (OPS). 23 de septiembre del 2024. DOI: 10.37774/9789275327692

<https://iris.paho.org/handle/10665.2/61625> (de libre acceso en español)

En esta guía práctica se describen diez intervenciones, seis de las cuales tienen lugar en el momento de la prescripción o antes de ella y cuatro que tienen lugar después. La lista completa se incluye en una hoja de resumen para cada intervención. Aunque esta lista no es exhaustiva, las intervenciones seleccionadas son las que se implementan con frecuencia y disponen de una evaluación de su impacto en la bibliografía médica.

Versión oficial en español de la obra original en inglés: *Antimicrobial stewardship interventions: a practical guide*. © Organización Mundial de la Salud, 2021. ISBN 978-92-890-5626-7.

La OMS establece una lista de los principales patógenos endémicos para los que se necesitan urgentemente nuevas vacunas

OMS, 5 de noviembre de 2024

<https://www.who.int/es/news/item/05-11-2024-who-study-lists-top-endemic-pathogens-for-which-new-vaccines-are-urgently-needed>

En un nuevo estudio publicado hoy en *eBioMedicine* (en inglés), la Organización Mundial de la Salud (OMS) enumera 17 patógenos que causan enfermedades regularmente a nivel comunitario y los clasifica como prioritarios para el desarrollo de nuevas vacunas. Se trata de la primera iniciativa mundial que prioriza sistemáticamente los patógenos endémicos basándose en criterios como la carga regional de morbilidad, el riesgo de resistencia a los antimicrobianos y el impacto socioeconómico.

El estudio confirma nuevamente las prioridades de investigación y desarrollo (I+D) en materia de vacunas, en particular para la infección por el VIH, el paludismo y la tuberculosis, tres enfermedades que, en conjunto, causan casi 2,5 millones de muertes al año.

Además, en el estudio se señalan también otros patógenos, como el estreptococo del grupo A y *Klebsiella pneumoniae*, como las principales prioridades para combatir enfermedades en todas las regiones, lo cual pone de manifiesto la urgencia de obtener nuevas vacunas contra patógenos cada vez más resistentes a los antimicrobianos.

La Dra. Kate O'Brien, Directora del Departamento de Inmunización, Vacunas y Productos Biológicos de la OMS, afirmó: «Con demasiada frecuencia, las decisiones mundiales sobre nuevas vacunas se han guiado únicamente por el retorno de la inversión, en lugar de tener en cuenta el número de personas en las comunidades más vulnerables a quienes se podría salvar la vida. Este estudio se sustenta en una amplia base de conocimientos y datos a nivel regional que han permitido determinar las vacunas que no solo reducirían significativamente la incidencia de enfermedades que afectan enormemente a la población en la actualidad, sino también los costos médicos para las familias y los sistemas de salud».

La OMS pidió a expertos internacionales y regionales que indicaran los factores que consideraban más importantes a la hora de decidir las vacunas que se deben introducir y utilizar. Tras analizar sus opiniones y los datos regionales de cada patógeno, se definió una lista de 10 patógenos prioritarios para cada región de la OMS. Posteriormente, las listas regionales se integraron en una lista mundial de 17 patógenos endémicos prioritarios para los que se deben investigar, desarrollar y utilizar nuevas vacunas.

Esta nueva lista mundial de patógenos endémicos prioritarios para la I+D de vacunas está en consonancia con el objetivo de la Agenda de Inmunización 2030, que consiste en garantizar que todas las personas, en todas las regiones, puedan beneficiarse de vacunas que les protejan contra enfermedades graves. La lista proporciona una base empírica equitativa y transparente para definir programas regionales y mundiales de I+D sobre nuevas vacunas y sobre su fabricación, y pretende ofrecer a los círculos académicos, las entidades de financiación, los fabricantes y los países una orientación clara sobre los ámbitos en los que la I+D sobre vacunas podría tener más repercusión.

Este ejercicio mundial de priorización de patógenos endémicos complementa el *Proyecto de la OMS de I+D sobre las Epidemias* (en inglés), en el que se determinaron los patógenos prioritarios con potencial para causar futuras epidemias o pandemias, como el virus del síndrome respiratorio agudo severo (SRAS) o el SARS-CoV-2, que causa la covid-19.

Los resultados de este nuevo informe forman parte de la labor de la OMS encaminada a determinar y respaldar las prioridades de investigación necesarias para los programas de inmunización en los países de ingresos medianos y bajos, aportar información al programa mundial de I+D sobre vacunas y promover de forma estratégica el desarrollo y el uso de vacunas prioritarias, en particular contra los patógenos con mayor repercusión en la salud pública e impacto socioeconómico.

Lista de patógenos endémicos prioritarios de la OMS

Las vacunas contra estos patógenos se encuentran en distintas fases de desarrollo.

Patógenos para los que es necesario investigar para obtener vacunas

- Estreptococo del grupo B
- Virus de la hepatitis C
- VIH-1
- *Klebsiella pneumoniae*

Patógenos para los que es necesario seguir desarrollando vacunas

- Citomegalovirus
- Virus de la gripe (vacuna de protección amplia)
- Especies de *Leishmania*
- *Salmonella* no tifoidea
- Norovirus
- *Plasmodium falciparum* (paludismo)
- Especies de *Shigella*
- *Staphylococcus aureus*

Patógenos para los que hay vacunas en vías de autorización farmacéutica, recomendación normativa o introducción

- Virus del dengue
- Estreptococo del grupo B
- *Escherichia coli* patógena extraintestinal
- *Mycobacterium tuberculosis*
- Virus respiratorio sincicial

Tratamiento de las enfermedades infecciosas 2024- 2026

Organización Panamericana de la Salud. Washington, D.C.: OPS; 2024

<https://doi.org/10.37774/9789275328699>

La novena edición de la guía de Tratamiento de las enfermedades infecciosas 2024-2026 es una referencia útil para guiar la prescripción de antimicrobianos en medicina familiar y comunitaria, así como para orientar a especialistas en formación. La publicación contiene recomendaciones sobre el tratamiento más apropiado de las enfermedades infecciosas, considerando la epidemiología de los microorganismos causales y los patrones de sensibilidad en los países de América Latina y el Caribe, a la vez que se busca contribuir a la contención de la resistencia que surge del uso excesivo o incorrecto de fármacos antimicrobianos.

Para la presente edición, se hizo una revisión exhaustiva del tratamiento de la sepsis y el síndrome de sepsis, con hincapié en

su detección y tratamiento tempranos para reducir la morbilidad y mortalidad por sepsis. También se han incorporado principios del sistema AWaRe (Acceso, Precaución y Reserva) de la Organización Mundial de la Salud, que proporciona orientación concisa, con base en información comprobada, sobre el tratamiento de las 30 infecciones más comunes de niños y adultos.

La guía se encuentra disponible en el siguiente enlace:

https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/61354/9789275328699_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y

Tratamiento antibiótico durante 7 días versus 14 días en pacientes con infecciones del torrente sanguíneo

(Antibiotic Treatment for 7 versus 14 Days in Patients with Bloodstream Infections)

Investigadores de BALANCE, para el Grupo Canadiense de Ensayos de Cuidados Intensivos, la Red de Investigación Clínica de la Asociación de Microbiología Médica y Enfermedades Infecciosas de Canadá, el Grupo de Ensayos Clínicos de la Sociedad de Cuidados Intensivos de Australia y Nueva Zelanda y la Red de Investigación Clínica de la Sociedad Australasia de Enfermedades Infecciosas

The New England Journal of Medicine. Noviembre 20 del 2024. DOI: 10.1056/NEJMoa2404991

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2404991>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2025; 28(1)

Tags: duración de tratamiento antibiótico para infecciones del torrente sanguíneo

Resumen

Antecedentes: Las infecciones del torrente sanguíneo se asocian con una morbilidad y mortalidad sustanciales. La terapia antibiótica temprana y apropiada es importante, pero la duración que debe tener el tratamiento es incierta.

Métodos: En un ensayo multicéntrico de no inferioridad, asignamos aleatoriamente a pacientes hospitalizados (incluyendo a pacientes en la unidad de cuidados intensivos [UCI]) que tenían una infección del torrente sanguíneo para recibir tratamiento antibiótico durante 7 días o 14 días. La selección, la dosis y la vía de administración del antibiótico quedaron a criterio del equipo tratante. Excluimos a los pacientes con inmunosupresión grave, focos que requerían tratamiento prolongado, cultivos únicos con posibles contaminantes o cultivos que producían *Staphylococcus aureus*. El resultado primario fue la muerte por cualquier causa a los 90 días después del diagnóstico de la infección del torrente sanguíneo, con un margen de no inferioridad de 4 puntos porcentuales.

Resultados: El estudio se realizó en 74 hospitales de siete países. 3.608 pacientes fueron aleatorizados y se incluyeron en el análisis por intención de tratar; se asignaron 1.814 pacientes a 7 días de tratamiento con antibióticos y 1.794 a 14 días. En el

momento de la inscripción, el 55,0% de los pacientes estaban en la UCI y el 45,0% en salas de hospital. Las infecciones se adquirieron en la comunidad (75,4%), salas de hospital (13,4%) y UCI (11,2%).

La bacteriemia se originó con mayor frecuencia en el tracto urinario (42,2%), abdomen (18,8%), pulmón (13,0%), catéteres vasculares (6,3%) y piel o tejidos blandos (5,2%). A los 90 días, 261 pacientes (14,5%) que recibieron antibióticos durante 7 días habían muerto y 286 pacientes (16,1%) que recibieron antibióticos durante 14 días habían muerto (diferencia, -1,6 puntos porcentuales [intervalo de confianza {IC} del 95,7%, -4,0 a 0,8]), lo que mostró la no inferioridad de la duración más corta del tratamiento. El 23,1 % de los pacientes del grupo asignado a recibir tratamiento durante 7 días y el 10,7 % del grupo de 14 días recibieron tratamiento durante más tiempo del asignado. Un análisis por protocolo también mostró no inferioridad (diferencia, -2,0 puntos porcentuales [IC del 95 %, -4,5 a 0,6]). Los resultados clínicos secundarios fueron, en términos generales, consistentes con estos hallazgos, así como en los subgrupos preespecificados que fueron definidos según las características del paciente, el patógeno y el síndrome.

Conclusiones: Entre los pacientes hospitalizados con infección del torrente sanguíneo, el tratamiento con antibióticos durante 7 días no fue inferior al tratamiento durante 14 días.

Argentina. Tendencias longitudinales de los subtipos del VIH-1 y la resistencia a los fármacos en niños de Argentina durante un período de 15 años (2006-2021)

(Longitudinal Trends in HIV-1 Subtypes and Drug Resistance in Children from Argentina over a 15-Year Period (2006-2021))

López NJ, Arazi-Caillaud S, Bologna RM, Mangano AM, Aulicino CP.

Revista de Investigación Clínica. 2024;76(1):29-36. DOI: 10.24875/RIC.23000210

https://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S0034-83762024000100029&script=sci_arttext (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2025; 28(1)

Tags: mutaciones individuales asociadas a resistencia a inhibidores de proteasa y transcriptasa inversa, niños y adolescentes infectados con VIH-1 en Argentina.

Resumen

Antecedentes: La resistencia del virus de inmunodeficiencia humana (VIH) a fármacos es una de las principales causas de fracaso del tratamiento en niños y adolescentes infectados con el virus.

Objetivos: Los objetivos del estudio son investigar la resistencia a fármacos para combatir el VIH (HIVDR, HIV drug resistance por sus siglas en inglés) en pacientes que asistieron a un centro de atención de referencia en Argentina durante un período de 15 años y comparar los patrones mutacionales entre las secuencias

del gen pol del VIH-1 caracterizadas como recombinantes B o BF.

Métodos: Se identificaron mutaciones individuales asociadas a resistencia (*resistance-associated mutations*, RAM) a inhibidores de la proteasa y la transcriptasa inversa de acuerdo con las pautas de la IAS-USA en 374 niños y adolescentes infectados con VIH-1. Utilizando MEGA5.1 y Simplot se hicieron análisis filogenéticos y de recombinación para caracterizar el subtipo del VIH-1. La regresión lineal de Poisson permitió modelar la dinámica de las RAM a lo largo del tiempo.

Resultados: La prevalencia de RAMs a inhibidores de proteasa ($R^2 = 0,52$, $p = 0,0012$) e inhibidores de transcriptasa inversa análogos de nucleósidos ($R^2 = 0,30$, $p = 0,0225$) disminuyó con

el tiempo. La HIVDR a inhibidores de transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos se mantuvo de moderada a alta, oscilando entre 33% y 76%. Los recombinantes BF mostraron una mayor frecuencia del perfil de RAMs de mutación 1 del análogo de timidina y de la mutación I54V.

Conclusión: En Argentina, la HIVDR observada en niños y adolescentes ha disminuido en los últimos 15 años, independientemente del subtipo viral.

Costa Rica. **Evaluación del consumo de antimicrobianos en los sectores público y privado del sistema de salud costarricense: estado actual y direcciones futuras** (*Assessing antimicrobial consumption in public and private sectors within the Costa Rican health system: current status and future directions*)

Díaz-Madriz JP, Chinchilla RC, Zavaleta-Monestel, E. *et al.*
BMC Public Health 24, 3205 (2024). DOI: 10.1186/s12889-024-20670-y
<https://n9.cl/knllp> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2025; 28(1)

Tags: resistencia a los antimicrobianos en Costa Rica, antimicrobianos Anatómico Terapéutico Químico (ATC) / Dosis Diarias Definidas (DDD); DDD por 1000 habitantes por día, vigilancia del consumo de antibióticos

Resumen

Antecedentes: La resistencia a los antimicrobianos es una amenaza importante para la salud global. Por lo tanto, contar con sistemas de vigilancia del consumo de antimicrobianos que sean robustos es esencial para desarrollar estrategias de salud pública. Sin embargo, los países latinoamericanos, incluyendo Costa Rica, enfrentan desafíos para informar los datos de consumo de antimicrobianos regularmente. Este estudio tiene como objetivo estimar y analizar el consumo general de antimicrobianos en Costa Rica en 2019.

Métodos: Se trata de un análisis retrospectivo, observacional y descriptivo a nivel nacional del consumo de antimicrobianos en Costa Rica entre el 1 de enero y el 31 de diciembre de 2019. El estudio siguió las pautas de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para la Vigilancia del consumo de antimicrobianos nacional. Se utilizó el sistema Anatómico Terapéutico Químico (ATC) / Dosis Diarias Definidas (DDD) para analizar los tipos de antimicrobianos y las DDD por 1000 habitantes por día (DHD). Los datos de dispensación de antimicrobianos de la Caja Costarricense del Seguro Social (CCSS) se utilizaron para

representar el consumo en el sector público, mientras que los datos del sector privado se obtuvieron de IQVIA. El análisis incluyó datos de pacientes hospitalizados y ambulatorios.

Resultados: Se registró un consumo total de antibióticos de 14,32 DHD, de los cuales 12,75 DHD correspondieron al sector público y 4,12 DHD al sector privado. Las penicilinas fueron las más consumidas a nivel nacional y en el sector público, mientras que los macrólidos y las lincosamidas predominaron en el sector privado. Según la clasificación de la OMS-AWaRe (las siglas en inglés que corresponden a *Access-Watch-Reserve*), los antibióticos consumidos predominantemente a nivel nacional (74,7%) y en el sector público (83,0%) se clasifican en *Access*, mientras que los consumidos en el sector privado (61,0%) predominan en *Watch*.

Conclusión: Este estudio ilustra la importancia de mejorar la vigilancia del consumo de antibióticos mediante la integración de datos de los sectores público y privado. Los hallazgos indican un uso excesivo de antimicrobianos que aparecen en la lista “*Watch*” en el sector privado. Para abordar esta cuestión, todos los sectores y las autoridades reguladoras deben desempeñar un papel activo y de apoyo al desarrollo de políticas multisectoriales eficaces. La metodología empleada en este estudio es aplicable a otros países de América Latina, y por lo tanto se debe utilizar en futuros análisis de consumo de antimicrobianos en esta región.

Prescripción

Anticolinérgicos. **Riesgo de demencia asociado al consumo de fármacos anticolinérgicos para tratar la vejiga hiperactiva en adultos ≥ 55 años: estudio anidado de casos y controles**

(*Risk of dementia associated with anticholinergic drugs for overactive bladder in adults aged ≥ 55 years: nested case-control study*)
 Barbara Iyen, Carol Coupland, Brian Gregory Bell, Darren M Ashcroft, Martin William Orrell, Delia Bishara, Tom Dening, Anthony J Avery, Linda Gough
BMJ Medicine 2024;3:e000799.

<https://bmjmedicine.bmj.com/content/3/1/e000799> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2025; 28 (1)

Tags: mirabegron, demencia, darifenacina, fumarato de fesoterodina, clorhidrato de flavoxato, clorhidrato de propiverina, cloruro de trospio

Resumen

Objetivo: Investigar, en una gran población representativa de adultos mayores que residen en Inglaterra, si el riesgo de

demencia que acarrear los anticolinérgicos para tratar la vejiga hiperactiva difiere por tipo de producto.

Diseño: Estudio anidado de casos y controles.

Ámbito: Prácticas generales ubicadas en Inglaterra que proporcionan información a la base de datos GOLD de Clinical Practice Research Datalink (CPRD), y están vinculadas con los

registros de admisión de pacientes en establecimientos de atención secundaria (estadísticas de episodios hospitalarios). El estudio incluyó los datos recopilados entre el 1 de enero de 2006 y el 16 de febrero de 2022.

Participantes: 170.742 pacientes de ≥ 55 años, cuyo primer diagnóstico de demencia se informó durante el periodo del estudio, emparejados con 804.385 personas sin demencia (controles) por edad, sexo y práctica general.

Intervenciones: Consumo acumulado de diferentes fármacos anticolinérgicos para tratar la vejiga hiperactiva (definidos según la dosis diaria estandarizada total), y un fármaco no anticolinérgico, mirabegron, durante el período de 3 a 16 años antes del diagnóstico de demencia (o fecha equivalente en los controles emparejados).

Principales medidas de resultado: *Odds ratios* para la aparición de demencia asociada con los diferentes fármacos anticolinérgicos utilizados para el tratamiento de la vejiga hiperactiva, ajustados por características sociodemográficas, comorbilidades clínicas y uso de otros fármacos anticolinérgicos.

Resultados: La población del estudio estaba compuesta por un 62,6% de mujeres, y la mediana de edad era de 83 (rango intercuartil 77-87) años. 15.418 (9,0%) pacientes con demencia y 63.369 (7,9%) controles sin demencia habían utilizado fármacos anticolinérgicos para el tratamiento de la vejiga hiperactiva durante los 3 a 16 años previos al diagnóstico (o fecha equivalente para los controles).

El *odds ratio* ajustado para la demencia asociada con el uso de cualquier fármaco anticolinérgico utilizado para tratar la vejiga hiperactiva fue de 1,18 (intervalo de confianza (IC) del 95 %: 1,16 a 1,20) y fue mayor en los hombres (1,22; 1,18 a 1,26) que en las mujeres (1,16; 1,13 a 1,19). El riesgo de demencia aumentó sustancialmente con el uso de clorhidrato de oxibutinina (*odds ratio* ajustado 1,31, IC del 95% 1,21 a 1,42 y de 1,28, 1,15 a 1,43 para el uso de 366-1095 y >1095 dosis diarias estandarizadas totales, respectivamente), succinato de solifenacina (1,18, 1,09 a 1,27 y 1,29, 1,19 a 1,39) y tartrato de tolterodina (1,27, 1,19 a 1,37 y 1,25, 1,17 a 1,34).

No se detectaron aumentos significativos de riesgo de demencia con el consumo de darifenacina, fumarato de fesoterodina, clorhidrato de flavoxato, clorhidrato de propiverina y cloruro de tropspio. La asociación entre el mirabegron, un fármaco no anticolinérgico, y la demencia fue variable en las distintas categorías de dosis y podría deberse al uso previo de fármacos anticolinérgicos para el tratamiento de la vejiga hiperactiva por estos individuos.

Conclusiones: Entre los diferentes fármacos anticolinérgicos utilizados para tratar la vejiga hiperactiva, se encontró que el clorhidrato de oxibutinina, el succinato de solifenacina y el tartrato de tolterodina eran los que estaban más fuertemente asociados con el riesgo de demencia en adultos mayores. Este hallazgo enfatiza la necesidad de que los médicos tengan en cuenta los posibles riesgos y consecuencias a largo plazo de las opciones para tratar la vejiga hiperactiva en adultos mayores que están disponibles, y consideren la posibilidad de prescribir tratamientos alternativos que podrían estar asociados con un menor riesgo de demencia.

Estatinas. Debilidad y miopatía inducidas por uso de estatinas

(*Statin-induced debilitating weakness and myopathy*)

Ademi B, Folker J, Rothwell WB

Drug and Therapeutics Bulletin. 31 de octubre del 2024. DOI: 10.1136/dtb.2024.256956rep

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39486807/>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2025; 28 (1)

Tags: seguridad estatinas, mionecrosis relacionada con medicamentos después del uso prolongado de atorvastatina, sistema cardiovascular, Interacciones farmacológicas, Efectos no deseados, reacciones adversas

Resumen

Un gran porcentaje de la población estadounidense recibe o debería ser considerada para recibir terapia con estatinas. Estas siguen siendo una de las principales opciones disponibles que tienen los médicos para la prevención primaria o secundaria de la enfermedad aterosclerótica. Es conocido que la mialgia es el efecto secundario notificado con mayor frecuencia, aunque en gran medida es autolimitado y de naturaleza subjetiva. En este artículo, informamos sobre un caso de mionecrosis relacionada con medicamentos después del uso prolongado de atorvastatina. El reconocimiento rápido de la afección y el inicio del tratamiento son fundamentales para controlar la progresión de la enfermedad. Si bien los esteroides en dosis altas son la primera línea, en los casos refractarios se debe considerar la escalada rápida a *metotrexato*, *inmunoglobulina intravenosa* o *rituximab*. Esta decisión se guía por el control de los marcadores séricos

como la creatinina quinasa y las transaminasas. El objetivo es la normalización rápida de estas enzimas, lo que indica el cese de la necrosis muscular subyacente. Es posible que los pacientes nunca recuperen la función completa y el tratamiento puede durar meses o años.

Puntos de aprendizaje:

- La miopatía inmunitaria relacionada con las estatinas se puede diagnosticar con un anticuerpo anti-HMG-CoA reductasa o con una biopsia muscular. Cuando la biopsia es positiva, no se debe retrasar el tratamiento.
- Incluso con la intensificación del tratamiento, la recuperación de una miopatía inducida por estatinas es prolongada y algunos pacientes pueden no recuperar nunca la función previa.
- Los prescriptores deben involucrar a los pacientes al tomar la decisión de prescribir un medicamento nuevo, incluso algo aparentemente tan benigno como las estatinas.

- El reconocimiento rápido de la miopatía inducida por estatinas es crucial para el éxito del tratamiento y la optimización de los resultados del paciente.

Levodopa. **Levodopa versus ahorro de levodopa en la enfermedad de Parkinson temprana: ¿podemos llegar a un acuerdo?**

(*Levodopa Versus Levodopa Sparing in Early Parkinson's Disease: Can we Meet Halfway?*)

Rodríguez Violante MR, Hernández-Medrano AJ, Cervantes-Arriaga A, Torres-Vásquez c, et al.

Revista de Investigación Clínica. 2024;76(3):133-44. DOI: 10.24875/RIC.24000076

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39028854/>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2025; 28(1)

Tags: riesgo de discinesia por uso levodopa, ahorradores de levodopa

Se recomienda iniciar el tratamiento de la enfermedad de Parkinson en etapa temprana con monoterapia. Las opciones farmacológicas para el tratamiento inicial incluyen agonistas dopaminérgicos, inhibidores de la monoaminoxidasa B y formulaciones de *levodopa*. Al seleccionar el tratamiento óptimo se deben considerar varios factores, como la gravedad de la enfermedad, la duración de la enfermedad, la edad, el nivel de actividad y el riesgo de desarrollar complicaciones motoras y no motoras.

A finales de la década de 1990 y principios de la década de 2000, evidencia temprana sobre el posible papel de las formulaciones

de *levodopa* en el riesgo de discinesia condujo a la aversión de la *levodopa*, favoreciendo el uso de opciones ahorradoras de levodopa como los agonistas de la dopamina. Este cambio resultó en un aumento de los efectos adversos de tipo conductual, como trastornos del control de impulsos, lo que llevó a una posterior aversión a los agonistas de la dopamina a mediados de la década de 2000.

El objetivo de esta revisión es hacer una evaluación integral de la literatura existente sobre los beneficios y desventajas de la *levodopa* frente a las estrategias ahorradoras de levodopa en la enfermedad de Parkinson en etapa temprana en pacientes que no han recibido tratamiento farmacológico.

Semaglutida. **Riesgos de desarrollo, fallas de información y el caso Ozempic**

(*Riscos do desenvolvimento, falha informativa e o caso Ozempic*)

Soares, FR

Revista IBERC, Belo Horizonte, 2024;7(2): IV-X

<https://revistaiberc.emnuvens.com.br/iberc/article/view/315> (de libre acceso en portugués)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2025; 28(1)

Esta editorial explora los desafíos legales y éticos relacionados con los riesgos de desarrollo y las lagunas de información asociadas con medicamentos como Ozempic (semaglutida) y Mounjaro (tirzepatida), destacando la responsabilidad que tienen de las empresas farmacéuticas de proporcionar información completa sobre los efectos adversos. Asimismo, analiza la

posible responsabilidad civil de los fabricantes que no informan adecuadamente a los consumidores, especialmente en relación con riesgos gastrointestinales graves. También analiza las iniciativas legales recientes en EE UU, enfatizando la importancia de la transparencia y la evolución de los estándares de protección al consumidor en la industria farmacéutica.

Vacuna contra el dengue. **Actualización vacuna contra el dengue: preguntas frecuentes**

Informe CIME-FCQ-UNC (2024) Núm 3, diciembre 2024

<http://cime.fcq.unc.edu.ar/actualizacion-vacuna-contra-el-dengue-preguntas-frecuentes/>

El Centro de Información Medicamentos (CIME) construyó un documento que incluye información actualizada como respuesta a las preguntas recibidas al CIME sobre la *vacuna contra el dengue*.

Las preguntas en general se relacionan con información técnica de la vacuna aprobada Qdenga® para su comercialización, incluyendo datos sobre su eficacia y seguridad. Además, de recomendaciones de salud pública relacionadas con programas de inmunización a nivel nacional y áreas geográficas específicas en Argentina. Respecto a su seguridad se describen las

contraindicaciones y reacciones adversas más frecuentes de la vacuna. También se brinda respuesta respecto a su esquema terapéutico y grupos etarios de interés, como personas mayores de 60 años y personas con serología positiva de infección por dengue.

El documento completo lo encuentra en el siguiente enlace:

http://cime.fcq.unc.edu.ar/wp-content/uploads/sites/15/2024/12/Informe-CIME-FCQ-UNC_3-actualizaci%C3%B3n-vacuna-contra-dengue.pdf

Generalización de los ensayos clínicos con los nuevos medicamentos para bajar de peso a la población adulta de EEUU

(Generalizability of Clinical Trials of Novel Weight Loss Medications to the US Adult Population)

Bessette LG, Anderson TS

JAMA Intern Med. 2025;185(1):108–110. DOI:10.1001/jamainternmed.2024.6340

<https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/article-abstract/2826335>

Párrafos seleccionados y traducidos por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2025; 28 (1)

Tags: tratamiento de pérdida de peso con GLP-1 y GLP-1/GIP, pacientes excluidos de ensayos clínicos que respaldan la seguridad y la eficacia de GLP-1 y GLP-1/GIP

Los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón 1 (GLP-1) *liraglutida* y *semaglutida* y el agonista dual del receptor del GLP-1 y del polipéptido insulino-trópico dependiente de la glucosa (GLP-1/GIP) *tirzepatida* son tratamientos novedosos para la pérdida de peso. Los ensayos clínicos pivotaes de estos medicamentos para la pérdida de peso incluyeron criterios de exclusión de pacientes con afecciones médicas y psiquiátricas crónicas [1-3]. Sin embargo, el etiquetado de la FDA no restringe estos tratamientos en estas poblaciones[4]. Se necesita una mayor comprensión de la generalizabilidad de los ensayos. Estimamos en qué medida las personas que cumplen los criterios que se mencionan en el etiquetado de la FDA de los GLP-1 y GLP-1/GIP para la pérdida de peso podrían haber cumplido los criterios de elegibilidad de los ensayos.

Discusión

Este estudio estima que aproximadamente un tercio de los adultos estadounidenses sin diabetes que eran elegibles para el tratamiento de pérdida de peso con GLP-1 y GLP-1/GIP fueron excluidos de los ensayos clínicos que respaldan la seguridad y la eficacia de estos medicamentos. Las limitaciones del estudio incluyeron afecciones médicas autoinformadas y la imposibilidad de medir todos los criterios de exclusión del ensayo con una temporalidad precisa, lo que puede subestimar la proporción excluida. En los análisis de sensibilidad, el 23,5 % de los adultos elegibles usaban medicamentos relacionados con la motilidad gastrointestinal, que pueden aumentar los efectos adversos gastrointestinales cuando se combinan con cualquier GLP-1.

Objetivos de presión arterial para la hipertensión en personas con nefropatía crónica

Erviti J, Saiz LC, Leache L, Pijoan JI, Menéndez Orenga M, Salzwedel DM, Méndez-López I.

Cochrane Database of Systematic Reviews 2024, Issue 10. Art. No.: CD008564. DOI: 10.1002/14651858.CD008564.pub3 <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD008564.pub3/full/es#CD008564-abs-0013> (de libre acceso en español)

Resumen

Antecedentes: La nefropatía crónica (NC) es un factor de riesgo independiente de enfermedad cardiovascular, desarrollo de nefropatía terminal y mortalidad por todas las causas. Afecta a alrededor del 10% de la población mundial. La prevalencia de la hipertensión en personas con NC varía del 22% en el estadio 1 al 80% en el estadio 4. La hipertensión es uno de los principales factores de riesgo independientes de eventos cardiovasculares adversos. Por ello, reducir la presión arterial por debajo de objetivos estándares podría ser beneficioso, pero también podría aumentar el riesgo de eventos adversos. Sigue sin saberse cuál es

Si bien este estudio se centró en la no elegibilidad para participar en los ensayos, es posible que otras poblaciones elegibles para el ensayo estén subrepresentadas. Además, las decisiones de tratamiento son multifactoriales y la farmacoterapia puede no ser la opción preferida para muchos pacientes con sobrepeso u obesidad.

Los médicos que consideren recetar estos medicamentos en poblaciones no estudiadas deben evaluar la presencia de depresión, la función hepática y el uso concomitante de medicamentos que retrasan el vaciamiento gástrico antes de iniciar el tratamiento. Hasta que haya evidencia de estudios poscomercialización de gran calidad, la FDA debe considerar actualizar el etiquetado para advertir que se debe tener precaución al generalizar la seguridad y la eficacia de GLP-1 y GLP-1/GIP a las poblaciones excluidas de los ensayos pivotaes.

Referencias

1. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, et al. ; STEP 1 Study Group . Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. N Engl J Med. 2021;384(11):989-1002. doi:10.1056/NEJMoa2032183 - DOI - PubMed
2. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, et al. ; SURMOUNT-1 Investigators . Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity. N Engl J Med. 2022;387(3):205-216. doi:10.1056/NEJMoa2206038 - DOI - PubMed
3. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, et al. ; SCALE Obesity and Prediabetes NN8022-1839 Study Group . A randomized, controlled trial of 3.0 mg of liraglutide in weight management. N Engl J Med. 2015;373(1):11-22. doi:10.1056/NEJMoa1411892 - DOI - PubMed
4. Update on FDA's ongoing evaluation of reports of suicidal thoughts or actions in patients taking a certain type of medicines approved for type 2 diabetes and obesity. US. Food and Drug Administration. Updated January 30, 2024. Accessed July 22, 2024. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/update-fdas-ongoi>

el objetivo óptimo de presión arterial en personas con hipertensión y NC.

Objetivos: Comparar los efectos de los objetivos de presión arterial estándar y por debajo del estándar para la hipertensión en personas con nefropatía crónica sobre los desenlaces de mortalidad y morbilidad. Evaluar la magnitud de las reducciones de presión arterial sistólica y diastólica, el porcentaje de participantes que alcanzaron los objetivos de presión arterial y el número de fármacos necesarios para conseguir los objetivos asignados.

Métodos de búsqueda: Se utilizaron los métodos exhaustivos estándares de búsqueda de Cochrane. Se hicieron búsquedas en el registro especializado del Grupo Cochrane de Hipertensión (*Cochrane Hypertension*), CENTRAL, MEDLINE, Embase, otra base de datos y en dos registros de ensayos hasta el 8 de febrero de 2023. También se contactó con los autores de los artículos relevantes con respecto a otros trabajos publicados y no publicados. No se aplicaron restricciones de idioma.

Resultados principales: Se hallaron seis estudios con 7348 personas con enfermedad renal crónica e hipertensión. El estudio más grande incluyó a 4733 personas pertinentes para la revisión, y el más pequeño, 840 personas. Se realizó un seguimiento de los participantes durante entre uno y ocho años. Tres estudios se llevaron a cabo en EE UU, uno en EE UU y Canadá, uno en varios países de América junto con España y uno en América, Europa y el Sudeste asiático. Tres estudios recibieron financiación pública, dos privadas y uno tuvo financiación tanto pública como privada.

Se observó que, en comparación con niveles estándares, los niveles más bajos de presión arterial probablemente supongan una diferencia escasa o nula en el número de personas que:

- murió por cualquier causa;
- tuvo eventos graves no deseados y perjudiciales;

- tuvo episodios cardiovasculares como ictus y ataque al corazón, o problemas con las arterias y las venas.

Los niveles más bajos de presión arterial podrían suponer una diferencia escasa o nula en el número de personas:

- que murió debido a problemas cardíacos;
- cuya enfermedad renal empeoró.

Conclusiones de los autores: En comparación con un objetivo estándar de presión arterial, los objetivos de presión arterial más bajos probablemente dan lugar a poca o ninguna diferencia en la mortalidad total, los eventos adversos graves totales y los eventos cardiovasculares totales, y podrían dar lugar a poca o ninguna diferencia en la mortalidad cardiovascular total o en la progresión a la nefropatía terminal en las personas con hipertensión y NC. Sin embargo, la evidencia que sustenta estas conclusiones tiene varias limitaciones. Todos los estudios tenían un diseño abierto, las mediciones de la presión arterial se llevaron a cabo en la consulta médica y hubo poca información sobre eventos adversos. Los futuros estudios deben incluir datos de calidad alta sobre eventos adversos, informar sobre resultados de personas con distintas concentraciones de proteinuria y considerar la monitorización de la presión arterial fuera de la consulta. Hay varios estudios en curso y podrían proporcionar nueva evidencia sobre este tema en un futuro próximo.

Impacto en la salud de la población de los nuevos medicamentos que ha recomendado el Instituto Nacional para la Excelencia en la Salud y la Atención de Inglaterra durante el período 2000-20: un análisis retrospectivo

(Population-health impact of new drugs recommended by the National Institute for Health and Care Excellence in England during 2000–20: a retrospective analysis)

Naci H, Murphy P, Woods B, Lomas J, Wei J, Papanicolas I
The Lancet 2025; 405: 50–60. DOI: 10.1016/S0140-6736(24)02352-3

[https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736\(24\)02352-3.pdf](https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736(24)02352-3.pdf) (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras* 2025; 28(1) **XEconomía**

Tag: evaluaciones tecnológicas de nuevos medicamentos, valoraciones del NICE, relación calidad-precio que ofrecen los nuevos medicamentos, expresada como la relación costo-efectividad incremental (ICER) y beneficios para la salud, expresados como años de vida ajustados por calidad (QALY), reasignación de recursos

Resumen

Antecedentes: A la hora de pagar por los nuevos medicamentos, los sistemas de salud se enfrentan a difíciles disyuntivas. En Inglaterra, las recomendaciones de financiación del Instituto Nacional para la Excelencia en la Salud y la Atención (*National Institute for Health and Care Excellence* o NICE) para nuevos medicamentos pueden aportar beneficios para la salud, pero inevitablemente resultan en pérdidas, ya que los fondos no se pueden utilizar para tratamientos y servicios alternativos. Nuestro objetivo fue evaluar el impacto en la salud de la población de las recomendaciones del NICE para los medicamentos nuevos durante el período 2000-20.

Métodos: Para este análisis retrospectivo, identificamos las evaluaciones tecnológicas de los nuevos medicamentos que se hicieron en Inglaterra y se publicaron en la base de datos de valoraciones del NICE, que es de libre acceso, entre los años 2000 y 2020. Excluimos los productos con evaluaciones que se habían interrumpido, de productos no recomendados o retirados

posteriormente del mercado y excluimos las valoraciones de programas centrados en dispositivos médicos, pruebas diagnósticas o procedimientos intervencionistas. Incluimos medicamentos que se sometieron a la valoración del NICE durante los 5 años posteriores a la aprobación regulatoria inicial.

Recopilamos datos sobre el nombre del medicamento, la indicación evaluada y las características específicas, tanto del medicamento como de su valoración. Observamos la relación calidad-precio que ofrecen los nuevos medicamentos, expresada como la relación costo-efectividad incremental (*incremental cost-effectiveness ratio* o ICER), y los datos sobre los beneficios para la salud, expresados como años de vida ajustados por calidad (QALY). Estimamos el número de pacientes que recibieron los medicamentos nuevos recomendados por NICE, utilizando datos de propiedad privada sobre los volúmenes totales de medicamentos nuevos vendidos en Inglaterra entre el 1 de enero de 2000 y el 31 de diciembre de 2020. Calculamos el efecto neto de cada evaluación sobre la salud, utilizando la diferencia entre las ganancias de QALY incrementales por el uso del nuevo medicamento en el Servicio Nacional de Salud (NHS por sus siglas en inglés) y los QALY estimados que hipotéticamente podrían obtenerse reasignando los mismos fondos a otros servicios o tratamientos del NHS. Obtuvimos los QALY perdidos dividiendo el costo incremental del nuevo

medicamento por el costo de oportunidad para la salud del gasto del NHS.

Hallazgos: NICE evaluó 332 productos farmacéuticos únicos entre 2000 y 2020; 276 (83%) recibieron recomendaciones positivas. De estos 276, 207 (75%) fueron evaluados por NICE dentro de los 5 años posteriores a su aprobación regulatoria. Incluimos 183 (88%) de 207 medicamentos en este análisis, después de excluir los medicamentos que no cumplieron con los criterios de elegibilidad. La mediana de la ganancia de QALY en las 339 evaluaciones fue de 0,49 (Rango intercuartílico o RIC 0,15–1,13), equivalente a medio año adicional en plena salud. La mediana de ICER para recomendar nuevos fármacos aumentó de £21.545 (RIC 14.175–26.173) por QALY ganado en 14 evaluaciones publicadas entre 2000 y 2004 a £28.555 (19.556–33.712) para 165 evaluaciones publicadas entre 2015 y 2020 ($p=0,014$).

La mediana de ICER para aprobar el reembolso de medicamentos varió según el área terapéutica, desde £6.478 (3.526–12.912) para doce evaluaciones de fármacos antiinfecciosos hasta

£30.000 (22.395–45.870) para 144 evaluaciones de fármacos oncológicos ($p<0,0001$). Los nuevos medicamentos generaron aproximadamente 3,75 millones de QALY adicionales en 19,82 millones de pacientes que recibieron los nuevos medicamentos recomendados por NICE. El uso de nuevos medicamentos resultó en un costo adicional estimado para el NHS de £75.100 millones. Si los recursos asignados a los nuevos medicamentos se hubieran gastado en otros servicios existentes en el NHS, se estima que se podrían haber generado 5,00 millones de QALY adicionales durante el período 2000-20. En general, el impacto acumulado en la salud de la población de los medicamentos recomendados por el NICE fue negativo, con una pérdida neta de aproximadamente 1,25 millones de QALY.

Interpretación: Durante el período 2000-20, la cobertura de nuevos medicamentos por el NHS desplazó más salud de la población de la que generó. Nuestros resultados resaltan las concesiones y equilibrios inherentes a un sistema que permite que algunas personas se beneficien directamente de los nuevos medicamentos mientras otras pierden beneficios debido a la reasignación de recursos hacia nuevos medicamentos.

El Adulto Mayor

Medicamentos y combinaciones de medicamentos que se asocian con el deterioro cognitivo en los adultos mayores (*Drugs and Drug Combinations Associated With Cognitive Decline in Older Adults*)

Worst Pills, Best Pills. Diciembre de 2024.

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2025; 28 (1)

Tags: gabapentina, Gralise, Neurontin, simvastatina, omeprazol, Prilosec, esomeprazol, Nexium, atorvastatina, alprazolam, Xanax, zolpidem, Ambien, Edluar, fluoxetina, Prozac, trazodona

El envejecimiento se asocia a menudo con cierta pérdida de la función cognitiva [1]. Sin embargo, varios medicamentos de venta con receta y de venta libre también se asocian con síntomas de deterioro cognitivo en los adultos mayores, como confusión, pérdida de memoria, problemas de atención o dificultad para pensar [2]. En ocasiones, no se sabe que estos síntomas están provocados por fármacos, sino que se consideran parte normal del envejecimiento, o se confunden con síntomas de afecciones graves, como la enfermedad de Alzheimer y otros tipos de demencia [3]. Dado que el deterioro cognitivo causado por fármacos suele poder revertirse (al menos parcialmente) cuando se interrumpe el tratamiento [4, 5], es importante que revise con su médico todos los medicamentos que esté tomando si aparecen nuevos síntomas de deterioro cognitivo.

Por desgracia, a menudo se ignora la seguridad a nivel cognitivo que suponen los fármacos que se estudian en ensayos clínicos. Por ejemplo, un análisis de 803 protocolos de estudio registrados en EE UU, entre 2000 y 2022, reveló que solo el 6,5% de los ensayos evaluaban activamente si el fármaco probado tenía algún efecto sobre la función cognitiva [6].

Los posibles efectos de muchos medicamentos de venta con receta y de venta libre —como ansiolíticos, antidepresivos, antipsicóticos, antihistamínicos y analgésicos— sobre la función cognitiva de los adultos mayores se conocen desde hace tiempo [7]. En particular, tres clases de fármacos se han identificado repetidamente como problemáticos: los anticolinérgicos, las

benzodiazepinas y fármacos Z, y los inhibidores de la bomba de protones [8-10].

Anticolinérgicos

Los anticolinérgicos interfieren con el neurotransmisor acetilcolina, responsable de la transmisión de algunas señales entre las neuronas [11, 12]. Estos fármacos se prescriben para el asma, la enfermedad de Parkinson, ciertos trastornos psiquiátricos, enfermedades cardiovasculares, alergias y otras enfermedades.

Algunos ejemplos de anticolinérgicos son los antihistamínicos (como la ciproheptadina [solo genérico], la *difenhidramina* [Benadryl y genéricos] y la *meclizina* [Antivert y genéricos]), los antidepresivos tricíclicos (como la *doxepina* [Silenor y genéricos] y *nortriptilina* [Pamelor y genéricos]), antipsicóticos (como la *olanzapina* [Zyprexa y genéricos]) y medicamentos para tratar la vejiga hiperactiva (como la *fesoterodina* [Toviaz y genéricos], la *oxibutinina* [solo genéricos] y la *tolterodina* [Detrol y genéricos]).

Bloquear o impedir los efectos de la acetilcolina puede provocar problemas graves, como pérdida de memoria, confusión y empeoramiento de la función cognitiva, así como sequedad de boca, visión borrosa, estreñimiento, retención urinaria y otros efectos [13]. Por ejemplo, una revisión sistemática de 26 estudios observacionales reveló que el uso de anticolinérgicos —especialmente a largo plazo— se asociaba a una mayor incidencia de deterioro cognitivo y demencia [14]. Además, tomar varios anticolinérgicos de forma concomitante (al mismo tiempo) puede aumentar estos riesgos de forma significativa.

Benzodiazepinas y fármacos Z

Las benzodiazepinas, como el *alprazolam* (Xanax y genéricos), el *clordiazepóxido* (Librium y genéricos) y el *diazepam* (Diazepam Intensol, Valium y genéricos), son hipnóticos y sedantes que se utilizan para tratar el insomnio o la ansiedad aguda [15, 16].

Otra clase de hipnóticos, a menudo denominados fármacos Z, están aprobados para el alivio a corto plazo del insomnio y tienen efectos similares a los de las benzodiazepinas, aunque de acción más corta. Se denominan fármacos Z porque los nombres de muchos de los primeros fármacos de esta clase que se comercializaron empiezan con la letra "z". Esta clase incluye la *eszopiclona* (Lunesta y genéricos), el *zaleplón* (Sonata y genéricos) y el *zolpidem* (Ambien, Edluar y genéricos).

Debido a los graves riesgos asociados a estos fármacos — incluidos el abuso y la adicción — el Grupo de Investigación en Salud de Public Citizen clasifica todas las benzodiazepinas (excepto el *alprazolam*, que puede utilizarse para tratar el trastorno de pánico) y todos los fármacos Z como "No usar" para personas de cualquier edad. Además, en los adultos mayores, el consumo de estos fármacos se asocia a un mayor riesgo de deterioro cognitivo, pérdida de memoria y delirio [17]. Una revisión sistemática de 10 estudios observacionales reveló que el consumo de benzodiazepinas durante más de 30 días se asociaba

a un riesgo 1,8 veces mayor de desarrollar demencia, en comparación con el riesgo de demencia para las personas que no tomaban esta clase de fármacos [18].

Inhibidores de la bomba de protones

Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) son una clase de medicamentos que se utilizan para reducir la cantidad de ácido que produce el estómago; son una de las clases de fármacos que más se recetan en EE UU [19]. Los IBP están disponibles con y sin receta e incluyen el *esomeprazol* (Nexium, Nexium 24HR y genéricos), el *omeprazol* (Prilosec, Prilosec OTC y genéricos) y el *pantoprazol* (Protonix y genéricos).

Los IBP se asocian a varios efectos adversos graves, como deficiencias de micronutrientes, fracturas óseas y lesiones renales. El Grupo de Investigación en Salud de Public Citizen ha designado a todos los IBP como de Uso limitado.

Sumándose a estudios anteriores [20], un estudio de cohortes danés a escala nacional publicado en 2024, que incluía a casi 2 millones de adultos de entre 60 y 75 años, reveló que aquellos a los que se les habían recetado IBP en cualquier momento, durante el período de seguimiento de 15 años, tenían un mayor riesgo de desarrollar demencia, que aquellos que nunca habían utilizado esta clase de fármacos [21]. Además, este riesgo aumentaba aún más en el caso de las cohortes más jóvenes (de 60 a 69 años) que utilizaban IBP durante períodos prolongados.

Cuadro: Ejemplos de combinaciones habituales de fármacos que tienen efectos cognitivos [27]

Combinaciones de anticonvulsivos, estatinas e IBP		
<i>gabapentina</i> * (Gralise, Neurontin y genéricos)	<i>simvastatina</i> (Flolipid, Zocor y genéricos)	<i>omeprazol</i> * (Prilosec, Prilosec OTC** y genéricos)
<i>gabapentina</i> * (Gralise, Neurontin y genéricos)	<i>simvastatina</i> (Flolipid, Zocor y genéricos)	<i>esomeprazol</i> * (Nexium, Nexium 24HR** y genéricos)
Combinaciones of benzodiazepinas o fármacos Z, estatinas e IBP		
<i>alprazolam</i> **** (Xanax y genéricos)	<i>simvastatina</i> (Flolipid, Zocor y genéricos)	<i>omeprazol</i> * (Prilosec, Prilosec OTC** y genéricos)
<i>zolpidem</i> ****(Ambien, Edluar y genéricos)	<i>atorvastatina</i> (Atorvaliq, Lipitor y genéricos)	<i>esomeprazol</i> * (Nexium, Nexium 24HR** y genéricos)
Combinaciones de antidepresivos, estatinas e IBP		
<i>fluoxetina</i> * (Prozac y genéricos)	<i>simvastatina</i> (Flolipid, Zocor y genéricos)	o (Protonix y genéricos)
<i>trazodona</i> ****(solo genéricos)	<i>simvastatina</i> (Flolipid, Zocor y genéricos)	<i>omeprazol</i> * (Prilosec, Prilosec OTC** y genéricos)

*Designados como de Uso Limitado por el Grupo de Investigación en Salud de Public Citizen

**Marcas de IBP de venta libre

***Designado como No Usar Excepto para Trastornos de Pánico por el Grupo de Investigación en Salud de Public Citizen

****Designado como No Usar por el Grupo de Investigación en Salud de Public Citizen

Combinaciones de fármacos peligrosas

El riesgo de sufrir deterioro cognitivo leve y demencia inducidos por fármacos aumenta considerablemente en las personas que toman varios medicamentos [22]. Esto es especialmente preocupante porque muchos adultos mayores toman medicamentos con efectos cognitivos. Por ejemplo, en un estudio basado en datos de una encuesta representativa a nivel nacional

se descubrió que la prevalencia de adultos mayores que tomaban más de un medicamento con efectos cognitivos aumentó sustancialmente entre 2000 y 2016. Alrededor del 9% de los adultos mayores tomaban al menos tres de estos medicamentos de forma concomitante, y casi la mitad de los adultos mayores de este estudio tomaban al menos uno de estos medicamentos desde hacía más de un año [23].

Los investigadores también identificaron ciertas combinaciones de medicamentos frecuentes entre quienes tomaban tres o más fármacos que se asocian a un mayor riesgo de inducir deterioro cognitivo (véase el Cuadro para ver ejemplos de dichas combinaciones) [24]. La mayoría de estas combinaciones incluían un IBP y una estatina —una clase de fármacos que se recetan para reducir el colesterol alto—. Aunque no es probable que las estatinas por sí solas aumenten el riesgo de desarrollar deterioro cognitivo [25], en combinación con otros fármacos (por ejemplo, las benzodiazepinas), parecen aumentar el riesgo de deterioro cognitivo inducido por fármacos [26].

Qué hacer

Si usted es un adulto mayor, esté atento a los cambios en su función cognitiva —como la pérdida de memoria—, porque esto podría ser un signo temprano de demencia. Si toma regularmente medicamentos de venta con receta o de venta libre, asegúrese también de hablar con su médico sobre si uno de estos medicamentos, o la combinación de ellos, están asociados con el deterioro cognitivo. No deje de tomar ningún medicamento sin consultar a su médico, ya que algunos pueden causar efectos adversos graves si se suspenden repentinamente.

Notifique todos los efectos adversos relacionados con medicamentos de venta con receta y de venta libre, productos biológicos, dispositivos médicos y productos combinados al programa de notificación de seguridad de productos médicos MedWatch de la FDA, visitando www.fda.gov/MedWatch o llamando al 800-FDA-1088.

Referencias

- Do D, Schnitker J. Utilization of medications with cognitive impairment side effects and the implications for older adults' cognitive function. *Journal of Aging and Health*. 2020 Oct;32(9):1165-1177.
- National Institute on Aging. Brain health: medications' effects on older adults' brain function. <https://www.nia.nih.gov/sites/default/files/d7/MedAgeBrain-Brochure.pdf>. Accessed September 26, 2024.
- Reimers A, Ljung H. Cognitive safety is largely ignored in clinical drug trials: a study of registered study protocols. *Drug Safety*. 2024;47(1):23-28.
- Chippa V, Roy K. Geriatric cognitive decline and polypharmacy. Updated April 16, 2023. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan.
- Drug-induced cognitive impairment: delirium and dementia. *Worst Pills, Best Pills News*. March 2009. <https://www.worstpills.org/chapters/view/459>. Accessed September 24, 2024.
- Reimers A, Ljung H. Cognitive safety is largely ignored in clinical drug trials: a study of registered study protocols. *Drug Safety*. 2024;47(1):23-28.
- National Institute on Aging. Brain health: medications' effects on older adults' brain function. <https://www.nia.nih.gov/sites/default/files/d7/MedAgeBrain-Brochure.pdf>. Accessed September 26, 2024.
- Drugs that can be dangerous for older adults. *Worst Pills, Best Pills News*. July 2024. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/1606>. Accessed September 26, 2024.
- Pourhadi N, Janbek J, Jensen-Dahm C, et al. Proton pump inhibitors and dementia: A nationwide population-based study. *Alzheimers Dement*. 2024 Feb;20(2):837-845.
- Proton pump inhibitors linked to dementia in the elderly. *Worst Pills, Best Pills News*. August 2016. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/1049>. Accessed September 26, 2024.
- Drugs that can be dangerous for older adults. *Worst Pills, Best Pills News*. July 2024. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/1606>. Accessed September 26, 2024.
- Ghossein N, Kang M, Lakhkar AD. Anticholinergic Medications. [Updated 2023 May 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan.
- Chippa V, Roy K. Geriatric cognitive decline and polypharmacy. Updated April 16, 2023. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan.
- Pieper NT, Grossi CM, Chan WY, et al. Anticholinergic drugs and incident dementia, mild cognitive impairment and cognitive decline: a meta-analysis. *Age Ageing*. 2020 Oct 23;49(6):939-947.
- Drugs that can be dangerous for older adults. *Worst Pills, Best Pills News*. July 2024. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/1606>. Accessed September 24, 2024.
- 2023 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2023 updated AGS Beers Criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2023;71(7):2052-2081.
- National Institute on Aging. Brain health: medications' effects on older adults' brain function. <https://www.nia.nih.gov/sites/default/files/d7/MedAgeBrain-Brochure.pdf>. Accessed September 24, 2024.
- Islam MM, Iqbal U, Walther B, et al. Benzodiazepine use and risk of dementia in the elderly population: a systematic review and meta-analysis. *Neuroepidemiology*. 2017;47(3-4):181-91.
- Long-term risks with the use of proton pump inhibitors. *Worst Pills, Best Pills News*. February 2024. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/1579>. Accessed September 26, 2022.
- Proton pump inhibitors linked to dementia in the elderly. *Worst Pills, Best Pills News*. August 2016. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/1049>. Accessed September 24, 2024.
- Pourhadi N, Janbek J, Jensen-Dahm C, et al. Proton pump inhibitors and dementia: A nationwide population-based study. *Alzheimers Dement*. 2024 Feb;20(2):837-845.
- Chippa V, Roy K. Geriatric cognitive decline and polypharmacy. Updated April 16, 2023. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan.
- Do D, Schnitker J. Utilization of medications with cognitive impairment side effects and the implications for older adults' cognitive function. *Journal of aging and health*. 2020 Oct;32(9):1165-1177
- Ibid.
- Zhou Z, Ryan J, Ernst ME. Effect of statin therapy on cognitive decline and incident dementia in older adults. *J Am Coll Cardiol*. 2021 Jun 29;77(25):3145-3156.
- Islam MM, Iqbal U, Walther B, et al. Benzodiazepine use and risk of dementia in the elderly population: a systematic review and meta-analysis. *Neuroepidemiology*. 2017;47(3-4):181-91.
- Do D, Schnitker J. Utilization of medications with cognitive impairment side effects and the implications for older adults' cognitive function. *Journal of aging and health*. 2020 Oct;32(9):1165-1177.

Documentos cuestionados respaldan varios fármacos

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos y Ética 2025; 28 (1)

Tags: Neurociencia, calidad de la investigación médica, ética médica, rigor metodológico, Enfermedad de Alzheimer, Enfermedad de Parkinson, Demencia vascular, Accidente cerebrovascular.

Un dossier reciente ha documentado presuntas manipulaciones de imágenes en más de 100 artículos científicos publicados por Masliah, exjefe de neurociencia del Instituto Nacional sobre el Envejecimiento de EE UU. También se han identificado 238 patentes activas relacionadas con enfermedades neurológicas que citan los estudios cuestionados. Todo esto genera preocupación a múltiples compañías farmacéuticas que han estado basando el desarrollo de tratamientos en sus hallazgos [1].

La empresa de biotecnología Ever Pharma utilizó estudios de Masliah para respaldar la eficacia de Cerebrolysin, una mezcla de péptidos (cadenas cortas de aminoácidos) derivados de cerebros de cerdo. Aunque pequeños ensayos clínicos sugieren modestos beneficios cognitivos en la enfermedad de Alzheimer y la demencia vascular, no existen estudios de gran escala que lo respalden, ni ha sido aprobado por la FDA para su uso en EE UU. Ever Pharma distribuye el medicamento en docenas de naciones para tratar la demencia y el accidente cerebrovascular.

Por otra parte, la empresa Neuropore cita siete artículos de Masliah con imágenes aparentemente alteradas que se relacionan con el desarrollo de minzasolmin, un posible tratamiento para el Parkinson, que se encuentra en fases iniciales de ensayos clínicos. De todos los productos que Masliah ha ayudado a desarrollar este es el más importante. Además, Masliah proporcionó imágenes para un artículo publicado en 2023 en NPJ Parkinson's Disease. Según el dossier, las imágenes presentadas en dicho estudio, que supuestamente muestran beneficios mejorados del minzasolmin en modelos murinos, parecen haber sido alteradas.

El desarrollo de minzasolmin cuenta con el respaldo de grandes empresas farmacéuticas. En 2015, Neuropore otorgó la licencia para su desarrollo y comercialización a la farmacéutica UCB, con sede en Bruselas, por US\$63 millones, además de pagos adicionales sujetos a hitos futuros. Posteriormente, la empresa suiza Novartis pagó US\$150 millones a UCB, con la posibilidad de alcanzar un total de US\$1.500 millones, el derecho al codesarrollo de minzasolmin y otro fármaco experimental. UCB afirmó que no tiene conocimiento de hechos o circunstancias que generen preocupaciones sobre la calidad, validez y seguridad del programa de desarrollo clínico en curso para minzasolmin, el cual, según Schots, se sustenta en evidencia adicional más allá del trabajo cuestionado de Masliah. Las farmacéuticas UCB y Novartis, han anunciado que investigarán la validez de los estudios preclínicos.

Tanto Ever Pharma como Neuropore han señalado que revisarán los datos afectados y evitarán usarlos hasta que se aclare la situación. Springer Nature, editor de varias de las revistas donde se publicaron los estudios cuestionados, ha indicado que investigará las acusaciones.

En conclusión, el artículo revela un posible escándalo científico con amplias repercusiones en la investigación neurológica y en la industria farmacéutica. Las acusaciones contra Masliah podrían poner en duda la validez de tratamientos en desarrollo y afectar la confianza en las publicaciones científicas. Aunque las empresas involucradas aseguran que su investigación no depende exclusivamente del trabajo cuestionado, han iniciado revisiones internas para evaluar la magnitud del problema.

Información Adicional

En el mismo número de Science, se publica un artículo con muchos otros detalles de lo sucedido (Daniel Garcia. Picture imperfect. Scores of papers by Eliezer Masliah, prominent neuroscientist and top NIH official, fall under suspicion. *Science* 2024; 385 (6716)) que, entre otras cosas, dice lo siguiente:

En 2016, cuando el Congreso de EE UU asignó un presupuesto para investigar la enfermedad de Alzheimer, el Instituto Nacional sobre el Envejecimiento (*National Institute of Aging* -NIA) eligió a Eliezer Masliah como líder clave de la iniciativa. Tomó el mando de la División de Neurociencia de la agencia, cuyo presupuesto (US\$2.600 millones en el último año fiscal) es superior a lo que recibe en total el resto del NIA.

Como embajador federal líder ante la comunidad de investigación y asesor principal del director del NIA, Richard Hodes, Masliah tenía una enorme influencia sobre el estudio y el tratamiento de las enfermedades neurológicas.

Masliah parecía una elección ideal. El médico y neuropatólogo realizó investigaciones en la Universidad de California en San Diego (UCSD) durante décadas, y su empuje, curiosidad y productividad lo catapultaron a los primeros puestos de los estudiosos sobre las enfermedades de Alzheimer y Parkinson. Sus aproximadamente 800 artículos de investigación, muchos de ellos sobre cómo estas enfermedades dañan las sinapsis, las uniones entre neuronas, lo han convertido en uno de los científicos más citados en su campo. Su trabajo sobre temas como la alfa-sinucleína (una proteína vinculada a ambas enfermedades) sigue influyendo en la ciencia básica y clínica.

Masliah ya no se desempeña como director de la división de neurociencia del NIA, y no se sabe si sigue vinculado.

El trabajo de Masliah, por ejemplo, ayudó a obtener una aprobación de la FDA para los ensayos clínicos de un anticuerpo llamado prasinezumab para el Parkinson. El fármaco, fabricado por Prothena (una empresa con mucho dinero), está pensado para atacar la alfa-sinucleína, cuya acumulación en el cerebro se ha relacionado con los síntomas físicos y cognitivos debilitantes de la enfermedad. Pero en un ensayo con 316 pacientes de Parkinson, publicado en 2022 en *The New England Journal of Medicine*, el prasinezumab no mostró ningún beneficio en comparación con un placebo. Y los voluntarios que recibieron infusiones del anticuerpo sufrieron muchos más efectos secundarios, como náuseas y dolores de cabeza, que los del grupo placebo que recibieron infusiones simuladas. Prothena está

colaborando ahora en otro ensayo del fármaco candidato en el que participan 586 pacientes de Parkinson.

En temas clave relacionados con el Alzheimer y el Parkinson, Masliah se ubica frecuentemente entre los 10 mejores investigadores del mundo (y a menudo en primer lugar – ver

cuadro a continuación)) por cantidad de artículos y citas a los mismos, según un análisis de datos de Dimensions Analytics, un banco de datos de investigación académica de la empresa británica Digital Science (ver el gráfico anterior). Por ejemplo, Masliah se ubicó en primer lugar en artículos que utilizan los términos “sinucleína” y “sinapsis”.

Alzheimer in title/abstract

SUBFIELD	Total papers	World rank (Paper tally)	Citations to papers	World rank (Citation tally)
Nerve degeneration	43	2	6972	6
Synaptophysin	57	1	10610	1
Synucleins	89	2	12467	4
Amyloid	296	30	55273	9
Synapse	92	1	18130	2
Neuropathology	30	55	6170	10
Mouse models	139	6	21115	3
Cerebrolysin	22	2	576	2

Parkinson in title/abstract

SUBFIELD	Total papers	World rank (Paper tally)	Citations to papers	World rank (Citation tally)
Nerve degeneration	21	9	3561	23
Synaptophysin	6	1	1252	2
Synucleins	220	1	31106	3
Synapse	26	3	3460	6
Neuropathology	17	7	908	38
Mouse models	124	1	13635	1

Digital Science, Dimensions database June 2024. En rosa los campos en los que Masliah ha tenido el mayor impacto.

Opinión de Salud y Fármacos:

Este caso plantea preocupaciones graves sobre la integridad científica y la responsabilidad de los investigadores y editores. La revisión por pares y las revistas científicas tienen la obligación de garantizar la calidad y validez de los estudios publicados.

La alta presencia de imágenes cuestionadas en revistas de prestigio sugiere fallas en los mecanismos de control editorial. La presunta manipulación de datos y/o imágenes en investigaciones médicas es una violación del principio de veracidad y puede afectar la confianza del público y la comunidad científica en los hallazgos sobre tratamientos neurológicos. Además, si los datos fraudulentos influyen en la aprobación o comercialización de medicamentos, el impacto en la salud pública es muy alto, dado el riesgo de exponer a

pacientes a tratamientos ineficaces o potencialmente dañinos, violando el principio de no maleficencia.

Las compañías que han basado sus planes de desarrollo en los estudios de Masliah deben ser transparentes sobre la influencia de estos datos en sus ensayos clínicos y garantizar que los pacientes no sean perjudicados por el posible uso de información científica errónea. Este caso subraya la importancia de reforzar la integridad científica y la supervisión de la investigación biomédica, asegurando que los avances en salud se basen en evidencia confiable y verificable.

Fuente Original

1. Piller, Charles. Challenged papers underpin several drugs. *Science* 2024; Vol 385, Issue 6716 p. 1410 DOI: [10.1126/science.adt3536](https://doi.org/10.1126/science.adt3536)
<https://www.science.org/doi/10.1126/science.adt3536>

Manejo adecuado de la insuficiencia cardíaca en personas mayores con fragilidad

(*Appropriate management of heart failure in older people with frailty*)

Woodford HJ, McKenzie D, Pollock LM

BMJ. 26 de noviembre del 2024; 387: e078188. DOI: [10.1136/bmj-2023-078188](https://doi.org/10.1136/bmj-2023-078188)

<https://www.bmj.com/content/387/bmj-2023-078188.full>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2025; 28 (1)

Tags: recomendaciones tratamiento insuficiencia cardíaca en personas mayores con fragilidad

Según Henry Woodford y sus colegas, el tratamiento médico basado en las guías para la insuficiencia cardíaca en personas mayores con fragilidad puede hacer más daño que bien.

El tratamiento de la insuficiencia cardíaca está evolucionando. Los ensayos clínicos recientes han ampliado la gama de tratamientos eficaces. Al mismo tiempo, crece el número de personas que reconocen la importancia de la fragilidad en

poblaciones con una proporción cada vez mayor de personas mayores [1]. La insuficiencia cardíaca, la vejez y la fragilidad están entrelazadas.

La prevalencia de la fragilidad aumenta con la edad [2]. La edad promedio en el momento del diagnóstico de insuficiencia cardíaca es de alrededor de 77 años en los países desarrollados [3,4], y la mortalidad aumenta con la edad, alcanzando casi el 40% durante el primer año después del diagnóstico entre los mayores de 85 años [4]. La fragilidad está presente en hasta el 45% de las personas con insuficiencia cardíaca [5], y las personas con fragilidad tienen más probabilidades de desarrollar insuficiencia cardíaca [6]. En 2022-23, alrededor de 5.300 personas al mes fueron ingresadas en hospitales en Inglaterra y Gales debido a una exacerbación de la insuficiencia cardíaca, con una edad promedio de alrededor de 78 años [7]. Sin embargo, sigue habiendo incertidumbre sobre el manejo de la insuficiencia cardíaca en pacientes con fragilidad. Algunos médicos abogan por un uso más amplio de terapias basadas en la evidencia; otros instan a un enfoque más cauteloso, ¿Quién tiene razón?

Referencias

1. Kim DH, Rockwood K. Frailty in older adults. *N Engl J Med* 2024;391:-48. doi: 10.1056/NEJMra2301292 pmid: 39115063
2. Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001;56:-57. doi: 10.1093/gerona/56.3.M146 pmid: 11253156
3. Conrad N, Judge A, Tran J, et al. Temporal trends and patterns in heart failure incidence: a population-based study of 4 million individuals. *Lancet* 2018;391:-80. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32520-5 pmid: 29174292
4. Taylor CJ, Ordóñez-Mena JM, Roalfe AK, et al. Trends in survival after a diagnosis of heart failure in the United Kingdom 2000-2017: population based cohort study. *BMJ* 2019;364:. doi: 10.1136/bmj.l223 pmid: 30760447
5. Denfeld QE, Winters-Stone K, Mudd JO, Gelow JM, Kurdi S, Lee CS. The prevalence of frailty in heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2017;236:-9. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.01.153 pmid: 28215466
6. Khan H, Kalogeropoulos AP, Georgiopoulos VV, et al. Frailty and risk for heart failure in older adults: the health, aging, and body composition study. *Am Heart J* 2013;166:-94. doi: 10.1016/j.ahj.2013.07.032 pmid: 24176445
7. National Cardiac Audit Programme. National Heart Failure Audit (NHFA) 2024. Summary report. 2024. <https://www.nicor.org.uk/~documents/route%3A/download/2765>

Tratamiento seguro de la diabetes en los adultos mayores

(*Safe diabetes treatment for older adults*)

Therapeutics Initiative. Número 151, 24 de octubre de 2024

<https://www.ti.ubc.ca/2024/10/09/151-minimizing-harms-of-tight-glycemic-control-in-older-people-with-type-2-diabetes/> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2025; 28 (1)

Tags: riesgos del control estricto de la glucemia en adultos mayores con DM2, desprescripción de medicamentos para la diabetes en pacientes mayores de 65 años. Hipoglucemia por sulfonilureas o insulina. Reevaluación periódica y participación del paciente.

Resumen

Antecedentes: En adultos mayores con diabetes tipo 2 (DM2), el control estricto de la glucemia (HbA1c <7 %) puede resultar más perjudicial que beneficioso, especialmente cuando se utiliza insulina o sulfonilureas. Los adultos mayores tienen un mayor riesgo de sufrir efectos adversos relacionados con los medicamentos, especialmente hipoglucemia, que puede causar caídas, confusión y hospitalizaciones.

Objetivos: Este número de *Therapeutics Letter* evalúa los riesgos del control estricto de la glucemia en adultos mayores con DM2, centrándose en la desprescripción de medicamentos para la diabetes en los mayores de 65 años, especialmente

aquellos con multimorbilidades y polifarmacia. Evalúa la evidencia procedente de los ensayos clínicos y de las guías, con un enfoque en la prevención de la hipoglucemia y en la mejora de la atención centrada en el paciente flexibilizando los objetivos HbA1c.

Recomendaciones: Los ensayos controlados aleatorizados de gran tamaño muestran que el control intensivo de la glucemia (HbA1c ≤7 %) no reduce el riesgo cardiovascular, pero aumenta la hipoglucemia y la mortalidad, sobre todo en los adultos mayores. En cambio, los objetivos glucémicos deben ajustarse en función de la salud general del paciente y de su expectativa de vida. Se puede considerar la posibilidad de desprescribir el medicamento, comenzando con los medicamentos que tienen más probabilidades de causar hipoglucemia (sulfonilureas o insulina). La reevaluación periódica y la participación del paciente en la creación de planes de tratamiento individualizados son esenciales.

Antimuscarínicos inhalados: trastornos de la salud mental (*Inhaled antimuscarinic drugs: mental health disorders*)

Prescrire International 2024; 33 (264): 277

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2025; 28 (1)

Tags: consumo de antimuscarínicos, riesgo de efectos adversos adulto mayor, confusión, desorientación, alucinaciones visuales, nerviosismo, irritabilidad, delirios, problemas de la memoria, deterioro cognitivo, agresividad; umeclidinio, tiotropio

En 2024, la Agencia Francesa de Productos para la Salud (ANSM) publicó un informe sobre trastornos de la salud mental asociados a antimuscarínicos inhalados en un paciente octogenario. Se había comenzado a usar un producto con *umeclidinio* (Anoro Ellipta) inhalado para la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) que aún no había recibido

tratamiento. Ocho días después, se observó agresividad y pensamientos suicidas de aparición súbita. El paciente no tenía antecedentes de trastornos psiquiátricos. Los trastornos remitieron hasta dos días después de interrumpir el *umeclidinio*. Cuando se reemplazó este medicamento con el *tiotropio* (Spiriva Respimat), otro antimuscarínico inhalado, los síntomas reaparecieron [1].

Los antimuscarínicos conllevan un riesgo de efectos adversos centrales, como confusión, desorientación, alucinaciones visuales, nerviosismo, irritabilidad, delirios, problemas de la memoria, deterioro cognitivo y agresividad [2]. Los pacientes mayores son más susceptibles a los efectos antimuscarínicos centrales. Este informe es un recordatorio de que pueden ocurrir efectos adversos neuropsiquiátricos incluso si estos medicamentos se administran tópicamente [2].

Benzodiazepinas. Uso indebido de benzodiazepinas en mayores de 65 años sobrevivientes de un accidente cerebrovascular

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2025; 28 (1)

Tags: consumo de lorazepam y alprazolam en pacientes de 65 años o más, eventos adversos graves benzodiazepinas, riesgos de demencia, caídas, dependencia

Nicole Lou, redactora sénior de *MedPage Today*, publicó una nota sobre la necesidad de hacer más seguimiento cuando se prescriben benzodiazepinas a personas mayores que han sobrevivido un accidente cerebrovascular (ACV) [1]. A continuación, compartimos la síntesis de esta nota.

Un estudio retrospectivo basado en registros de Medicare (2013-2021) reveló que el 4,9% de los pacientes de 65 años o más iniciaron tratamiento con benzodiazepinas (como *lorazepam* y *alprazolam*) dentro de los 90 días posteriores al alta por un ACV isquémico. De estas prescripciones, el 76% implicaba un suministro para más de 7 días y el 55% para 15-30 días [2]. Además, las tasas de inicio de benzodiazepinas fueron más altas en mujeres (5,5%), pacientes hispanos (5,8%) y blancos (5,0%), y en residentes del sudeste de EE UU (5,1%). Aunque hubo una disminución en las prescripciones (del 5,0% en 2013 al 3,5% en 2021), persiste un suministro excesivo, lo que subraya la necesidad de mejorar las políticas para evitar su prescripción y uso inadecuado.

La Sociedad Estadounidense de Geriátrica desaconseja el uso de benzodiazepinas en mayores de 65 años debido a que esta población es más sensible a sus efectos adversos, tienen un

En la práctica, cuando en un adulto mayor se presentan trastornos de la salud mental o empeoran, se debería investigar si está relacionado con un medicamento, y se debería considerar la participación del antimuscarínico, sin importar cuál sea la vía de administración.

Referencias

1. ANSM “Spiriva Respimat 2,5 microgrammes/dose, solution à inhaler, Anoro Ellipta 55 microgrammes/22 microgrammes, poudre pour inhalation en récipient unidose (bromure de tiotropium monohydraté, bromure d’uméclidinium / trifénatate de vilantérol). Idées suicidaires - Comportement agressif” Pharmacovigilance et Bon Usage. Formation restreinte SIGNAL 9 January 2024.
2. Prescrire Rédaction “Fiche M1. Le syndrome atropinique en bref” Interactions Médicamenteuses Prescrire 2024.

metabolismo más enlentecido y pueden mal utilizarlos. Además, especialmente en el caso de pacientes que han tenido un AVC, estos productos acarrearán riesgos de demencia, caídas, dependencia y otros eventos adversos graves. En su lugar, se recomiendan alternativas farmacológicas y no farmacológicas, como antipsicóticos, adaptadas a las necesidades del paciente. Aunque en algunos casos las benzodiazepinas pueden ser útiles (por ejemplo, en casos de ansiedad aguda), su uso excesivo sigue siendo preocupante, ya que son la tercera droga más utilizada en EE UU (2,2% de la población).

Los autores instan a adoptar un enfoque integral para el manejo de la ansiedad post-ACV, que incluya detección temprana, acceso a servicios psiquiátricos especializados y educación sobre los riesgos de las benzodiazepinas, para garantizar una recuperación óptima en esta población vulnerable.

Referencia

1. Lou N. (2024, octubre 17). Stroke Survivors Still Prescribed a 'Concerning' Amount of Benzos — Red flag in nationwide data despite improvement since 2013. *MedPage Today*. <https://www.medpagetoday.com/psychiatry/anxietystress/112444>
2. Lomachinsky Torres V, Brooks JD, Donahue MA, Sun S, Hsu J, Price M, et al. Benzodiazepine Utilization in Ischemic Stroke Survivors: Analyzing Initial Excess Supply and Longitudinal Trends. *Stroke*. noviembre de 2024;55(11):2694-702. <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/STROKEAHA.124.047257>

Donanemab (Kisunla): Una mala elección para la enfermedad de Alzheimer

(*Donanemab [KISUNLA]: A Bad Choice for Alzheimer's Disease*)

Worst Pills, Best Pills. Noviembre de 2024

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2025; 28 (1)*

Tags: beta amiloide, Leqembi, lecanemab, ARIA, iADRS

En julio de 2024, la FDA aprobó donanemab (Kisunla) para tratar la enfermedad de Alzheimer en pacientes con deterioro cognitivo leve, o que se encontraban en las fases leves de la enfermedad (la población que se estudió en los ensayos

clínicos) [1, 2]. El fármaco, que se administra en infusión intravenosa durante aproximadamente 30 minutos cada cuatro semanas, es un anticuerpo monoclonal diseñado para reducir la acumulación de depósitos proteicos anormales, denominados placas beta amiloides, en el cerebro de los pacientes con enfermedad de Alzheimer.

Al igual que otros fármacos antiamiloides, como el aducanumab (Aduhelm, que ya no se comercializa en EE UU) [3] y el lecanemab (Leqembi) [4], el donanemab tiene una advertencia de caja—la advertencia más contundente que puede exigir la FDA— sobre las anomalías en las imágenes relacionadas con la presencia de amiloide (ARIA o amyloid beta-related imaging abnormalities) [5]. Las ARIA pueden ser precursoras de una inflamación potencialmente mortal o sangrado cerebral grave. Para monitorear estos sangrados cerebrales, se recomienda realizar escáneres cerebrales periódicos antes y durante el tratamiento, lo que aumenta sustancialmente el tiempo y el gasto asociados a la administración del fármaco.

El Grupo de Investigación en Salud de Public Citizen instó a la FDA a no aprobar donanemab [6], porque los escasos beneficios que aporta al tratamiento no compensan los graves problemas de seguridad. Por lo tanto, designamos al donanemab como fármaco de "No Usar".

Sobre la enfermedad de Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer es una enfermedad irreversible y progresiva del cerebro que deteriora significativamente el pensamiento, la memoria y —en las fases avanzadas— la capacidad para realizar las actividades cotidianas. Es la causa más común de demencia entre las personas mayores, representando el 60-80% de todos los casos de demencia, y es la séptima causa principal de muerte entre los estadounidenses [7]. En 2020, aproximadamente 5,8 millones de estadounidenses de 65 años o más tenían la enfermedad de Alzheimer, un número que se espera que casi se triplique en 2060.

La causa de la enfermedad de Alzheimer no se comprende del todo y actualmente no existe cura. Sin embargo, dado que la enfermedad está asociada a las placas de beta amiloide, se han desarrollado tratamientos dirigidos contra estas placas [8]. No obstante, sigue siendo poco claro si la eliminación del beta amiloide tiene efectos significativos en la función cognitiva de los pacientes. De hecho, los fármacos antiamiloides, como el aducanumab, el lecanemab y el donanemab, han demostrado beneficios clínicos nulos o mínimos [9].

Es importante destacar que el donanemab no es una cura para la enfermedad de Alzheimer y que el fármaco no puede restaurar la función cognitiva ni recuperar los recuerdos perdidos. Aunque es probable que los pacientes sigan empeorando mientras reciben el tratamiento, el objetivo es ralentizar la progresión de la enfermedad.

Pruebas de la eficacia de donanemab

Los datos sobre la eficacia de donanemab se basaron en un ensayo clínico en el que participaron 1.736 sujetos, de entre 59 y 86 años, con enfermedad de Alzheimer leve, en los que se había confirmado la acumulación de placas de beta amiloide [10]. Los sujetos fueron aleatorizados para recibir una infusión intravenosa de donanemab o placebo, cada cuatro semanas.

El tratamiento con donanemab produjo una mayor reducción de las placas cerebrales y resultados levemente mejores en varias medidas utilizadas para evaluar la función cognitiva, en comparación con el placebo.

El criterio de valoración principal del estudio fue una medida denominada Escala Integrada de Calificación de la Enfermedad de Alzheimer (iADRS o integrated Alzheimer's Disease Rating Scale) (con un rango de puntuaciones de 0 a 144, en la que las puntuaciones más bajas indican un mayor deterioro) [11]. Tras 76 semanas de tratamiento, los sujetos del grupo de donanemab presentaron una tasa de progresión en la enfermedad de Alzheimer más lenta en esta escala (10, 2 puntos), que los del grupo placebo (13,1 puntos). Aunque este resultado fue estadísticamente significativo, es poco probable que esta diferencia del 2% entre los grupos sea clínicamente significativa. Las diferencias entre los grupos en los criterios de valoración secundarios también fueron pequeñas y de significancia clínica incierta [12].

A diferencia de otros tratamientos dirigidos al amiloide, el donanemab debe interrumpirse una vez que los escáneres del cerebro muestren que los niveles de la placa beta amiloide se han reducido lo suficiente [13]. En el ensayo, los sujetos del grupo de donanemab se cambiaron al grupo de placebo, una vez que un escáner cerebral confirmó la eliminación de la placa beta amiloide. Sin embargo, dado que los sujetos que habían pasado de recibir donanemab a placebo, no se compararon con un grupo de sujetos que sí siguieron recibiendo tratamiento con donanemab tras la reducción de la placa beta amiloide, la FDA advirtió que los efectos del tratamiento no estaban adecuadamente demostrados tras interrumpir el tratamiento con donanemab.

El ensayo presentaba otras deficiencias importantes. Por ejemplo, el estudio solo incluyó a una población limitada de pacientes con enfermedad de Alzheimer. Muchos pacientes, incluidos los que tenían antecedentes de sangrado cerebral —frecuente entre los que padecen la enfermedad de Alzheimer— fueron excluidos del ensayo [14]. Los sujetos también eran relativamente jóvenes (con una edad media de 73 años), en comparación con la mayoría de las personas con la enfermedad de Alzheimer, y solo el 2% eran de raza negra. Esto es especialmente preocupante debido al alto riesgo de que las personas de raza negra padezcan la enfermedad de Alzheimer [15].

Anomalías en las imágenes relacionadas con la presencia de amiloide

Donanemab, al igual que otros tratamientos dirigidos al amiloide, tiene una advertencia de caja negra sobre las anomalías en las imágenes relacionadas con la presencia de amiloide, que se asocian a inflamación y sangrado cerebral [16]. Aunque las ARIA no siempre presentan síntomas perceptibles, estas anomalías pueden producir dolores de cabeza, cambios en la visión, confusión, mareos, dificultades para caminar y náuseas, así como síntomas que imitan los de un accidente cerebrovascular. De los sujetos del grupo de donanemab, el 36% desarrolló ARIA (el 6% fueron sintomáticos ARIA), mientras que solo el 14% de los sujetos del grupo placebo desarrolló estas anomalías [17]. Además, el 1,6% de los sujetos del grupo de donanemab presentó ARIA, lo que contribuyó a tres fallecimientos. En el grupo placebo, no se produjo ninguna muerte asociada con estas anomalías [18, 19]. Los sujetos del grupo de donanemab también eran más propensos a tener más de un caso de inflamación cerebral, y para aproximadamente el 15% de los sujetos de donanemab los síntomas asociados a su inflamación cerebral no se resolvieron [20].

Los pacientes que reciben donanemab y también toman aspirina (Bayer y genéricos), anticoagulantes como warfarina (Jantoven y genéricos), o medicamentos que inhiben la agregación plaquetaria (como clopidogrel [Plavix y genéricos]), pueden correr un mayor riesgo de sufrir sangrados cerebrales [21]. Asimismo, las personas con una mutación genética denominada ApoE4 (que es el caso de aproximadamente el 15% de los pacientes con enfermedad de Alzheimer) [22] corren un mayor riesgo de presentar anomalías en las imágenes relacionadas con la presencia de amiloide con el tratamiento con donanemab, especialmente si tienen dos copias de esta mutación [23].

Otros problemas de seguridad

En general, se produjeron más efectos adversos, incluyendo efectos adversos graves en los sujetos que recibieron donanemab, en comparación con los que recibieron placebo [23]. Por ejemplo, los sujetos del grupo de donanemab fueron más propensos a sufrir dolores de cabeza (13%) y reacciones relacionadas con la infusión (9%), que los del grupo placebo (10% y 0,5%, respectivamente). Las reacciones alérgicas graves, incluyendo la anafilaxia (una reacción alérgica generalizada grave, repentina y potencialmente mortal), también ocurrieron con más frecuencia en el grupo de donanemab (3%) que en el de placebo (0,7%).

En comparación con el grupo placebo, los sujetos del grupo donanemab presentaron una disminución del volumen cerebral total tras 76 semanas de tratamiento, y el volumen de los ventrículos cerebrales que producen y almacenan líquido cefalorraquídeo aumentó [24]. Ambos cambios pueden estar asociados a la progresión de la enfermedad de Alzheimer [25].

Qué hacer

Un estilo de vida saludable, que incluya actividad física, una dieta sana, el mantenimiento de un peso saludable, evitar el consumo excesivo de alcohol y dejar de fumar, es importante para todas las personas con riesgo de padecer la enfermedad de Alzheimer [26]. Deben tratarse adecuadamente enfermedades como la hipertensión arterial, la diabetes, el colesterol alto y la pérdida considerable de audición o visión. Aunque los pacientes y sus familias necesitan y merecen mejores tratamientos para la enfermedad de Alzheimer, el donanemab, como ocurrió con el lecanemab y el aducanumab, ofrece beneficios mínimos y riesgos considerables para la salud. El Grupo de Investigación en Salud de Public Citizen ha clasificado el donanemab como medicamento de "No Usar".

Notifique todos los efectos adversos relacionados con medicamentos de venta con y sin receta, productos biológicos, dispositivos médicos, y productos combinados, al programa de notificación de seguridad de productos médicos MedWatch de la FDA, visitando www.fda.gov/MedWatch o llamando al 800-FDA-1088.

Referencias

1. Food and Drug Administration. FDA approves treatment for adults with Alzheimer's disease. July 2, 2024. <https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/fda-approves-treatment-adults-alzheimers-disease>. Accessed September 3, 2024.
2. Eli Lilly. Label: donanemab-azbt (KISUNLA). July 2024.

3. Biogen. News release. Biogen to realign resources for Alzheimer's disease franchise. January 31, 2024. <https://investors.biogen.com/news-releases/news-release-details/biogen-realign-resources-alzheimers-disease-franchise>. Accessed September 3, 2024.
4. Eisai. Label: lecanemab-irmb (LEQEMBI). July 2023. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/761269Orig1s001lbl.pdf. Accessed September 3, 2024.
5. Eli Lilly. Label: donanemab-azbt (KISUNLA). July 2024. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/761248s000lbl.pdf. Accessed September 3, 2024.
6. Public Citizen. Testimony before the FDA's Peripheral and Central Nervous System Drugs Advisory Committee regarding donanemab. June 10, 2024. <https://www.citizen.org/wp-content/uploads/2685.pdf>. Accessed September 3, 2024.
7. Centers for Disease Control and Prevention. Alzheimer's disease and related dementias. October 26, 2020. <https://www.cdc.gov/aging/aginginfo/alzheimers.htm>. Accessed September 3, 2024.
8. *STAT News*. The maddening saga of how an Alzheimer's 'cabal' thwarted progress toward a cure for decades. June 25, 2019. <https://www.statnews.com/2019/06/25/alzheimers-cabal-thwarted-progress-toward-cure/>. Accessed September 3, 2024.
9. Walsh S, Merrick R, Richard E, et al. Lecanemab for Alzheimer's disease. *BMJ*. 2022;379(December 19):o3010.
10. Food and Drug Administration. FDA approves treatment for adults with Alzheimer's disease. July 2, 2024. <https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/fda-approves-treatment-adults-alzheimers-disease>. Accessed September 3, 2024.
11. Sims JR, Zimmer JA, Evans CD, et al. Donanemab in early symptomatic Alzheimer disease: The TRAILBLAZER-ALZ 2 randomized clinical trial. *JAMA*. 2023;330(6):512-527.
12. *Ibid*.
13. Food and Drug Administration. FDA briefing document, BLA# 761248, Drug name: donanemab- azbt, Peripheral and Central Nervous System (PCNS) Advisory Committee Meeting. June 10, 2024. <https://www.fda.gov/media/179166/download>. Accessed September 3, 2024.
14. Eli Lilly. Label: donanemab-azbt (KISUNLA). July 2024. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/761248s000lbl.pdf. Accessed September 3, 2024.
15. Matthews KA, Xu W, Gaglioti AH, et al. Racial and ethnic estimates of Alzheimer's disease and related dementias in the United States (2015-2060) in adults aged ≥ 65 years. *Alzheimers Dement*. 2019;15(1):17-24.
16. Eli Lilly. Label: donanemab-azbt (KISUNLA). July 2024. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/761248s000lbl.pdf. Accessed September 3, 2024.
17. *Ibid*.
18. Sims JR, Zimmer JA, Evans CD, et al. Donanemab in early symptomatic Alzheimer disease: the TRAILBLAZER-ALZ 2 randomized clinical trial. *JAMA*. 2023;330(6):512-527.
19. Food and Drug Administration. FDA briefing document, BLA# 761248, Drug name: donanemab- azbt, Peripheral and Central Nervous System (PCNS) Advisory Committee meeting. June 10, 2024. <https://www.fda.gov/media/179166/download>. Accessed September 3, 2024.
20. Food and Drug Administration. FDA briefing document, BLA# 761248, Drug name: donanemab- azbt, Peripheral and Central Nervous System (PCNS) Advisory Committee meeting. June 10, 2024. <https://www.fda.gov/media/179166/download>. Accessed September 3, 2024.
21. Eli Lilly. Label: donanemab-azbt (KISUNLA). July 2024. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/761248s000lbl.pdf. Accessed September 3, 2024.
22. National Institute on Aging. Alzheimer's disease genetics fact sheet.

- Last reviewed March 1, 2023.
<https://www.nia.nih.gov/health/genetics-and-family-history/alzheimers-disease-genetics-fact-sheet>. Accessed September 3, 2024.
23. Eli Lilly. Label: donanemab-azbt (KISUNLA). July 2024. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/761248s000lbl.pdf. Accessed September 3, 2024.
24. Food and Drug Administration. FDA briefing document, BLA# 761248, Drug name: donanemab- azbt, Peripheral and Central Nervous System (PCNS) Advisory Committee Meeting, June 10, 2024. <https://www.fda.gov/media/179166/download>. Accessed September 3, 2024.
25. Thambisetty M. Anti-amyloid drugs and the mystery of treatment-associated brain shrinkage. November 28, 2022. <https://www.statnews.com/2022/11/28/anti-amyloid-drugs-treatment-associated-brain-shrinkage/>. Accessed September 3, 2024.
26. Livingston G, Huntley J, Liu KY, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2024 report of the Lancet standing Commission. *Lancet*. 2024;404(10452):572-62

Quetiapina. Los eventos adversos de la quetiapina en el adulto mayor

(*Os Efeitos Colaterais da Quetiapina no Paciente Idoso*)

Sousa DS, Deuner MC

Revista JRG de Estudos Acadêmicos. V. 7, n. 15, p. e151615, 2024. DOI: 10.55892/jrg.v7i15.1615

<https://revistajrg.com/index.php/jrg/article/view/1615> (acceso libre en portugués)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2025; 28 (1)*

Tags: seguridad quetiapina, eventos adversos quetiapina, interacciones medicamentosas quetiapina, antipsicóticos, factores de riesgo adulto mayor

Resumen

El artículo aborda los eventos adversos de la *quetiapina* en pacientes de edad avanzada, considerando la vulnerabilidad de esta población a las reacciones adversas asociadas al uso de antipsicóticos. Con el objetivo de identificar los principales eventos adversos de la quetiapina y discutir estrategias para mitigarlos, se realizó una revisión bibliográfica descriptiva y cualitativa de publicaciones de los últimos cinco años sobre el tema.

La investigación demostró que la *quetiapina*, aunque es eficaz para tratar los síntomas psicóticos y conductuales de las personas mayores, acarrea importantes eventos adversos, como sedación excesiva, que aumenta el riesgo de caídas y fracturas, aumento de peso, cambios metabólicos e hipotensión ortostática, además de deterioro cognitivo. Otro factor de riesgo identificado fueron las interacciones medicamentosas, especialmente teniendo en cuenta la prevalencia de la polifarmacia entre los ancianos. Se concluyó que el uso de *quetiapina* en este grupo etario requiere un seguimiento estricto y un abordaje terapéutico individualizado para minimizar los riesgos y optimizar la calidad de vida de los pacientes, recomendándose además un cuidadoso ajuste de dosis y evaluación periódica de los parámetros de salud.

Salud de la Mujer y los Niños

Levonorgestrel y ulipristal. Píldoras anticonceptivas de emergencia en Canadá

(*Emergency contraceptive pills in Canada*)

Therapeutics Initiative. Número 150, 29 de julio de 2024

<https://www.ti.ubc.ca/2024/07/29/150-emergency-contraceptives/> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2025; 28 (1)*

Tags: píldoras anticonceptivas de emergencia, efectividad levonorgestrel, efectividad acetato de ulipristal

Resumen

Antecedentes: En Canadá se han autorizado dos píldoras anticonceptivas de emergencia para prevenir el embarazo después de una relación sexual sin protección o una presunta falla anticonceptiva. Ambas píldoras inhiben o retrasan la ovulación. El *levonorgestrel* (PLAN B® y genéricos) se ha utilizado desde principios de los años 70 como anticonceptivo del “día después” y fue aprobado en Canadá en 1999 para su uso dentro de las 72 horas (3 días) posteriores a la relación sexual. El *acetato de ulipristal* (ella®) fue aprobado en Canadá en 2015 para su uso dentro de las 120 horas (5 días). No se sabe con certeza si un fármaco es más eficaz que el otro después de las 72 horas posteriores a la relación sexual o para personas cuyo peso corporal supera los 80 kg o cuyo IMC (índice de masa corporal) supera los 30 kg/m². En Columbia Británica, el *levonorgestrel* genérico es fácil de obtener y gratuito. El *ulipristal* requiere receta médica y cuesta alrededor de US\$40.

Métodos: Realizamos una revisión sistemática para comparar la eficacia y seguridad del levonorgestrel con el ulipristal.

Resultados: Dos ensayos controlados aleatorizados (ECA) compararon el *levonorgestrel* con el *ulipristal* como anticonceptivo de emergencia. Para el uso dentro de las 72 horas (3 días) posteriores a la relación sexual sin protección, no encontramos diferencias significativas en las tasas de embarazo e información de seguridad a corto plazo entre el *levonorgestrel* y el *ulipristal*. Su eficacia comparativa cuando se consumen entre 72 a 120 horas (3 a 5 días) después de la relación sexual sin protección, no está bien establecida, principalmente debido al pequeño tamaño de las muestras. Los datos limitados y no concluyentes de un estudio no aleatorizado sugieren que *ulipristal* tiene una eficacia consistente hasta las 120 horas, mientras que un análisis de cuatro ECAs con *levonorgestrel* sugirió que su eficacia disminuyó solo una vez pasadas las 96 horas posteriores a la relación sexual. Basándose en datos de calidad igualmente baja, ha preocupado que la eficacia tanto del *levonorgestrel* como del *ulipristal* pueda disminuir cuando el

peso corporal es >80 kg o IMC >30 kg/m². Dos revisiones y un ECA reciente cuestionan estos hallazgos.

Conclusiones: Dentro de las 72 horas (3 días) posteriores a la relación sexual sin protección, la eficacia relativa del *levonorgestrel* y el *ulipristal* para prevenir embarazos no

deseados no está establecida de manera concluyente. De 72 a 120 horas (3 a 5 días), la eficacia relativa tampoco está bien establecida. Sigue siendo incierto si el peso corporal >80 kg o el IMC >30 kg/m² reducen, en cualquier momento, la eficacia de las píldoras anticonceptivas de emergencia en dosis estándar.

Exposición al levetiracetam en el útero: se definen mejor los efectos a largo plazo

(Levetiracetam in utero: long-term effects more clearly defined)

Prescrire International 2024; 33 (265): 297-298

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2025; 28 (1)

Tags: uso levetiracetam embarazadas con epilepsia, exposición a largo plazo en el útero al levetiracetam, efectos adversos levetiracetam; trastornos neuropsiquiátricos, ansiedad y trastorno por déficit de atención, hiperactividad

- El *levetiracetam* es un antiepiléptico del cual no se ha reportado ninguna señal de seguridad particular tras la exposición en monoterapia durante el primer trimestre del embarazo. ¿Qué se sabe sobre el riesgo de trastornos del desarrollo neuropsiquiátrico?
- Se realizó un estudio de cohorte usando los registros de servicios médicos de varios países nórdicos, que incluían a aproximadamente 1000 niños expuestos en el útero al *levetiracetam* en monoterapia, a quienes se dio seguimiento durante aproximadamente cinco años. Los niños expuestos en el útero al *levetiracetam* parecieron tener un riesgo aproximadamente dos veces mayor (estadísticamente significativo) de padecer trastornos de ansiedad y trastorno por déficit de atención e hiperactividad que los niños con madres epilépticas que no recibían un tratamiento.
- Otro análisis de los mismos datos, realizado por el mismo equipo, no demostró que hubiera ninguna asociación estadísticamente significativa entre la exposición en el útero al *levetiracetam* y ciertos trastornos del desarrollo neurológico, a saber: trastornos del espectro autista, discapacidades intelectuales y trastornos de movimiento estereotípico.
- En la práctica, a mediados de 2024 se sabía que todos los antiepilépticos presentan riesgos para el feto. Es importante informar a las mujeres y a las parejas sobre los riesgos previsible y las incertidumbres para que puedan participar en la toma de decisiones sobre el tratamiento antes de planear un embarazo, o posponer o abandonar tales planes.

Para tratar a embarazadas epilépticas, la *lamotrigina* es el medicamento con la mejor evaluación: no tiene una acción teratógena conocida y su riesgo de trastornos del desarrollo es menor que el de otros antiepilépticos estudiados [1,2]. Otra opción es el *levetiracetam*, un antiepiléptico autorizado para tratar a adultos y niños mayores de un mes, pero su uso en embarazadas se ha estudiado menos. Los datos disponibles del *levetiracetam* provienen principalmente de cinco estudios de cohorte que incluyeron a aproximadamente 900 embarazadas expuestas al *levetiracetam* en monoterapia durante el primer trimestre del embarazo. Estos estudios no revelaron señales de seguridad particulares [1,3-9]. ¿Qué se sabe sobre el riesgo de trastornos del desarrollo neuropsiquiátrico?

A mediados de 2024, los resúmenes europeos de las características del producto (RCP) y la información para la prescripción disponible en EE UU de los productos que contenían *levetiracetam* no mencionaban un riesgo de trastornos del desarrollo tras la exposición en el útero [3,10]. El Centro de Referencia Francés para Agentes Teratógenos (CRAT) indicó en una actualización de julio de 2022 que “*los datos disponibles no han mostrado consecuencias particulares sobre el desarrollo neurológico en más de 1700 niños expuestos en el útero al levetiracetam, con una media de la edad de 3,5 a 8 años, dependiendo del estudio*” [11].

Para mediados de 2024, se habían publicado nuevos datos sobre las consecuencias a largo plazo de la exposición en el útero al *levetiracetam* [1,12-15]. Los siguientes son los descubrimientos más importantes.

Dos estudios usaron los registros de servicios médicos nórdicos. Los datos provienen de dos estudios de cohorte, que se basaron en registros nórdicos de servicios médicos (de Dinamarca, Finlandia, Islandia, Noruega y Suecia). Evaluaron la asociación entre el uso de antiepilépticos en embarazadas y la incidencia de diferentes trastornos psiquiátricos en sus hijos (nacidos entre 1996 y 2017) durante la niñez y la adolescencia [14,15].

Ansiedad y trastorno por déficit de atención e hiperactividad.

En uno de estos estudios, se comparó a 16.458 niños expuestos en el útero a al menos un antiepiléptico (no se especificó el período del embarazo) con 22.203 niños nacidos de madres epilépticas que no habían recibido ese tratamiento. Aproximadamente 1000 niños fueron expuestos al *levetiracetam* en el útero en monoterapia, y se les dio seguimiento durante un período limitado (4,4 años en promedio) [14].

Después de ajustar por varios factores de confusión maternos (en particular, nivel educativo, cualquier trastorno psiquiátrico y uso de antidepresivos), hubo un aumento estadísticamente significativo del riesgo de padecer trastornos de ansiedad en los niños expuestos al *levetiracetam* en el útero: cociente de riesgos ajustado (aHR) 2,2; intervalo de confianza del 95% [IC95] 1,3-3,7. Se descubrió un aumento similar del riesgo de trastorno por déficit de atención e hiperactividad (aHR 1,8; estadísticamente significativo) [14].

¿Otros trastornos del desarrollo? El mismo equipo ya había realizado otro estudio de cohorte, basándose en los mismos registros de servicios médicos y cubriendo el mismo período

[15]. Este estudio evaluó la asociación entre la exposición a antiepilépticos en el útero y la incidencia de trastornos del desarrollo neurológico durante la niñez comparando a los niños expuestos con los no expuestos; se les dio seguimiento hasta una mediana de la edad de 8 años. Los principales trastornos estudiados fueron trastornos del espectro autista, discapacidades intelectuales y trastornos de movimiento estereotípico. Los niños tenían de 6,1 a 7,9 años cuando fueron diagnosticados.

Aparentemente, la exposición al *levetiracetam* no se asoció a un aumento del riesgo de padecer los trastornos del desarrollo neurológico estudiados.

Sin embargo, la combinación de *levetiracetam* + *carbamazepina* se asoció a un riesgo mayor de padecer trastornos del desarrollo (aHR 3,5; IC95 1,5-8,2), algo similar a lo que se observó con el *ácido valproico* en monoterapia [15].

En la práctica, la exposición al *levetiracetam* en el útero conlleva un riesgo a largo plazo de padecer ciertos trastornos neuropsiquiátricos: aumenta aproximadamente dos veces el riesgo de padecer trastornos de ansiedad y trastorno por déficit de atención e hiperactividad. No existe certeza en cuanto a otros trastornos del desarrollo. A mediados de 2024, no se conocían antiepilépticos que no tuvieran riesgos para el feto. Es importante informar a las mujeres y a las parejas sobre los riesgos conocidos o previsibles, para que puedan participar en la toma de decisiones sobre el tratamiento antes de planear un embarazo, o posponer o abandonar tales planes.

Búsqueda bibliográfica y metodología

1. Prescrire Editorial Staff “Antiepileptics and pregnancy: potential long-term effects in children” *Prescrire Int* 2020; **29** (211): 13-20.

2. ANSM “Antiépileptiques au cours de la grossesse. État actuel des connaissances sur le risque de malformations et de troubles neurodéveloppementaux” November 2023: 73 pages.
3. European Commission “SmPC-Keppra” 6 February 2024.
4. Prescrire Editorial Staff “Keppra® oral solutions of levetiracetam: cases of overdose” *Prescrire Int* 2017; **26** (178): 19.
5. “Levetiracetam”. In: “Reprotox” reprotox.org accessed 18 April 2024: 4 pages.
6. “Levetiracetam”. In: “Teris Teratogen Information System” depts.washington.edu/terisdb accessed 18 April 2024: 2 pages.
7. “Levetiracetam”. In: “Shepard’s Catalog of Teratogenic Agents” depts.washington.edu/terisdb accessed 18 April 2024: 2 pages.
8. “Levetiracetam”. In: Briggs GG et al. “Drugs in Pregnancy and Lactation: A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk” Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia. OvidSP platform accessed 18 April 2024: 6 pages.
9. Hoeltzenbein M et al. “Antiepileptic treatment with levetiracetam during the first trimester and pregnancy outcome: An observational study” *Epilepsia* 2023; online: 11 pages + Supporting information: 19 pages.
10. US FDA “Full prescribing information-Keppra” March 2024.
11. Centre de Référence sur les Agents Tératogènes “Lévétiracétam – Grossesse” (updated 25 July 2022) lecrat.fr: 2 pages.
12. Thomas SV et al. “Differential impact of antenatal exposure to antiseizure medications on motor and mental development in infants of women with epilepsy” *Epileptic Disord* 2022; **24** (3): 531-540.
13. Huber-Mollema Y et al. “Neurocognition after prenatal levetiracetam, lamotrigine, carbamazepine or valproate exposure” *J Neurol* 2020; **267** (6): 1724-1736.
14. Dreier WJ et al. “Prenatal exposure to antiseizure medication and incidence of childhood- and adolescence-onset psychiatric disorders” *JAMA Neurol* 2023; **80** (6): 568-577 + supplementary appendix: 13 pages.
15. Bjørk MH et al. “Association of prenatal exposure to antiseizure medication with risk of autism and intellectual disability” *JAMA Neurol* 2022; **79** (7): 672-681 + supplementary appendix: 28 pages + correction: 1 page.

Ondansetrón. Exposición a ondansetrón en el primer trimestre de gestación y riesgo de malformaciones congénitas: revisión sistemática y metaanálisis

Camacho-Montaña A, Alfonso-Ayala D, Arreaza-Graterol M, Molina-Giraldo S, Buitrago-Leal M
Ginecología y Obstetricia México. 2024; 92 (2): 69-84. DOI: 10.24245/gom.v92i2.9208
<https://www.scielo.org.mx/pdf/gom/v92n2/0300-9041-gom-92-02-69.pdf>

Tags: riesgo de malformaciones orofaciales, cardiopatías congénitas, defectos del septo interventricular, de labio o paladar hendidos por exposición al ondansetrón en el primer trimestre del embarazo

Resumen

Objetivo: Determinar si la exposición al *ondansetrón* en el primer trimestre del embarazo se asocia, en general, con mayor riesgo de malformaciones orofaciales, cardiopatías congénitas, defectos del septo interventricular, de labio o paladar hendidos.

Metodología: Revisión sistemática y metaanálisis de estudios aleatorizados, cohortes y casos y controles publicados en las bases de datos de PubMed, EMBASE y LILACS.

Resultados: Se incluyeron 15 estudios: 11 de cohorte y 4 de casos y controles, con 245,679 mujeres expuestas al *ondansetrón*

en el primer trimestre del embarazo. No se encontró una asociación estadísticamente significativa con malformaciones congénitas en general (RM 1.1; IC95%: 0.99-1.22; I2: 72%), con cardiopatías congénitas (RM 1.05; IC95%: 0.95-1.19; I2: 78%) y con comunicación interventricular (RM 1.2; IC95%: 0.97- 1.45; I2: 85%). Se encontró un pequeño aumento en el riesgo de defectos orofaciales en general (RM 1.17; IC95%: 1.04-1.32; I2:0%), no se encontró un riesgo mayor de defecto de labio (RM 1.01; IC95%: 0.84-1.21; I2%: 0%) ni de paladar hendido (RM 1.16; IC95%: 0.9-1.5; I2: 31%).

Conclusión: Los resultados muestran que el tratamiento con *ondansetrón* en el primer trimestre del embarazo no se asocia con un aumento de malformaciones congénitas en general, ni con un incremento de cardiopatías, labio o paladar hendido, pero sí con incremento leve del riesgo de malformaciones orofaciales.

Omalizumab. Uso de omalizumab para el asma infantil tras la ampliación de las indicaciones de la FDA
(*Use of Omalizumab for Pediatric Asthma After US Food and Drug Administration Expanded Indications*)

Deshmukh AD, Kesselheim AS, Tsacogianis T, Rome BN

Pharmacoepidemiology Drug Safety. 2024 Oct;33(10):e70009. DOI: 10.1002/pds.70009

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39397140/> (Acceso libre en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2025; 28 (1)*

Tags: FDA, asma, medicamento biológico, prescripciones fuera de etiqueta, indicación pediátrica omalizumab.

Objetivo: La investigación y la aprobación regulatoria de los usos pediátricos de medicamentos de venta con receta a menudo se demoran años después de ser aprobados para tratar a los adultos, tiempo durante el cual puede haber un uso pediátrico un uso sustancial de medicamentos fuera de indicación. Se evaluó si las acciones reguladoras de la FDA afectaban al uso pediátrico de *omalizumab*, un medicamento biológico utilizado para tratar el asma.

Métodos: En este estudio transversal seriado, identificamos cohortes trimestrales de niños (0-18 años) con asma moderada a grave en dos grandes bases de datos nacionales de facturas de aquellos con seguro comercial y *Medicaid* desde 2003 hasta 2019. Utilizando un análisis de series temporales interrumpidas, ajustamos modelos de regresión lineal segmentada para identificar cambios en la incidencia del uso de *omalizumab* en niños de 6-11 años en comparación con niños de 12-18 años después de dos puntos temporales: (1) 2009Q3 cuando un comité asesor de la FDA votó en contra de su uso en niños de 6-11 años y (2) 2016Q2

cuando la FDA amplió el etiquetado de *omalizumab* para incluir a niños de 6-11 años.

Resultados: Identificamos 9.298 nuevos usuarios pediátricos de *omalizumab* (84% *Medicaid*). Entre los niños de 6-11 años, la incidencia de uso de *omalizumab* no cambió después de la revisión inicial de la evidencia de la FDA en 2009 y aumentó después de la aprobación de la FDA Q2 de 2016 para este grupo de edad, tanto entre los cubiertos por *Medicaid* (58 por 100.000 niños con asma, intervalo de confianza [IC] del 95% 27-89, $p < 0,001$) como entre los que contaban con seguro comercial (57 por 100.000, IC del 95% 21-94, $p = 0,003$) en comparación con los niños de 12-18 años.

Conclusiones: El uso de *omalizumab* entre niños asmáticos de 6 a 11 años se mantuvo estable después de que se conocieran las preocupaciones del comité asesor de la FDA en 2009 y aumentó después de que la FDA ampliara la indicación para incluir a esta población en 2016. Incentivos de mercado adicionales pueden ayudar a garantizar la generación oportuna de evidencia y la aprobación regulatoria de medicamentos para niños.

Raloxifeno y teriparatida para prevenir las fracturas por osteoporosis en mujeres posmenopáusicas

(*Raloxifene and teriparatide in the prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women*)

Prescrire International 2024; 33 (265): 296

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2025; 28 (1)*

Tags: evidencia efectividad y seguridad de la combinación de raloxifeno y teriparatida

Para las mujeres posmenopáusicas con osteoporosis comprobada que ya han sufrido una fractura tras un traumatismo leve, el medicamento de referencia para prevenir las fracturas frecuentes es un bisfosfonato por vía oral, como *ácido alendrónico* o *ácido risedrónico* [1].

Este es un fragmento de un artículo publicado en nuestra edición en francés, en el que revisamos los principales datos de las evaluaciones disponibles a mediados de 2024 sobre el uso de *raloxifeno* y *teriparatida* para este problema, así como sus efectos adversos conocidos y los previsibles.

Dos revisiones sistemáticas publicadas en 2023 identificaron ensayos clínicos aleatorizados que evaluaron la eficacia de estos medicamentos para prevenir las fracturas en estos casos [2,3]. Nuestra búsqueda bibliográfica no identificó resultados de ensayos clínicos publicados después de estas dos revisiones.

Se identificaron tres ensayos clínicos aleatorizados de *raloxifeno* versus placebo que tuvieron resultados discordantes: dos descubrieron una reducción de las fracturas vertebrales sintomáticas, pero el tercero no (a).

Dos ensayos clínicos aleatorizados de *teriparatida* en las dosis recomendadas en el permiso de comercialización versus un placebo también presentaron resultados discordantes: un ensayo clínico mostró una reducción estadísticamente significativa de las fracturas no vertebrales, pero el segundo no. En dos ensayos clínicos con dosis más bajas del medicamento, hubo una reducción de las fracturas vertebrales sintomáticas, pero no de otros tipos de fracturas.

El *raloxifeno* se toma por vía oral. Su principal efecto adverso es el tromboembolismo venoso. La *teriparatida* se administra mediante inyecciones subcutáneas diarias. Puede provocar anafilaxia, hipotensión e hipercalcemia. El uso de nefrotóxicos aumenta el riesgo de sobredosis de *teriparatida*. En resumen, a mediados de 2024, solo se había ejecutado un pequeño número de ensayos clínicos aleatorizados del *raloxifeno* o la *teriparatida* para prevenir las fracturas frecuentes en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis, y presentaron resultados discordantes. En la práctica, es beneficioso recordar a las pacientes y a sus cuidadores que la primera estrategia para prevenir las fracturas es implementar medidas para prevenir las caídas.

a- La expresión "fracturas vertebrales sintomáticas" se usa aquí para distinguirlas de las fracturas detectadas radiológicamente

pero que no causan síntomas. La definición de fractura vertebral sintomática varía según el ensayo clínico.

Referencias

1. Prescrire Rédaction “Ostéodensitométrie chez les femmes ménopausées en bonne santé. Utile pour éviter des traitements inutiles” *Rev Prescrire* 2007; 27 (285): 516-521.

2. Ayers C et al. “Effectiveness and safety of treatments to prevent fractures in people with low bone mass or primary osteoporosis. A living systematic review and network meta-analysis for the American College of Physicians” *Ann Intern Med* 2023; 176 (2): 182-195.
3. Händel MN et al. “Fracture risk reduction and safety by osteoporosis treatment compared with placebo or active comparator in postmenopausal women: systematic review, network meta-analysis, and meta-regression analysis of randomised clinical trials” *BMJ* 2023; 381: e068033.

Salud Mental

DSM: sigue plagado de conflictos de interés (*DSM: still riddled with conflicts of interest*)

Prescrire International 2024; 33 (263): 227

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2025; 28 (1)

Tags: clasificación enfermedades psiquiátricas, integridad de la ciencia, prescripción adecuada de medicamentos

Desde 1952, la Asociación Americana de Psicología (APA, por sus siglas en inglés) ha producido varias versiones consecutivas del Manual diagnóstico y estadístico de trastornos mentales (DSM, por su nombre en inglés). Su objetivo es postular una definición para cada trastorno psiquiátrico [1].

Al principio, el DSM se creó como un manual para clasificar objetivamente los síntomas psiquiátricos y, posteriormente, se empezó a considerar una obra de referencia en la psiquiatría [1]. Sin embargo, se han criticado varios aspectos de su desarrollo, a saber: la creación o eliminación arbitraria de ciertos trastornos mentales; el aumento de características que se representan como trastornos mentales (180 en la segunda versión [DSM-II] publicada en 1968, versus 350 en la cuarta versión [DSM-IV] publicada en 1994); y la presión de la industria farmacéutica en su desarrollo y su diseminación, que alienta el uso excesivo de medicamentos en el ámbito de la salud mental [2-6].

En 2006, ya se había demostrado que los miembros de la APA que fueron responsables del desarrollo del DSM-IV tenían conflictos de interés, sobre todo en las áreas de diagnóstico para las que se proponían tratamientos farmacéuticos [2]. Un equipo de académicos de EE UU investigó los conflictos de interés de quienes contribuyeron a la quinta versión (DSM-5-TR, publicada en 2022) [6].

Los autores usaron la base de datos Open Payments de EE UU para identificar cualquier conflicto de interés entre los médicos que eran miembros de los paneles o el grupo de tareas del DSM de la APA. Aproximadamente un 60% de estos 92 miembros tuvieron algún vínculo financiero con al menos una farmacéutica durante los tres años previos al desarrollo del DSM-5-TR, a saber: 53 de los 86 miembros del panel y 2 de los 6 que participaban en el grupo de trabajo a cargo de la toma de decisiones [6]. Los resultados casi no habían cambiado desde el desarrollo del DSM-5, publicado en 2013, además de una disminución de la proporción de los miembros de los grupos de

trabajo que tenían vínculos financieros con la industria, que fue de dos tercios a un tercio [2,6]. En conjunto, entre 2016 y 2019 —antes de empezar a trabajar en el DSM—, los 92 médicos habían recibido beneficios que ascendían a los \$14 millones de dólares [6]. Al igual que en los estudios anteriores, hubo muchos más conflictos de interés en las áreas de diagnóstico en que las farmacéuticas ofrecen medicamentos. Un tercio de los vínculos financieros identificados implicaban pagos por conferencias o situaciones en las que el papel del médico era ser un “líder de opinión” [6].

Los autores resaltaron que tales conflictos de interés afectaban la integridad del proceso de desarrollo de esta referencia global y que podían dañar el cuidado de la salud mental [2,6]. Sobre todo, estos conflictos podrían ampliar la medicalización de la sociedad y la intervención farmacéutica al aumentar el número de problemas psicológicos incluidos en el DSM y rebajar el umbral de diagnóstico [6]. Los autores citaron el ejemplo del criterio de diagnóstico del trastorno por déficit de atención con hiperactividad en el DSM-5, que desencadenó un fenómeno de sobrediagnósticos que está bien documentado [4,6].

En vista de la evidencia de que la industria influye permanentemente en el desarrollo del DSM, los profesionales de la salud que recurren a este manual hacen bien en consultarlo con precaución y escepticismo.

Referencias

1. Demazeux S “Qu’est-ce que le DSM? Genèse et transformations de la bible américaine de la psychiatrie” Ithaque, Paris 2013: 256 pages. Presented in *Rev Prescrire* 2014; 34 (364): 150.
2. Cosgrove L “Financial conflicts of interest in the DSM – a persistent problem” *BMJ* 2024; 384: q36, 2 pages.
3. Lane C “Shyness, how normal behavior became a sickness” Yale University Press, New Haven 2007: 272 pages.
4. Prescrire Editorial Staff “DSM-V: madness!” *Prescrire Int* 2011; 20 (112): 24.
5. Prescrire Editorial Staff “DSM-5: riddled with conflicts of interest” *Prescrire Int* 2015; 24 (156): 4.
6. Davis LC et al. “Undisclosed financial conflicts of interest in DSM-5-TR: cross-sectional analysis” *BMJ* 2024; 384: e076902, 7 pages.

Revisión sistemática de los resultados previstos y no previstos tras las advertencias de la FDA sobre los antidepresivos pediátricos

(*Intended And Unintended Outcomes After FDA Pediatric Antidepressant Warnings: A Systematic Review*)

Soumerai SB, Koppel R, Naci H, Madden JM, Fry A, Halbisen A, Angeles J, Koppel J, Rubin R, y Lu CY

Health Affairs 43, No. 10 (2024): 1360–1369. DOI: 10.1377/ hlthaff.2023.00263 (Acceso libre en inglés)

<https://www.healthaffairs.org/doi/full/10.1377/hlthaff.2023.00263>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2025; 28 (1)

Tags: efectos adversos antidepresivos; advertencia FDA intención suicida, pensamientos y conductas suicidas por uso de antidepresivos en menores de edad, niños, adolescentes

Resumen:

La FDA empezó a advertir en 2003 que, entre los jóvenes, los antidepresivos pueden estar asociados con pensamientos y conductas suicidas. La FDA emitió una advertencia en 2003 y una advertencia de recuadro negro en 2005 que se centraron en los niños y adolescentes menores de dieciocho años. La FDA amplió la advertencia de recuadro negro en 2007 para incluir a los adultos jóvenes. Ambas advertencias tenían como objetivo aumentar el seguimiento médico de los pensamientos y conductas suicidas. Nuestra revisión sistemática identificó 34 estudios de depresión y resultados relacionados con el suicidio después de estas advertencias; once de estos estudios cumplieron con los criterios de diseño de investigación establecidos para reducir los sesgos.

Los once estudios analizaron el seguimiento de los pensamientos y conductas suicidas, las visitas al médico por depresión, los diagnósticos de depresión, las visitas de psicoterapia, el tratamiento y el uso de antidepresivos y las intoxicaciones por fármacos psicotrópicos (un indicador de los intentos de suicidio) y las muertes por suicidio. También evaluamos la posible repercusión en los adultos, que no eran destinatarios de las advertencias. El único estudio que midió la intención del médico de dar seguimiento a los pensamientos y conductas suicidas no encontró evidencia de aumento.

Varios estudios han descubierto reducciones significativas no deseadas en la atención de la salud mental después de las advertencias. Después de estas reducciones, hubo marcados aumentos en las intoxicaciones por fármacos psicotrópicos y muertes por suicidio. Estos hallazgos respaldan la necesidad de reevaluar los riesgos y beneficios de las advertencias de recuadro negro que emite la FDA sobre los antidepresivos.

Incidencia y factores de riesgo de los síntomas de abstinencia a antidepresivos: un metaanálisis y una revisión sistemática

(*Incidence and risk factors of antidepressant withdrawal symptoms: a meta-analysis and systematic review*)

Zhang MM, Tan X, Zheng YB. *et al.*

Molecular Psychiatry (2024) Octubre 11. DOI: [10.1038/s41380-024-02782-4](https://doi.org/10.1038/s41380-024-02782-4)

<https://www.nature.com/articles/s41380-024-02782-4>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2025; 28 (1)

Tags: síndrome de abstinencia antidepresivos, dosis – respuesta antidepresivos

Resumen

Los antidepresivos se encuentran entre los fármacos psicotrópicos más recetados en todo el mundo. Se han notificado síntomas de abstinencia inducidos por la interrupción del tratamiento con casi todos los antidepresivos. Se desconoce la incidencia del síndrome de abstinencia a los antidepresivos (SAA) y de otras características relacionadas.

Método: Se realizaron búsquedas en las bases de datos PubMed, Embase, PsycINFO, MEDLINE, CINAHL y el Registro Cochrane Central de Ensayos Clínicos Controlados desde su inicio hasta el 31 de diciembre de 2023. Se incluyeron ensayos aleatorizados de doble ciego, estudios longitudinales o transversales que informaron la incidencia y otras características de los síntomas de abstinencia de antidepresivos. La incidencia agrupada del SAA se calculó mediante un modelo de efectos aleatorios.

Resultados: Se incluyeron 35 estudios, de los cuales dos solo proporcionaron la incidencia de síntomas de abstinencia específicos y cuatro estudios solo describieron otras características. La incidencia agrupada del SAA cuando se incluyeron todos los estudios disponibles fue del 42,9%, de 11 ECA fue del 44,4%, en estudios con una duración del tratamiento de predominantemente de 8-12 semanas, y los síntomas suelen

aparecer dentro de las dos semanas, y generalmente se midieron durante <4 semanas.

La incidencia de SAA entre los que recibieron tratamiento con los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina-norepinefrina fue la más baja (29,7%), seguida de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (45,6%) y de los antidepresivos tricíclicos (59,7%), sin diferencias significativas ($p = 0,221$). La duración del tratamiento mostró que la incidencia del SAA respondía a la dosis acumulada (6-12 semanas: 35,1%, 12-24 semanas: 42,7%, >24 semanas: 51,4%). La vida media no mostró una relación dosis-dependiente tan simple. La estimación agrupada fue sólida, independientemente de si los síntomas de abstinencia se midieron en ECA o en estudios observacionales (incluidos estudios de encuestas presenciales y en línea). La reducción de la dosis redujo la incidencia de SAA en comparación con la interrupción abrupta (34,5% frente a 42,5%), sin una diferencia significativa ($p = 0,484$). Los factores de riesgo para los síntomas de abstinencia incluyeron ser mujer, ser joven, experimentar efectos adversos al principio del tratamiento, tomar dosis más altas o durante un tiempo más prolongado, interrupción abrupta de los medicamentos y aquellos con un aclaramiento menor de los medicamentos o con variación del gen del receptor de serotonina 1A.

Conclusión: Los hallazgos sugieren que la incidencia del SAA es común y que algunas características clínicas y factores de

riesgo pueden ayudar a los médicos a identificar quién tiene un mayor riesgo de experimentar SAA. En el futuro, se requieren

estudios de interrupción en usuarios de antidepresivos a largo plazo con largos períodos de seguimiento.

Oncología

ponaconazol. Un antifúngico puede mermar el efecto de la quimioterapia

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2025; 28 (1)

Tags: Noxafil, infecciones micóticas, posaconazol y cáncer

El posaconazol (cuyo nombre comercial es Noxafil), se utiliza para combatir las infecciones fúngicas en pacientes oncológicos, pero su vida media es más larga en pacientes con obesidad, lo que significa que la sustancia activa que circula en el cuerpo tarda más en reducirse a la mitad, es decir puede permanecer el doble de tiempo en el cuerpo, y como interactúa con la quimioterapia podría reducir la efectividad de esta última, informa Ed Silverman [1].

Según se lee en el artículo de Statnews [1], cuando se trata a un paciente con posaconazol, se requiere un periodo de reposo farmacológico antes de iniciar la quimioterapia, porque el posaconazol interfiere con la absorción y el metabolismo de los agentes quimioterapéuticos. Ese período de reposo farmacológico debe más largo para las personas obesas, pero las etiquetas del producto no dicen nada al respecto.

Como esta información no aparece en el etiquetado/ficha técnica del producto original de la empresa Merck (Noxafil), tampoco figura en las etiquetas de sus versiones genéricas. Es importante recordar que las empresas de genéricos no pueden crear sus propias etiquetas o fichas técnicas, sino que tienen que reproducir las del producto original.

El posaconazol recibió la autorización de comercialización en 2006, su vida media se determinó en pacientes sin obesidad y nunca se probó en pacientes obesos. Como la vida media del posaconazol es más prolongada en pacientes obesos, hay que esperar más tiempo antes de empezar a administrar agentes quimioterapéuticos. Por otra parte, podría ser necesario aumentar la dosis de quimioterapia.

El artículo de Silverman destaca las dificultades para actualizar el etiquetado de los medicamentos, así como la falta de estudios clínicos en personas obesas [1].

Fatima Cody Stanford, profesora adjunta de medicina en el Hospital General de Massachusetts y la Facultad de Medicina de Harvard, que se especializa en analizar los problemas de la obesidad, y otros médicos encuestaron a 100 oncólogos y encontraron que menos de la mitad (46%) sabían que el posaconazol puede durar el doble de tiempo en pacientes con obesidad. Una gran mayoría de los médicos, el 87%, indicó que habrían esperado ver esta información en la etiqueta del producto. Todos los oncólogos indicaron que utilizarían esta información en el futuro.

Según Statnews, una portavoz de Merck envió una declaración en la que afirmaba que las interacciones farmacológicas asociadas con el posaconazol “están bien descritas en el

prospecto del medicamento, nuestros equipos de seguridad revisan continuamente los nuevos datos sobre la seguridad del producto. Además, el prospecto del posaconazol incluye información relevante sobre las concentraciones del fármaco en personas obesas”.

También sostuvo que los estudios publicados que muestran una mayor vida media del fármaco muestran que sus vidas medias “están por debajo de los niveles que podrían dar lugar a interacciones farmacológicas clínicamente significativas. Esta conclusión se basa en datos que se han presentado a la FDA y a otras autoridades reguladoras, y que han sido revisados por ellas. En ausencia de hallazgos clínicamente relevantes, no sería apropiado incluir información sobre la vida media más larga del posaconazol en las personas obesas en la información de prescripción del posaconazol”.

Pero un investigador replicó que Merck está eludiendo el tema, a pesar de las solicitudes de actualizar el prospecto. “...Merck nunca ha realizado un estudio sobre la farmacocinética del posaconazol en personas con obesidad. Si lo han hecho, no podemos encontrar ningún registro o informe al respecto. No se menciona la obesidad en la etiqueta del producto de posaconazol como un factor que se deba tener en cuenta. Merck le remitió a usted —y a nosotros— a sus estudios de población, en los que se incluyeron algunos pacientes (muy pocos, como descubrimos) con alto peso corporal”.

El medicamento no ha sido un gran éxito de ventas para Merck. En 2021 generó US\$60 millones en ventas en EE UU, que cayeron a US\$11 millones el año pasado, cuando las primeras versiones genéricas llegaron al mercado.

El verano pasado, varios grupos de pacientes se reunieron con ejecutivos de Merck con la esperanza de persuadirlos para que cambiaran el etiquetado, pero se fueron frustrados, según Ted Kyle, ex ejecutivo y consultor de GSK, que dirige ConscienHealth, una organización de defensa de los pacientes que se centra en cuestiones relacionadas con la obesidad. “Merck parecía no tomar en serio nuestras preocupaciones porque persistieron en intentar cambiar el tema”, dijo a Statnews. “Queremos que revelen la prolongación de la vida media del posaconazol en personas con obesidad en su etiquetado. Siguen tratando de cambiar el tema a una conversación sobre interacciones farmacológicas”.

Frustrados por el estancamiento, los grupos de defensa también se han acercado a la FDA con la esperanza de convencer a la agencia de que insista en que Merck cambie el etiquetado. El mes pasado, los mismos grupos se reunieron con casi 20 funcionarios de la agencia que dieron la impresión de que se tomaban sus

preocupaciones "en serio", pidieron datos y "prometieron hacer un seguimiento", según Kyle.

La FDA tiene autoridad para exigir ciertos cambios relacionados con la seguridad, según la guía que emitió la agencia en 2013. De hecho, la agencia ha ejercido esta autoridad más de 60 veces (con notificaciones que datan de 2008). Hace tres años, por ejemplo, la agencia exigió a Eli Lilly que actualizara la etiqueta del antidepresivo Prozac. Y en 2018, la FDA notificó a Sanofi que cambiara la etiqueta de su anticoagulante Plavix.

Una portavoz de la FDA escribió que "la FDA entiende la necesidad de estudiar a las personas con obesidad en ensayos

clínicos y de proporcionar información adecuada para la población en las etiquetas de los productos". Y señaló el taller de noviembre de 2022 para demostrar los "esfuerzos en curso" para abordar el problema.

Fuente Original

1. Ed Silverman. A drug may cause problems with chemotherapies in cancer patients with obesity. Many doctors are in the dark. The case of a Merck therapy points to regulatory stalemates over product labeling. Statnews, Oct. 28, 2024
<https://www.statnews.com/pharmalot/2024/10/28/merck-posaconazole-cancer-antifungal-patients-obesity-label/>

¿Influye el valor real de las opciones en las recomendaciones de tratamiento de los oncólogos?

Encuesta a oncólogos estadounidenses

(Does Real Option Value Influence Oncologists' Treatment Recommendations? A Survey of US Oncologists)

Li M, Elsis Z, Wong W, Kowal S, Veenstra DL, Garrison LP.

Value Health. Diciembre de 2024;27(12):1671-8. DOI: 10.1016/j.jval.2024.07.021

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1098301524028043>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2025; 28 (1)

Tags: innovación tratamiento cáncer, encuesta médicos oncólogos y hematológicos, valor terapéutico prescripción oncológicos

Resumen

Objetivo: Cuando el tratamiento oncológico alarga la supervivencia, aunque sea de forma modesta, mejoran las posibilidades de que el paciente acceda a futuras innovaciones, creando así un valor de opción real. No hay evidencia empírica sobre el impacto de las posibles futuras innovaciones en las recomendaciones de tratamiento de los oncólogos.

Métodos: Realizamos una encuesta nacional en línea a médicos oncólogos y hematológicos en ejercicio. Presentamos un paciente hipotético con cáncer metastásico con una supervivencia media de seis meses en cuatro escenarios de toma de decisiones de tratamiento con diferente eficacia esperada y tiempo hasta la llegada de futuras innovaciones. Evaluamos la probabilidad de discutir futuras innovaciones con sus pacientes y la probabilidad de que las futuras innovaciones influyeran en su recomendación de tratamiento actual, así como los factores asociados con estos dos resultados utilizando regresiones logísticas multivariadas.

Resultados: Un total de 201 oncólogos completaron la encuesta. Cuando se esperaba que las futuras innovaciones mejoraran la supervivencia en seis meses y estuvieran disponibles en seis meses, el 76% de los oncólogos tenían probabilidades o eran muy propensos a hablar de las innovaciones con sus pacientes, y el 68% informó que influiría en sus recomendaciones de tratamiento en el momento presente. Un aumento de un mes en la mejora de supervivencia esperada gracias a la innovación futura se asoció con una probabilidad 1,17 mayor (IC del 95%: 1,1-1,25) de informar que era probable o muy probable que hablaran de las futuras innovaciones con sus pacientes, mientras que un aumento de un mes en el tiempo esperado de llegada de esa innovación se asoció con una probabilidad 0,91 menor (IC del 95%: 0,88-0,94).

Conclusiones: Dado que las posibles innovaciones futuras parecen influir en las recomendaciones de tratamiento de los oncólogos, la evidencia para fundamentar las guías clínicas y las evaluaciones de valor debería considerar los datos sobre los impactos reales del valor de las opciones para respaldar la toma de decisiones de tratamiento informadas.

El panorama de los inhibidores de puntos de control inmunitario en oncología

The landscape of checkpoint inhibitors in oncology

Haslam AA, Kimb MS, Elbaz J, Prasad V

European Journal of Cancer, 2024;209, 114240.1

[https://www.ejancer.com/article/S0959-8049\(24\)00896-7/fulltext](https://www.ejancer.com/article/S0959-8049(24)00896-7/fulltext) (De libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2025; 28 (1)

Tags: terapias con inhibidores de puntos de control inmunitario, supervivencia global y supervivencia libre de progresión de inhibidores de puntos de control inmunitario.

• El 54% de las aprobaciones de terapias con inhibidores de puntos de control inmunitario (ICI) informaron diferencias en la supervivencia global, con una mediana de tres meses.

• En el 30% de los ensayos aportaron una diferencia en la supervivencia global de < 1 mes, y en el 5% una diferencia de 10 meses o más.

• El 62% de las aprobaciones de ICI informaron diferencias en la supervivencia libre de progresión, con una mediana de 0,9 meses.

- El 19% de los estudios permitieron el cruce (mediana del 19%), lo que se correlacionó con las diferencias en la supervivencia global.

Resumen

Antecedentes: Las terapias con inhibidores de puntos de control inmunitario (ICI del inglés *Immune checkpoint inhibitor*) se han convertido en opciones de tratamiento cada vez más populares para los pacientes con cáncer, incluso para los pacientes sin metástasis. Se ha informado la supervivencia y la respuesta a los ICI para diferentes tipos de tumores, pero se sabe poco sobre sus resultados en conjunto. Quisimos proporcionar una descripción general del aporte de los fármacos ICI probados en ensayos pivotaes a la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de progresión (SLP).

Métodos: En un análisis transversal de las aprobaciones de fármacos ICI oncológicos por parte de la FDA de EE UU (2011-2023), identificamos los ensayos que respaldaron el registro de ICI. Caracterizamos estos ensayos en cuanto a las diferencias en la mediana de SG y SLP entre los pacientes de los grupos de intervención y control que participaron en los ensayos que se utilizaron para apoyar el registro de los ICI; el porcentaje de

pacientes que estaban en el grupo control, pero recibieron tratamiento cruzado con ICI; y si hay una correlación entre el porcentaje de pacientes que se cruzaron para recibir tratamiento con ICI y las diferencias en la SG o la SLP.

Resultados: Cincuenta y seis (54,4 %) aprobaciones se basaron en ensayos que informaban la mediana de SG para los grupos de intervención y control (la diferencia mediana fue de 2,8 meses; rango intercuartílico (RIC): 2,2 a 5,0 meses). Sesenta y cinco (63,1 %) aprobaciones contaban con ensayos que informaban datos de SLP para ambos grupos (mediana de 0,9 meses; RIC: -0,2 a 3,0 meses). La terapia posterior con ICI fue frecuente (mediana = 18,9 %) y se correlacionó significativamente con una mayor diferencia en la mediana de supervivencia global en todos los estudios que informaron las diferencias ($R^2 = 0,15$; $p = 0,001$).

Conclusión: Los ICI se utilizan cada vez más en el tratamiento del cáncer, pero la mediana de la mejora en la supervivencia global es modesta y muchos ICI no han sido probados para determinar su beneficio en la supervivencia global. La supervivencia global es el resultado más significativo para los pacientes y la regulación de los medicamentos debería exigir una mejor evaluación y notificación de estos datos.

Opciones terapéuticas en pacientes con leucemia mieloide crónica Ph-positiva en México en la era de los inhibidores de la tirosina quinasa: ¿trasplante de células madre o inhibidores de la tirosina quinasa? Quince años después

(Therapeutic Choices in Patients with Ph-Positive Chronic Myelogenous Leukemia In Mexico in the Era of Tyrosine Kinase Inhibitors: Stem Cell Transplantation or Tyrosine Kinase Inhibitors? Fifteen Years Later)

Robles-Nasta M, Sánchez-Bonilla D, Gallardo-Pérez MM, Hernández-Flores EJ, et al.

Revista Investigación Clínica. 2024;76(2):91-6. DOI: 10.24875/RIC.23000274

<https://www.scielo.org.mx/pdf/ric/v76n2/0034-8376-ric-76-2-91.pdf>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2025; 28 (1)

Tags: tratamiento primera línea leucemia mieloide crónica, inhibidores de la tirosin quinasa vs trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas

Resumen

Antecedentes: La leucemia mieloide crónica es una proliferación neoplásica de la serie granulocítica. En México, la leucemia mieloide crónica representa aproximadamente el 10% de todas las leucemias. En los países de altos ingresos, como tratamiento de primera línea se considera prescribir inhibidores de la tirosina quinasa, mientras que en países de ingresos bajos y medios el tratamiento reconocido consiste en el trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas.

Objetivo: Analizar la supervivencia global de personas con leucemia mieloide crónica que han recibido inhibidores de la tirosina quinasa o trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas en un centro médico, desde 1994, y discutir brevemente las indicaciones de estos tratamientos en la era de los inhibidores de la tirosina quinasa.

Métodos: Analizamos retrospectivamente a todos los pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide crónica tratados en un centro médico entre 1994 y 2023. Se analizaron subconjuntos de

individuos que recibieron un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas o terapia con inhibidores de la tirosina quinasa como tratamiento de primera línea.

Resultados: 60 personas con leucemia mieloide crónica fueron tratadas con trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas o inhibidores de la tirosina quinasa: 35 recibieron un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas, mientras que 25 recibieron inhibidores de la tirosina quinasa. Todos los pacientes que se sometieron a un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas se injertaron con éxito, y el procedimiento se completó de forma ambulatoria en la mayoría de los casos (29/35). La mediana de la supervivencia entre las personas que recibieron el trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas fue de 78,3 meses (IC 95%: 0-205,6) y las personas que recibieron inhibidores de la tirosina quinasa no alcanzaron esa mediana.

Conclusión: Los inhibidores de la tirosina quinasa fueron significativamente superiores al trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas para prolongar la supervivencia general de las personas con leucemia mieloide crónica en nuestra experiencia en una sola institución.

Farmacia

Casi el 30% de las farmacias en EEUU cerraron en una década, revela estudio

Associated Press

San Diego Union-Tribune. Diciembre 4, 2024

<https://www.sandiegouniontribune.com/2024/12/04/casi-el-30-de-las-farmacias-en-eeuu-cerraron-en-una-dcada-revela-estudio/>

Casi tres de cada diez farmacias estadounidenses que estaban abiertas durante la década anterior habían cerrado para 2021, según muestra una nueva investigación.

Los vecindarios de comunidades negras y latinas fueron los más vulnerables a los cierres de farmacias minoristas, lo que puede erosionar aún más las opciones de atención ya limitadas en esas comunidades, dijeron los investigadores en un estudio publicado el martes en *Health Affairs*.

La tendencia podría haber ganado impulso desde el período del estudio, ya que muchas farmacias aún enfrentan dificultades. En los últimos tres años, las grandes cadenas Walgreens y CVS han cerrado cientos de tiendas adicionales, y Rite Aid se redujo mientras pasaba por una reorganización de bancarrota.

Las farmacias han estado lidiando con la reducción de los reembolsos por recetas, el aumento de los costos y los cambios en los hábitos de compra de los clientes. Las cadenas han estado cerrando tiendas que pierden dinero y transfiriendo archivos de recetas a ubicaciones más rentables.

El estudio encontró que más del 29% de las casi 89.000 farmacias minoristas estadounidenses que operaron entre 2010 y 2020 habían cerrado para 2021. Eso equivale a más de 26.000 tiendas.

Los investigadores, utilizando datos del Consejo Nacional para Programas de Medicamentos Recetados, encontraron que el número de farmacias en Estados Unidos había aumentado de

2010 a 2017 debido a la apertura de tiendas, pero el ritmo de cierres se aceleró a partir de 2018.

También destacaron qué tiendas tenían más probabilidades de cerrar. Estas incluyen farmacias independientes, que tenían más probabilidades que las tiendas de cadenas de estar en vecindarios negros, latinos y de bajos ingresos.

Las farmacias en vecindarios con tasas más altas de pacientes con *Medicaid* y *Medicare* financiados por el gobierno también corrían un mayor riesgo de cerrar, dijo Dima Qato, profesora de farmacia de la Universidad del Sur de California y autora principal del estudio. Esos programas tienden a reembolsar menos que los seguros de salud privados.

Los investigadores también señalaron que la exclusión de algunas farmacias, particularmente las droguerías independientes, de las redes de gestores de beneficios de farmacia puede ser perjudicial. Eso puede significar menos recetas y clientes para esas tiendas.

Las farmacias minoristas pueden ser fuentes importantes de vacunas, anticonceptivos, prevención de sobredosis y tratamientos de trastornos por consumo de opiáceos, aparte de las recetas, dijo Qato. Señaló que las comunidades negra y latina suelen tener menos farmacias, por lo que el cierre de farmacias afecta especialmente a los residentes de esas comunidades.

“No hay muchas otras opciones para ellos”, indicó.

Ensayo Walgreens: farmacias minoristas como motor de ensayos clínicos descentralizados en EE UU

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2025; 28 (1)

Tags: farmacias minoristas EE UU, ensayos clínicos descentralizados, farmacias comunitarias para impulsar ensayos clínicos

Kate Ruder, en su artículo para la revista JAMA, analiza el ensayo clínico que se realiza en las farmacias Walgreens para determinar si las farmacias comunitarias contribuyen a ampliar el acceso de pacientes que no suelen estar representados en los ensayos clínicos (como minorías étnicas), agilizar el reclutamiento y optimizar los resultados. A continuación, se presenta un resumen sobre los objetivos y la ejecución de este estudio [1].

El estudio Walgreens nació para impulsar los ensayos clínicos descentralizados, para facilitar las brechas de inscripción y recopilación de los datos y las muestras de manera eficaz en farmacias o hogares. Este estudio también pretende evaluar la capacidad de las farmacias comunitarias para reclutar a una

población diversa de participantes, aprovechando que las farmacias tienen acceso directo a sus clientes.

En octubre de 2024, este estudio comenzó a reclutar al primero de 3.600 participantes en un estudio de la vacuna covid-19 en 20 tiendas físicas en ocho estados como parte de un contrato de US\$25 millones otorgado por BARDA (*Biomedical Advanced Research and Development Authority*, por sus siglas en inglés), una división de la Administración de Preparación y Respuesta Estratégica (*Administration for Strategic Preparedness and Response* o ASPR, por sus siglas en inglés) del Departamento de Salud y Servicios Humanos de EE UU. Este estudio se suma a una alianza de 5 años y US\$100 millones entre BARDA y Walgreens para impulsar los ensayos clínicos descentralizados.

Allucent, una empresa de investigación en salud, realizará un estudio complementario totalmente remoto sobre la vacuna contra la covid-19 en 4.000 hogares, también financiado por BARDA. Ambos ensayos, estudiarán las respuestas inmunitarias

a las vacunas contra la covid-19 y evaluarán si los ensayos clínicos descentralizados mejoran las brechas de inscripción y pueden recopilar datos y muestras de manera eficaz en farmacias o hogares.

El personal de la farmacia no participará directamente en el estudio. Los coordinadores de investigación desplegados en las farmacias participantes inscribirán a los compradores que reciban una vacuna covid-19, desde este momento hasta la próxima primavera. Los participantes proporcionarán muestras de sangre durante cinco visitas a la farmacia a lo largo de un año y recibirán hasta US\$275 en compensación por participar en el estudio. Los investigadores evaluarán el desempeño de la vacuna comparando los anticuerpos séricos de los participantes contra cualquier infección de covid-19 que notifiquen durante el estudio de un año de duración. Los participantes completarán cuestionarios semanales a través de una plataforma web o una aplicación para teléfonos inteligentes y recibirán pruebas moleculares en la farmacia para confirmar las infecciones.

De esta manera se proyectan los ensayos clínicos como una nueva y atractiva fuente de ingresos para los minoristas. Walgreens, la segunda farmacia minorista más grande de los EEUU, en términos de ingresos por medicamentos de venta con receta, lanzó su negocio de ensayos clínicos descentralizados en 2022, siendo estos financiados principalmente por la industria. Otras farmacias minoristas como CVS, Kroger y Walmart han establecido negocios similares.

Los estudios de farmacia son solo una parte de un esfuerzo mayor para que los ensayos se realicen fuera de los entornos tradicionales. Un análisis reciente de estudios publicados en ClinicalTrials.gov sugiere que el primer ensayo clínico descentralizado puede haber sido un estudio de casos y controles de 1998 sobre trombólisis administrada por paramédicos en ambulancias para pacientes que experimentaban un infarto agudo de miocardio [2]. Los ensayos con componentes descentralizados aumentaron gradualmente a partir de allí, pero despegaron durante la pandemia de covid-19. Desde 2020, se han realizado más de 500 ensayos totalmente descentralizados o híbridos al año, según el análisis.

Más allá de los objetivos principales de aumentar el acceso y diversificar las poblaciones de participantes, los investigadores y los patrocinadores esperan que los ensayos clínicos descentralizados puedan ayudar a retener a más participantes y

reducir los costos del estudio, al tiempo que ofrecen una valiosa recopilación de datos de la práctica clínica.

Es importante resaltar que a medida que los ensayos descentralizados ganan fuerza, sea en farmacias o en los hogares, se debe tener especial cuidado para proteger la seguridad y la privacidad de los participantes. Tal como detalla la guía final emitida por la FDA sobre ensayos clínicos descentralizados, la capacitación adecuada, la supervisión, la evaluación y gestión de riesgos iniciales y continuos serán clave para implementar estos estudios con éxito. Los sistemas electrónicos también deben garantizar la confiabilidad, seguridad, privacidad y confidencialidad de los datos.

Por último, el artículo afirma que es clave abordar las barreras socioeconómicas y motivar la participación en ensayos clínicos, recordando que los investigadores deben ser transparentes sobre la recopilación y uso de datos, además de comunicar los resultados de forma inclusiva. También se advierte que los ensayos descentralizados pueden trasladar la carga del estudio a médicos, coordinadores o pacientes, quienes podrían requerir capacitación y apoyo adicionales.

Referencia

1. Ruder K. US Government Turns to Retail Pharmacies to Improve Representation in Clinical Trials. *JAMA*. 7 de enero de 2025;333(1):7.
2. Park J, Huh KY, Chung WK, Yu KS. The landscape of decentralized clinical trials (DCTs): focusing on the FDA and EMA guidance. *Transl Clin Pharmacol*. 2024 Mar;32(1):41-51. <https://doi.org/10.12793/tcp.2024.32.e2>

Nota de Salud y Fármacos: Hay evidencia de que la población que participa en los ensayos clínicos no es representativa de la población que eventualmente consumirá esos tratamientos. Dicho esto, y teniendo en cuenta que solo alrededor del 10% de los medicamentos que se testan en humanos acaban siendo aprobados por las agencias reguladoras, y de los que son aprobados solo un 10-12% son superiores a tratamientos existentes (con grandes variaciones según las áreas terapéuticas), SyF considera que antes de promocionar la participación en los ensayos clínicos hay que mejorar la forma en que se investigan los nuevos tratamientos. En este momento, hay muy pocos participantes en ensayos clínicos que reciben un tratamiento superior al que recibirían en la atención habitual, y muchos corren riesgos y soportan inconvenientes innecesariamente.

Utilización

EE UU. Ante la escasez de medicamentos para perder peso se imponen las farmacias ilegales en línea

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2025; 28 (1)

Tags: compra farmacias en línea de semaglutida, medicamentos GLP-1 falsificados, desabastecimiento medicamentos

En agosto del 2024, Statnews publicó una noticia sobre la adquisición de medicamentos GLP-1 como la *semaglutida*, a través de farmacias ilegales en línea, lo que según la autora representa un gran riesgo, pues elude por completo la prescripción médica [1].

La actual escasez de los medicamentos aprobados por la FDA, Zepbound y Wegovy, ha impulsado el uso de versiones sin marca, cuya seguridad y eficacia no han sido evaluadas. Estos productos, generalmente vendidos en viales, requieren de dosificación manual, lo que aumenta el riesgo de errores en su administración y el potencial aumento de eventos adversos. Según el Centro de Intoxicaciones de EE UU, el 82% de las

llamadas relacionadas con los compuestos de GLP-1 se deben a errores de medicación.

Esta creciente preocupación por los múltiples riesgos que acarrea el uso de estos medicamentos y la recepción de reportes de eventos adversos graves, incluyendo vómitos severos que han requerido hospitalización, impulsó a la FDA a emitir una alerta, advirtiendo que los medicamentos de venta con receta solo se deben obtener en farmacias legítimas con una receta válida, y se deben usar bajo supervisión médica.

En su nota para Statnews, Katie Palmer cita a investigadores de la Universidad de San Diego y la Universidad de Pécs, en Hungría, quienes encontraron que la *semaglutida* adquirida en sitios ilegales contenía concentraciones del fármaco significativamente superiores a las indicadas en la etiqueta, y una de las muestras analizadas presentaba indicios de posible contaminación bacteriana por endotoxinas durante su fabricación. También notificaron que la mitad de las empresas que evaluaron intentaron estafar a los compradores exigiendo cientos de dólares adicionales por supuestos trámites aduaneros para completar la entrega de lo anunciado como Ozempic [2].

Finalmente, los médicos advierten sobre los riesgos de los GLP-1 falsificados y preparados en las farmacias, que los pacientes sin cobertura de seguros tratan de obtener debido a la escasez y el alto costo de los medicamentos de marca. Cate Varney, experta en medicina de la obesidad en UVA Health, alerta que los vendedores en línea que no requieren receta son una señal de peligro. Recomienda obtener información detallada sobre el origen y licencia de los medicamentos preparados a partir de fórmulas magistrales y evitar proveedores poco transparentes.

Fuente Original

1. Palmer K. (2024, 2 de agosto). Weight loss drugs without a prescription? Study warns it's a 'very risky business'. *Statnews*. <https://www.statnews.com/2024/08/02/weight-loss-drugs-semaglutide-illegal-pharmacies/>

Referencia

2. Ashraf AR, Mackey TK, Schmidt J, et al. Safety and Risk Assessment of No-Prescription Online Semaglutide Purchases. *JAMA Netw Open*. 2024;7(8):e2428280. doi:10.1001/jamanetworkopen.2024.28280

EE UU Estrategias para ayudar a los pacientes a lidiar con los altos costos de los medicamentos prescritos (Strategies to Help Patients Navigate High Prescription Drug Costs)

Lalani HS, Hwang CS, Kesselheim AS, Rome BN
JAMA. 2024;332(20):1741-1749. DOI:10.1001/jama.2024.17275
<https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2825160>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2025*; 28 (1)

Tags: altos costo medicamentos con receta, prescripción medicamentos alto costo, tarjetas de copago, programas de asistencia al paciente, cupones de farmacia, farmacias directas al consumidor, programas de asistencia pública, farmacias online internacionales, herramientas de beneficios de prescripción en tiempo real

Importancia: En EE UU, muchos pacientes tienen dificultades para costearse los medicamentos de venta con receta, lo que resulta en resultados adversos para la salud. Para mejorar la falta de adherencia a la medicación por sus costos, los prescriptores y el personal clínico deben saber cómo ayudar a los pacientes a superar los elevados costos de los medicamentos de venta con receta.

Observaciones: Se revisaron los beneficios y las limitaciones de siete estrategias para ayudar a los pacientes a costearse los medicamentos de venta con receta: tarjetas para cubrir los copagos, programas de asistencia al paciente, cupones de farmacia, farmacias de venta directa al consumidor, programas de asistencia pública, farmacias *online* internacionales y herramientas para identificar la alternativa terapéutica más barata en tiempo real.

Hemos creado un algoritmo para ayudar a los médicos a identificar las estrategias adecuadas en función del seguro médico del paciente y del tipo de medicamento (de marca o genérico). Por ejemplo, las tarjetas de copago pueden reducir los gastos de bolsillo de los pacientes con seguro privado que toman medicamentos de marca. Para las personas sin seguro o con un

seguro público como la Parte D de *Medicare* que cumplan los criterios de elegibilidad financiera, pueden existir programas de asistencia al paciente o de ayuda pública. Todos los pacientes, independientemente de su seguro médico, pueden renunciar al seguro y comprar los medicamentos directamente utilizando cupones de farmacia o farmacias de venta directa al consumidor, que a veces ofrecen precios más bajos para los medicamentos genéricos en comparación con el seguro. Para los pacientes asegurados, estas compras no cuentan para las franquicias (o deducibles) del seguro ni para los desembolsos máximos anuales. Las farmacias internacionales en línea son el último recurso para los pacientes que necesitan medicamentos de marca. Cada vez más, los prescriptores pueden utilizar herramientas en tiempo real para calcular los gastos de bolsillo para los pacientes e identificar tratamientos alternativos de menor costo para los pacientes asegurados, pero estas herramientas pueden ser imprecisas o incompletas.

Conclusiones y relevancia: El actual mosaico de estrategias para ayudar a los pacientes a gestionar los elevados costes de los medicamentos de venta con receta pone de manifiesto los retos estructurales y políticos del mercado estadounidense de medicamentos de venta con receta que impiden el acceso asequible para algunos pacientes. Aunque estas estrategias proporcionan soluciones tangibles para que los médicos ayuden a los pacientes a acceder a medicamentos apropiados pero costosos, no abordan las causas profundas de los elevados precios de los medicamentos.

EE UU. **Exposiciones a gabapentina y pregabalina notificadas a los centros de toxicología de EE UU, 2012-2022***(Gabapentin and pregabalin exposures reported to United States poison centers, 2012–2022)*

Carter EJ, Rine NI, Kistamgari S. et al.

Injury Epidemiology. Volumen 11, Número 59 (2024). DOI: 10.1186/s40621-024-00547-9 (Acceso libre en inglés)<https://injejournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40621-024-00547-9>Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2025; 28 (1)*

Tags: eventos adversos, sospecha de suicidio, datos del Sistema Nacional de Datos sobre Intoxicaciones, eventos adversos pregabalina, eventos adversos gabapentina, prevención del suicidio asociado con la gabapentina y la pregabalina

Resumen

Antecedentes: La *gabapentina* y la *pregabalina* se introdujeron originalmente como medicamentos anticonvulsivos, pero ahora también se prescriben dentro y fuera de las indicaciones autorizadas para múltiples trastornos médicos, especialmente para el tratamiento del dolor. La crisis nacional de opioides ha provocado un mayor uso de analgésicos no opioides, incluyendo los gabapentinoides, lo que se ha asociado con cambios en los patrones de eventos adversos asociados con estos medicamentos. Este estudio investigó las características y tendencias de las exposiciones a *gabapentina* y *pregabalina* que se notificaron a los centros de toxicología de EE UU entre 2012 y 2022.

Métodos: Se analizaron los datos del Sistema Nacional de Datos sobre Intoxicaciones que involucraban exposiciones a *gabapentina* y *pregabalina* entre 2012 y 2022.

Resultados: Se notificaron 124.161 exposiciones que involucraron a *gabapentina* y *pregabalina* como sustancia principal a los centros de toxicología de EE UU durante el período del estudio. La mayoría de las exposiciones se

relacionaron con *gabapentina* (85,9 %), mujeres (59,4 %), exposiciones a una sola sustancia (62,9 %) o se produjeron en una residencia (97,2 %). Presuntos suicidios representaron el 45,2 % de las exposiciones. La mayoría de las exposiciones se asociaron con un efecto menor (27,4 %) o ningún efecto (34,0 %), mientras que el 22,1 % experimentó un problema médico grave, incluyendo 96 muertes. En EE UU, La tasa de exposiciones a *gabapentina* y *pregabalina* por millón de habitantes aumentó un 236,1 %, de 22,7 en 2012 a 76,5 en 2019 ($P < 0,001$), seguida de una disminución no significativa a 68,5 en 2022 ($P = 0,068$).

Conclusiones: La tasa de exposiciones a *gabapentina* y *pregabalina* notificadas a los centros de toxicología de EE UU aumentó más del 230 % entre 2012 y 2019, antes de estabilizarse entre 2019 y 2022. La tendencia observada en la tasa se debió principalmente a las exposiciones a *gabapentina* y a los casos asociados con sospecha de suicidio. Aunque la mayoría de las exposiciones se asociaron con un efecto menor o nulo, el 22 % de las personas experimentaron un problema médico grave, incluyendo 96 muertes. Estos hallazgos contribuyen al debate sobre la reclasificación de la *gabapentina* como sustancia controlada a nivel federal, que es el estado actual de la *pregabalina*. La prevención del suicidio asociado con la *gabapentina* y la *pregabalina* merece especial atención.

España. **Recomendaciones médicas para una toma correcta del ibuprofeno**

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2025; 28 (1)

Tags: uso correcto ibuprofeno; dosificación ibuprofeno; eventos adversos y contraindicaciones ibuprofeno; intoxicación ibuprofeno

Onda Cero publicó una nota explicando el riesgo del consumo del *ibuprofeno*, a continuación, reunimos las principales recomendaciones de dosificación que hicieron los médicos consultados para dicha noticia [1].

La FDA ha advertido que hasta un 40% de usuarios que consumen antiinflamatorios no esteroideos (AINE), grupo terapéutico al que pertenece el *ibuprofeno*, han experimentado efectos adversos. Además, su uso excesivo puede aumentar el riesgo de problemas cardiovasculares y gastrointestinales.

Indicaciones terapéuticas:

El *ibuprofeno* se utiliza ampliamente en la práctica clínica, tanto para el tratamiento de la fiebre, como para el manejo del dolor de intensidad leve a moderada, incluyendo la migraña. Además, está indicado en el tratamiento de diversas condiciones inflamatorias, como la artritis, artrosis, espondilitis anquilosante y para el alivio de los síntomas en la dismenorrea primaria.

Dosis recomendada:

- **Adultos:** entre 400 y 1200 mg al día, administrándose en dos o tres dosis, ajustándose según la intensidad del dolor y la respuesta al tratamiento. La dosis máxima diaria recomendada para adultos es de 2400 mg.
- **Niños:** entre 5 y 10 mg por kg de peso cada cuatro a seis horas, con un límite máximo de 40 mg por kg al día. Para adolescentes de 12 a 18 años la dosis máxima diaria es de 1600 mg.

Contraindicaciones de uso:

- Hipersensibilidad al ibuprofeno, a otros AINEs o a alguno de los excipientes: galactosa y lactasa.
- Pacientes que hayan experimentado broncoespasmo, crisis de asma, rinitis aguda, urticaria, edema angioneurótico, u otras reacciones de tipo alérgico tras haber utilizado sustancias de acción similar como, por ejemplo, ácido acetilsalicílico u otros AINE.
- Aquellas personas que han tenido episodios previos de hemorragia gastrointestinal o perforación debido a tratamientos

con AINE, úlcera péptica o hemorragia gastrointestinal activa, así como aquellos con antecedentes de, al menos, dos episodios diferentes de ulceración o hemorragia que hayan sido confirmados.

- Insuficiencia cardíaca, renal, o hepática grave.
- Diátesis hemorrágica (predisposición o tendencia anormal a presentar hemorragias o sangrados excesivos) u otros trastornos de la coagulación, durante el tercer trimestre de la gestación.

Efectos secundarios comunes y graves:

Las *complicaciones gastrointestinales* representan uno de los problemas más graves, incluyendo hemorragias, úlceras y perforaciones. Aunque menos frecuentes, las reacciones cutáneas adversas graves pueden presentarse y requieren atención médica inmediata.

Además, es fundamental considerar los *efectos en el sistema cardiovascular y cerebrovascular*. Los pacientes con antecedentes de hipertensión, insuficiencia cardíaca o factores de riesgo como diabetes y tabaquismo deben ser monitoreados de cerca, especialmente si requieren dosis superiores a 2400 mg diarios.

La *función renal y hepática* también debe evaluarse cuidadosamente. Se recomienda especial precaución en pacientes con antecedentes de enfermedades hepáticas o renales, así como en aquellos bajo tratamiento con diuréticos, ya que el uso de ibuprofeno podría agravar su condición. En el caso de niños, la deshidratación severa causada por diarrea aumenta el riesgo de insuficiencia renal con el uso de este medicamento.

Recomendaciones de uso:

- Es fundamental evitar la administración simultánea de *ibuprofeno* con otros antiinflamatorios no esteroideos (AINE), incluyendo los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (Coxib), como el *celecoxib* y *parecoxib*.
- Para minimizar las reacciones adversas, se recomienda emplear la dosis más baja eficaz durante el menor tiempo necesario para controlar los síntomas.
- Además, para reducir las complicaciones gastrointestinales, en algunos casos, puede ser prudente prescribir agentes protectores, como misoprostol o inhibidores de la bomba de protones, que ayudan a reducir la acidez estomacal y protegen el revestimiento del estómago, minimizando así el riesgo de daños.

Cuando buscar atención médica al tomar ibuprofeno:

Aunque la mayoría de las sobredosis son asintomáticas, ingerir más de 80-100 mg/kg puede causar síntomas adversos en las primeras cuatro horas. Estos incluyen molestias gastrointestinales, como dolor abdominal, náuseas y vómitos, así como afectaciones del sistema nervioso central, presión arterial baja y disfunción renal.

No existe un antídoto específico para la sobredosis de ibuprofeno, por lo que el tratamiento es sintomático. Se recomienda buscar atención médica en caso de síntomas graves, especialmente en poblaciones vulnerables como niños y ancianos, quienes tienen mayor riesgo de complicaciones.

Fuente Original:

1. Méndez M. (2024, 25 de octubre). Cada cuanto tiempo se puede tomar ibuprofeno: esto es lo que exigen los médicos. *Ondacero*. https://www.ondacero.es/noticias/salud/cada-cuanto-tiempo-puede-tomar-ibuprofeno-esto-que-exigen-medicos_20241025671b49c2d0584100017031ed.html

Holanda. Resultados ambientales de la reducción de los desechos de medicamentos mediante la redispensación de medicamentos anticancerosos orales no utilizados

(*Environmental Outcomes of Reducing Medication Waste by Redispersing Unused Oral Anticancer Drugs*)

Smale EM, Ottenbros AB, van den Bemt BJB, et al.

JAMA Netw Open. 2024;7(10):e2438677. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2024.38677

<https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2824676> (Acceso libre en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2025; 28 (1)

Tags: intervenciones para minimizar los desechos ambientales por dispensación de medicamentos, redistribución de medicamentos anticancerígenos orales de calidad garantizada que los pacientes no utilizan en sus hogares, reducción de la huella ambiental del tratamiento del cáncer.

Puntos clave:

Pregunta: ¿Cuándo resulta ambientalmente beneficioso volver a dispensar medicamentos anticancerígenos orales de calidad garantizada que los pacientes no utilizaron, en comparación con la práctica estándar de eliminación?

Hallazgos: A través de este estudio de mejoría en la calidad se encontró que la redispensación de medicamentos anticancerígenos orales no utilizados se asoció con beneficios ambientales, siempre y cuando los materiales de garantía de calidad se utilizaran selectivamente para medicamentos sensibles

a la temperatura, lo que proporcionaba beneficios climáticos de 1,9 kg (IC del 95 %, 1,4-2,6 kg) de dióxido de carbono equivalente por paciente por año. Este estudio sugiere que la redispensación de medicamentos anticancerígenos orales no utilizados podría aumentar la sostenibilidad ambiental del tratamiento del cáncer.

Importancia: Los medicamentos se asocian con importantes consecuencias ambientales, y con frecuencia terminan sin ser utilizados por los pacientes. Las intervenciones para minimizar los desechos, como la redispensación de medicamentos anticancerígenos orales de calidad garantizada que los pacientes no utilizan en sus hogares, podrían reducir la huella ambiental del tratamiento del cáncer.

Objetivos: Evaluar los resultados ambientales de la redispensación de medicamentos anticancerígenos orales de

calidad garantizada y explorar cómo se podría optimizar la redispensación desde el punto de vista ambiental.

Metodología:

Diseño, entorno y participantes: En este estudio de mejora en la calidad, se realizó una evaluación del ciclo de vida, de principio a fin, en la farmacia ambulatoria de cuatro hospitales holandeses. El estudio se elaboró sobre la base de un ensayo multicéntrico prospectivo que inscribió a 1.071 pacientes con un diagnóstico clínico de cáncer y una prescripción activa de un medicamento anticancerígeno oral almacenado a temperatura ambiente desde el 1 de febrero de 2021 hasta el 1 de febrero de 2023, con un seguimiento de doce meses por paciente.

Intervención: Los participantes recibieron los medicamentos anticancerígenos orales prescritos y materiales adicionales de garantía de calidad (es decir, bolsas selladas e indicadores de tiempo y temperatura), para que la farmacia pudiera redispensar medicamentos de calidad garantizada en función de la autenticidad, la apariencia, la vida útil restante y/o el almacenamiento adecuado.

Mediciones y resultados principales: Se estimaron los resultados ambientales evitados a través de la reducción de desechos (es decir, producción, transporte e incineración de medicamentos anticancerígenos orales redispensados) corregidos por los resultados de las cargas del proceso (como los materiales de garantía de calidad) y se cuantificaron utilizando tres medidas:

daño a la salud humana (años de vida ajustados por discapacidad), daño a los ecosistemas (especie × año) y cambio climático (kg de dióxido de carbono equivalente [CO₂-eq]) por paciente por año.

Resultados: Una muestra voluntaria de 1.071 pacientes (edad media, 70 años [RIC, 62-75 años]; 622 hombres [58,1%]) participaron en la intervención. La redispensación de medicamentos anticancerígenos orales se asoció inicialmente con una carga ambiental, principalmente debido al alto impacto de los indicadores de tiempo y temperatura. Sin embargo, cuando los materiales de garantía de calidad se utilizaron de forma selectiva para los fármacos anticancerígenos orales sensibles a la temperatura (es decir, temperatura máxima de almacenamiento de 25 °C), la redispensación resultó beneficiosa para la salud humana y los ecosistemas, y proporcionó beneficios climáticos estimados de 1,9 kg (IC del 95 %, 1,4-2,6 kg) de CO₂-eq por paciente por año.

Conclusiones: En este estudio se determinó que, tras optimizar el proceso, la redispensación de fármacos anticancerígenos orales no utilizados era una estrategia adecuada para reducir los residuos y mejorar la sostenibilidad ambiental del tratamiento del cáncer. La redispensación de fármacos anticancerígenos orales no utilizados podría contribuir a la sostenibilidad del tratamiento del cáncer a través de la reducción de los costos y los resultados ambientales.

Italia. Gasto farmacéutico y consumo de medicamentos que se han recomendado evitar en Italia

(*Pharmaceutical Expenditure and Consumption of Recommended Drugs to Avoid in Italy*)

Fortinguerra F, Bellini B, Colatrella A, Trotta F

JAMA Netw Open. 2024 Nov 4;7(11):e2446237. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2024.46237

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11579788/> (Acceso libre en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2025; 28 (1)

Tags: recomendaciones de medicamentos a evitar Prescrire, lista anual de medicamentos recomendados a evitar en Italia

Resumen

Este estudio de mejora de la calidad examina el gasto farmacéutico público y el consumo de medicamentos de la lista anual de 2023 de medicamentos que se recomienda evitar que publica por *Prescrire*.

Métodos: Para este estudio de mejora de la calidad seguimos la guía de informes de los Estándares para la Excelencia en los Informes de Mejora de la Calidad (SQUIRE).

Resultados: De 115 medicamentos a evitar, 56 medicamentos (48,7%) pertenecientes a 11 grupos ATC fueron reembolsados en Italia en 2022. En total, fueron responsables de un gasto de €1.150 millones (aproximadamente US\$1.250 millones), lo que corresponde al 4,9% del gasto total. El consumo de estos

medicamentos representó 86,2 dosis diarias definidas por cada 1.000 habitantes por día, lo que corresponde al 6,9% del consumo de todos los medicamentos reembolsados.

En total, 15 medicamentos de la lista general de medicamentos a evitafueron responsables del75% del gasto y el 80% del consumo r: 5 agentes cardiovasculares, incluyendo 3 antihipertensivos (*olmesartán* solo o combinado con *amlodipino* o *hidroclorotiazida*), *ranolazina* y *fenofibrato*; 3 hipoglucemiantes para la diabetes tipo 2 (*linagliptina*, *sitagliptina* y *sitagliptina/metformina*); 4 antidepresivos (*escitalopram*, *duloxetina*, *venlafaxina* y *citalopram*); 2 agentes antineoplásicos e inmunomoduladores (*natalizumab* y *nintedanib*); y *denosumab*, un anticuerpo monoclonal para la osteoporosis. *Olmesartán* solo o en combinación representó hasta el 28,6% del consumo de la lista negativa (y hasta el 39,0% del gasto) en comparación con sus alternativas terapéuticas (fármacos del mismo nivel ATC 3).

México. **Factores asociados con la readmisión de pacientes psiquiátricos durante 30 días después del alta hospitalaria: estudio de casos y controles**

(*Factors Associated with Readmission within 30 Days of Hospital Discharge of Psychiatric Patients: Case-Control Study*)

Cabello-Rangel H, Estrada-Martínez M, Martínez-Torres M.

Actas Españolas de Psiquiatría. 5 de agosto de 2024;52(4):405-11. DOI: 10.62641/aep.v52i4.1651

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11319751/> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2025; 28 (1)*

Tags: reingreso pacientes psiquiátricos, seguimiento terapéutico medicamentos psiquiátricos.

para determinar los factores vinculados al reingreso. Se consideró $p < 0,05$.

Resumen

Antecedentes: El reingreso, definido como cualquier ingreso después del alta otorgada por el mismo hospital, tiene implicaciones negativas para los resultados de salud. Este estudio tiene como objetivo identificar los factores sociodemográficos y clínicos asociados con el reingreso hospitalario entre pacientes psiquiátricos.

Resultados: Las mujeres representaron una mayor tasa de reingreso (59%). Los pacientes con diagnóstico de esquizofrenia presentaron una mayor tasa de reingresos (63%), experimentaron tiempos de traslado más prolongados al hospital durante los reingresos y tuvieron estadías hospitalarias más cortas. La polifarmacia y las interacciones farmacológicas se asociaron con el reingreso. El tratamiento con olanzapina se identificó como un factor de riesgo de reingreso (ExpB = 3,203, IC del 95% 1,405–7,306, $p = 0,006$).

Metodología: Este estudio de casos y controles analizó 202 historias clínicas de pacientes ingresados en un hospital psiquiátrico entre 2019 y 2021. La muestra se seleccionó mediante un muestreo aleatorio simple. Las variables cualitativas se presentaron en forma de frecuencias, porcentajes y pruebas de chi-cuadrado para evaluar su asociación. Las variables cuantitativas se describieron mediante medidas de tendencia central y dispersión de datos, utilizando la prueba de Kolmogorov-Smirnov, la prueba t de Student o la prueba de Wilcoxon, según correspondiera. Se realizó un análisis de regresión

Conclusiones: Los hallazgos sugieren evitar la polifarmacia y los medicamentos con altos perfiles de eventos adversos para reducir los reingresos. Este estudio ofrece información valiosa para la toma de decisiones clínicas desde el ingreso hasta la planificación del alta, con el objetivo de mejorar la calidad de la atención.

México. **Opioides, sobredosis y los desafíos de la reducción de daños como estrategia eficiente en el campo de la salud pública**

Villafuerte García A, Hernández Martínez LJ, Domínguez Ruíz Á, et al.

Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM. 2024; 67(4)

DOI: 10.22201/fm.24484865e.2024.67.4.06

<https://www.scielo.org.mx/pdf/facmed/v67n4/2448-4865-facmed-67-04-43.pdf>

El tráfico y el consumo de drogas es un desafío global que afecta a todas las sociedades en diferentes formas y dimensiones; su carácter multidimensional tiene un alto impacto en la salud de las poblaciones y en la economía de los países. Tan solo en 2021, se estimó que 296 millones de personas consumieron drogas. Durante años, la política mundial de salud en materia de drogas estuvo centrada en la prohibición; sin embargo, en la actualidad se sabe que un enfoque de reducción de riesgos y daños, lejos de rechazar la abstinencia, reduce los efectos negativos del consumo de sustancias legales e ilegales, incluidas las muertes por

sobredosis, lo cual trae grandes beneficios a la salud y al funcionamiento social de quienes las consumen.

Este artículo brinda una comprensión integral del consumo de opioides, específicamente fentanilo, y recalca la necesidad de abordarlo a través de un enfoque integral que combine estrategias basadas en la evidencia, bajo el reconocimiento de que la salud es un derecho humano fundamental y una condición indispensable para el desarrollo.

Perú. **Aceptación y factores asociados con la anticoncepción moderna posaborto en mujeres atendidas en un hospital público**

Falcon-Lucas B, Santos-Rosales YR, Campos-Correa KE

Ginecología y obstetricia de México. 2024, vol.92, n.2, pp.41-51. DOI: 10.24245/gom.v92i2.9212

<https://www.scielo.org.mx/pdf/gom/v92n2/0300-9041-gom-92-02-41.pdf>

Resumen

Objetivo: Determinar la frecuencia de aceptación y los factores asociados con la anticoncepción moderna posaborto en pacientes atendidas en un hospital público de Perú.

Hospital San Juan de Lurigancho, Lima, Perú, seleccionadas por conveniencia. Se utilizó un cuestionario validado. Se aplicó la prueba χ^2 de Pearson con un nivel de significación del 5%.

Materiales y métodos: Estudio observacional y transversal efectuado en pacientes en el posaborto inmediato atendidas de junio a diciembre de 2022 en el servicio de Urgencias del

Resultados: Se estudiaron 166 pacientes en el posaborto inmediato de las que el 94% ($n = 156$) aceptó algún método anticonceptivo moderno; el más frecuente fue el inyectable mensual (44.0%) y el menos aceptado el dispositivo intrauterino

(0.6%). Los factores personales asociados con la aceptación del método anticonceptivo moderno fueron: edad ($p < 0.01$), no tener pareja ($p < 0.001$) y ésta estuviera de acuerdo con el anticonceptivo elegido ($p < 0.001$). Los factores institucionales asociados fueron: tiempo de la consejería en planificación familiar ($p = 0.047$), privacidad-confidencialidad de la consejería ($p < 0.001$) y satisfacción con la atención ofrecida durante la orientación ($p = 0.026$).

Conclusiones: La edad, carecer de pareja y estar de acuerdo con ésta acerca de la elección del método anticonceptivo posaborto junto con los factores institucionales (tiempo de consejería en planificación familiar, importancia de la privacidad/confidencialidad y percepción de la atención en consejería en planificación familiar) se asociaron, significativamente, con la aceptación de algún método anticonceptivo moderno posaborto.

Reino Unido. Campaña busca reducir la cantidad de medicamentos no utilizados en Reino Unido

Salud y Fármacos,

Prescripción, Farmacia y Utilización 2025; 28 (1)

Tags: campaña redes sociales uso medicamentos Reino Unido, medicamentos no utilizados

Rhianna Venables publicó para la BBC News una nota para informar sobre el lanzamiento de una campaña para intentar reducir la cantidad de medicamentos que no se utilizan y que le cuestan al NHS alrededor de £300 millones al año [1], a continuación, presentamos un resumen de esta noticia.

El NHS en Suffolk y Essex emprendió una campaña a través de redes sociales, videos y carteles para alentar a las personas a devolver los medicamentos de venta que no hayan utilizado a las farmacias, en lugar de almacenarlas o tirarlas. Ya que es conocido que a algunos pacientes les gusta mantener un stock de medicamentos de repuesto, cuando lo recomendable es mantener estos suministros un mes como máximo en casa.

Como recomendaciones adicionales, la NHS aconseja realizar un control del stock y solicitar reposición solo cuando queden alrededor de dos semanas de suministro. Además, los medicamentos no utilizados deben devolverse a la farmacia para

su correcta eliminación, ya que su descarte inadecuado puede afectar al medio ambiente. Por razones de seguridad, los medicamentos devueltos no pueden reutilizarse, incluso si no se han abierto.

Se estima que en todo el Reino Unido se devuelven a las farmacias medicamentos por un valor de £100 millones, pero otros £90 millones de medicamentos recetados sin usar se almacenan en los hogares.

Tania Farrow, líder de la campaña, menciona la importancia del trabajo conjunto entre médicos, farmacéuticos y hospitales para usar correctamente los medicamentos y lograr un impacto en la reducción de la cantidad de medicamentos no utilizados que son desperdiciados.

Fuente Original

1. Venables R, (2024, 4 de noviembre). Campaign to cut unused drugs that cost NHS £300m 4 November 2024. *BBC News*.
<https://www.bbc.com/news/articles/cz6jp3pyv83o>

Nutraceuticos: una frontera prometedor, aunque no regulada, en el ámbito de la atención sanitaria

Nutraceuticals: a promising, yet unregulated Frontier in Healthcare

Takefuji Y.

European Journal of Clinical Nutrition (2024). DOI: 10.1038/s41430-024-01557-y

<https://www.nature.com/articles/s41430-024-01557-y>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2025; 28 (1)*

Tags: usos, riesgos y efectos adversos por nutraceuticos

Resumen

Los nutraceuticos, con sus posibles beneficios para la salud, se utilizan cada vez más para tratar una variedad de afecciones. Se proyecta que el mercado mundial de nutraceuticos, valorado en US\$540.000 millones en 2022, alcance los US\$1.025.000 millones en 2030. Este artículo profundiza en los efectos beneficiosos de los nutraceuticos emergentes para un espectro de trastornos médicos, utilizando fuentes confiables de la Biblioteca Nacional de Medicina. Hemos analizado estudios sobre la aplicación de nutraceuticos en el tratamiento de afecciones como trastornos del sueño, migrañas, estrés oxidativo, problemas de salud mental, trastornos del dolor, obesidad, trastornos

gastrointestinales e incluso covid-19. Nuestro análisis indica que los nutraceuticos son prometedores para abordar varios problemas de salud. Sin embargo, este artículo también aporta información sobre los riesgos para la salud asociados con los nutraceuticos. A pesar de su uso generalizado, la seguridad y la eficacia de los nutraceuticos aún son inciertas por la falta de regulaciones estrictas, a diferencia de los medicamentos farmacéuticos. Esto genera inquietudes sobre posibles riesgos para la salud y afirmaciones engañosas. Las investigaciones indican que algunos suplementos pueden causar efectos adversos e interactuar con medicamentos. Por lo tanto, para garantizar un uso seguro, es imperativo implementar regulaciones más estrictas, mejorar los sistemas de denuncia y aumentar la concienciación de los consumidores.

Impacto ambiental de los medicamentos: se toma en cuenta los datos sobre su uso*(Environmental impact of drugs: taking drug utilisation data into account)**Prescrire International 2024; 33 (263): 248-250*Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2025; 28 (1)***Tags: residuos de medicamentos en aguas superficiales y subterráneas, predicción del impacto ambiental de los medicamentos, presencia de residuos de medicamentos en el agua, evaluación del riesgo ambiental**

- En varios países del mundo, se han detectado residuos de medicamentos en aguas superficiales y subterráneas. El origen principal de los residuos de medicamentos de uso humano en el ambiente es la excreción mediante la orina y las heces.
- La legislación europea sobre el agua exige que los estados miembro “controlen” ciertas sustancias “prioritarias” en aguas superficiales y subterráneas, y que monitoreen un número cada vez mayor de diferentes sustancias, incluyendo medicamentos.
- En Europa, las solicitudes de permisos de comercialización deben incluir una evaluación de los posibles riesgos ambientales del medicamento. La estimación inicial, que se calcula con datos de laboratorio, puede diferir del impacto real sobre el medioambiente que se observa con posterioridad.
- Para solucionar los problemas relacionados con el costo de recopilar datos en el campo y que los cálculos que presentan las farmacéuticas al solicitar los permisos de comercialización son aproximados, un equipo de investigadores suecos e italianos ha desarrollado una herramienta para predecir el impacto ambiental de los medicamentos, que toma en cuenta los datos sobre su uso.
- El estudio de este equipo, incluyendo la lista de medicamentos que los investigadores decidieron abarcar, se basa en los datos obtenidos por el Programa Ambiental de la Región de Estocolmo, que clasifica a los medicamentos según su permanencia, bioacumulación y toxicidad.

La presencia de residuos de medicamentos en el agua, en forma de principios activos o de sus metabolitos, se demostró por primera vez en la década de 1970 [1]. Desde entonces, se ha observado que este problema afecta a todos los ambientes acuáticos en todos los países. En Europa, se han detectado residuos de medicamentos en el suelo, en las aguas superficiales (agua dulce y aguas costeras), las aguas subterráneas y el agua destinada al consumo humano [1,2]. Por ejemplo, un estudio realizado en Francia a principios de la década de 2010 examinó 280 muestras de agua tratada para el consumo humano, para hallar vestigios de 76 medicamentos: descubrió que un cuarto de las muestras contenía niveles cuantificables de entre 1 y 4 de estos medicamentos [1].

Más control de las sustancias farmacéuticas. Si bien se controlan cada vez más sustancias de uso farmacéutico, el número total sigue siendo bajo en relación con el número de medicamentos en uso [1,2]. Un estudio publicado en 2020, que incluyó 258 cursos fluviales (ríos, arroyos, canales, etc.) en 104 países de 5 continentes, descubrió que aproximadamente un cuarto de los 1052 sitios de donde se obtuvieron las muestras estaban contaminados con diferentes sustancias farmacéuticas

que podrían dañar los organismos acuáticos [3]. Los efectos dañinos observados incluyeron: efectos sobre la reproducción (analgésicos, antiepilépticos, betabloqueantes y hormonas); alteraciones de la conducta (antihistamínicos y antidepressivos); efectos genotóxicos (antineoplásicos); y aumento del desarrollo de genes resistentes a los antibióticos [2,4]. En todo el mundo, cada año se producen más de 3000 principios activos para uso en humanos o animales, con un peso combinado de 100.000 toneladas [5]. Aunque todavía se dispone de muy pocos datos sobre los riesgos que estos residuos farmacológicos en el ambiente representan para la salud de los humanos, sobre todo respecto a la resistencia a los antimicrobianos, la contaminación por medicamentos es una fuente de gran preocupación (a) [2,4].

Hay residuos de medicamentos de uso humano en el ambiente, principalmente por la excreción

El consumo global de medicamentos ha aumentado notablemente desde la década de 1960, y se prevé que esta tendencia continúe durante los próximos años. El aumento es impulsado por varios factores, entre ellos el envejecimiento de la población, la expansión de la investigación farmacéutica a sectores cada vez más amplios, el uso inadecuado de medicamentos y la creciente intervención farmacéutica en la sociedad, impulsada en parte por la industria. Por ello, es probable que la presencia de residuos farmacológicos en el ambiente aumente aún más, tanto en los países ricos como en los pobres [2,4,6].

La presencia de residuos farmacológicos en el suelo y el agua depende principalmente de su uso terapéutico, las cantidades usadas y el grado al que el organismo los metaboliza y se desintegran en el ambiente o en las plantas potabilizadoras [4]. Los residuos de uso humano se liberan en el ambiente principalmente mediante la excreción por la orina o las heces [1]. En Francia, los residuos que provienen de esta fuente superan con creces al desecho inapropiado de medicamentos sin usar en aguas residuales o efluentes de las fábricas de medicamentos. En países como India o China, las ubicaciones principales de los fabricantes de medicamentos, los efluentes de la industria farmacéutica son un problema mayor [1,4,7].

Se añaden residuos constantemente a la lista que se controla en el agua. En la Unión Europea, la Directiva marco sobre el agua, aprobada en el 2000 y diseñada para lograr un “estado óptimo” de ríos, lagos y aguas subterráneas antes del 2015, exige que los estados miembro “controlen” algunas sustancias “prioritarias” (definidas como las que “*presentan un riesgo significativo directo o indirecto en el ambiente acuático*”) en las aguas superficiales y las subterráneas [1,8,9].

Desde 2015, para compensar la falta de datos sobre los residuos de varios químicos, la Comisión Europea creó “listas de observación” con sustancias prioritarias que los estados miembro deben controlar, que en el futuro tal vez se incluyan en la directiva sobre el agua. Las listas se actualizan constantemente basándose en los datos recopilados [9,10]. En las primeras listas, se incluyeron varias sustancias farmacéuticas, por ejemplo, sustancias con actividad hormonal, antibióticos (en particular

amoxicilina y *ciprofloxacina*) y antifúngicos azoles (incluyendo *fluconazol*) [10]. Para mediados de 2024, se están revisando nuevamente las listas de observación, especialmente la de las aguas subterráneas. Las listas revisadas incluirán más sustancias farmacéuticas, incluyendo los antiinflamatorios no esteroides *diclofenaco* e *ibuprofeno*, el antibiótico *eritromicina* y el antiepiléptico *carbamazepina* [9,11].

Las solicitudes de permisos de comercialización deben incluir una evaluación del riesgo ambiental. Una directiva europea de 2004 modificó las regulaciones de los productos medicinales de uso humano para exigir que los fabricantes incluyan una evaluación del riesgo ambiental (ERA) en las solicitudes de permisos de comercialización (b) [12]. Esta evaluación se basa en el uso previsto para el producto y en las propiedades fisicoquímicas y ecotoxicológicas de sus principios activos o los productos de la degradación, que se miden en los organismos presentes en diferentes compartimientos ambientales [13].

Si se calcula que la concentración ambiental prevista (PEC, predicted environmental concentration en inglés) supera los 0,01 microgramos por litro, se debe realizar una evaluación más completa. Esta regla también se aplica a ciertos grupos de sustancias con clasificaciones específicas, como los alteradores endocrinos y los antibióticos, que pueden afectar a los organismos vivos incluso en concentraciones menores a 0,01 microgramos por litro. Sin importar el nivel de exposición, se deben proporcionar datos adicionales de principios activos que no se degradan completamente en el ambiente (son “persistentes”), se acumulan en los organismos (son “bioacumulativos”) y son tóxicos. Estas se denominan sustancias “PBT” (persistentes, bioacumulativas y tóxicas) [13]. Sin embargo, a mediados de 2024, el resultado de la evaluación del riesgo ambiental no constituye un fundamento para denegar el permiso de comercialización a un medicamento de uso humano [12].

La diferencia entre la evaluación de riesgo inicial y la realidad. Cuando se presenta una solicitud de permiso de comercialización ante la EMA, se compara la PEC calculada por el fabricante con la concentración prevista sin efecto (PNEC, predicted no-effect concentration en inglés) [4,6]. El cociente entre estas cifras determina el riesgo ambiental del medicamento. Los requisitos reglamentarios europeos definen la PNEC basándose en los resultados de las mediciones, realizadas en un laboratorio, obtenidas de diferentes organismos acuáticos y terrestres. Por otro lado, la PEC se calcula basándose en parámetros predeterminados, como el uso previsto del medicamento, la cantidad teórica de residuos que producirá y la capacidad de eliminar esos residuos, sobre todo en las plantas potabilizadoras. La diferencia entre el resultado de este cálculo y las cantidades reales de residuos detectados en el ambiente posteriormente es variable [6,14].

Empleo de los datos sobre su uso para evaluar qué medicamentos presentan el riesgo ambiental más alto

Un equipo de investigadores suecos e italianos ha desarrollado una herramienta que combina los datos ecotoxicológicos y los datos del uso de medicamentos en Italia para solucionar los problemas generados por la recopilación de datos en el campo, que es costosa y requiere tiempo, y por los cálculos sobre el impacto ambiental que se incluyen en la solicitud del permiso de

comercialización, que son estimativos (c) [6]. Los investigadores basaron su estudio en los requisitos regulatorios europeos sobre el impacto ecotoxicológico de los medicamentos y en los datos del Programa Ambiental de la Región de Estocolmo, que desarrolló una herramienta para evaluar y clasificar medicamentos con un “puntaje de riesgo” que toma en cuenta su persistencia, bioacumulación y toxicidad [6,15-17].

Una lista con los 25 medicamentos que presentan el riesgo ambiental más alto. Para decidir qué medicamentos estudiar, el equipo de investigación usó la lista de medicamentos identificados durante el período 2017-2021 por el programa sueco, que incluyó a los que presentaban el riesgo más alto [6]. La lista contiene 25 sustancias: *amoxicilina*, *azitromicina*, *ciprofloxacina*, *citalopram*, *claritromicina*, *diazepam*, *diclofenaco*, *eritromicina*, *estradiol*, *etinilestradiol*, *felopidina*, *fluoxetina*, *flupentixol*, *glibenclamida*, *haloperidol*, *irbesartán*, *levonorgestrel*, *meclozina*, *oxazepam*, *risperidona*, *roxitromicina*, *sertralina*, *tetraciclina*, *trimetoprima* y *venlafaxina* [6,18].

Para evaluar la PNEC de los 25 medicamentos, los investigadores recurrieron principalmente a la base de datos desarrollada por el Programa Ambiental de la Región de Estocolmo, las listas de observación creadas por la Comisión Europea y las guías publicadas por la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos (OCDE). Después calcularon la PEC de cada medicamento tomando en cuenta lo siguiente: la población de Italia; los datos sobre el uso de medicamentos en Italia, provistos por la Agencia Italiana de Medicamentos (AIFA) para el período 2019-2021; la biodegradabilidad del medicamento; las aguas residuales per cápita; y la dilución de estas aguas residuales en las aguas superficiales. Para cada uno de los 25 medicamentos, calcularon el cociente entre la PEC y la PNEC obtenidas. Después clasificaron los medicamentos según su riesgo ambiental en: alto, moderado, bajo o insignificante [6].

Una hormona, tres antibióticos, dos antidepresivos y un AINE que presentan un riesgo alto. De los 25 medicamentos estudiados, se descubrió que 7 presentaban un riesgo ambiental alto, a saber: 1 progestágeno (*levonorgestrel*), 3 antibióticos (*amoxicilina*, *azitromicina* y *ciprofloxacina*), 2 antidepresivos (*sertralina* y *venlafaxina*) y 1 AINE (*diclofenaco*) (d). Se descubrió que otros 3 medicamentos presentaban un riesgo moderado, a saber: 2 estrógenos (*etinilestradiol* y *estradiol*) y 1 antibiótico (*claritromicina*). El riesgo ambiental de los otros 15 medicamentos analizados se consideró bajo o insignificante [6]. Los autores reconocieron que su estudio tiene algunas limitaciones, en particular por la falta de datos sobre algunos medicamentos de uso menos frecuente y por el hecho de que los datos sobre el uso de los medicamentos son de toda Italia, por lo que no se pueden determinar los riesgos en regiones específicas. Sin embargo, según su opinión, si sus cálculos se realizan con frecuencia y se diseminan más, se podrían usar para identificar a los medicamentos que presentan un riesgo ambiental más alto en ciertos países y adoptar medidas para limitar los efectos de estos medicamentos involucrando no solo a la comunidad de investigadores, sino también a los prescriptores, los legisladores y los pacientes [6].

En Francia, los profesionales de la salud afirman que están dispuestos a incorporar el concepto de riesgo ambiental en la

práctica. Un equipo de investigadores de la Universidad de Angers sondeó la disposición de los médicos residentes de cambiar su forma de prescribir para disminuir su impacto ambiental. Se envió un cuestionario a 358 médicos residentes entre noviembre de 2018 y mayo de 2019. El 98% de los 177 residentes que respondieron afirmaron que estaban dispuestos a cambiar su manera de prescribir para disminuir su impacto ambiental, siempre y cuando no afectara la eficacia y la seguridad del tratamiento. Todos los residentes afirmaron que estaban dispuestos a tomar en cuenta el “puntaje de riesgo” si se incorporaba a su software médico. También expresaron su interés en aprender más sobre el impacto ambiental de los medicamentos como parte de su práctica [19].

Hasta disponer de datos específicos y completos sobre el impacto ambiental de todos los medicamentos que se comercializan, los primeros pasos para disminuir la contaminación del agua son prescribir menos y desarrollar una atención médica preventiva.

Revisión producida de manera colectiva por el equipo editorial de Prescrire: sin conflictos de interés

Notas

a- En comparación con los medicamentos de uso humano, se dispone de menos información sobre las fuentes de contaminación por medicamentos asociados a la actividad ganadera. Los niveles de medicamentos en los efluentes ganaderos varían según el tipo y tamaño de las granjas. También son intermitentes, y se presentan tras los períodos en los que se trata a los animales. Sin embargo, los desechos de los animales que se usan como fertilizantes esparciéndolos sobre el suelo (aproximadamente 300 millones de toneladas anuales en Francia) contribuyen a la contaminación “difusa” (ref. 4,20).

b- Se espera que la nueva revisión de la legislación farmacéutica europea, que está en marcha a mediados de 2024, fortalezca el cumplimiento de las normas ambientales vigentes para limitar las posibles consecuencias negativas de los medicamentos sobre el ambiente y la salud pública (ref. 21).

c- En el pasado, otros equipos han realizado estudios similares. Por ejemplo, un equipo francés desarrolló un modelo para predecir por día y hora el volumen de medicamentos en las aguas residuales (ref. 22).

d- En noviembre de 2023, Prescrire resaltó los efectos nocivos del diclofenaco, tanto para los humanos como para el medioambiente (ref. 23).

Referencias seleccionadas de la búsqueda bibliográfica de Prescrire

1. Prescrire Rédaction “Résidus de médicaments dans les eaux: une pollution diffuse et complexe” *Rev Prescrire* 2019; **39** (432): 779-781.
2. OECD “Pharmaceutical Residues in Freshwater. Hazards and Policy Responses” OECD Publishing, Paris 2019: 17 pages.
3. Prescrire Rédaction “Pollution mondiale des cours d’eaux par les médicaments” *Rev Prescrire* 2022; **42** (469): 867.
4. Lecomte V et al. “Contamination des milieux aquatiques par les résidus de médicaments: exposition, risques écotoxicologiques, antibiorésistance et leviers d’action” *Environ Risque Santé* 2023; **22** (5): 359-375.
5. Académie nationale de pharmacie “Médicaments et environnement” Report March 2019: 59 pages.
6. Giunchi V et al. “The environmental impact of pharmaceuticals in Italy: Integrating healthcare and eco-toxicological data to assess and potentially mitigate their diffusion to water supplies” *Br J Clin Pharmacol* 2023; **89**: 2020-2027.
7. Togola A “État de la contamination des eaux usées, eaux superficielles et eaux souterraines par les substances pharmaceutiques” *Environ Risque Santé* 2018; **17** (S1): 7-14.
8. “Directive 2000/60/EC of the European Parliament and of the Council of 23 October 2000 establishing a framework for Community action in the field of water policy” *Official Journal of the European Communities* L237, 22 December 2000: 1-73.
9. European Parliament “Curbing chemical pollution in EU waters” In brief September 2023: 2 pages.
10. “Commission Implementing Decision (EU) 2020/1161 of 4 August 2020 establishing a watch list of substances for Union-wide monitoring in the field of water policy pursuant to Directive 2008/105/EC of the European Parliament and of the Council” *Official Journal of the European Union* L257, 6 August 2020: 32-35.
11. European Commission “Proposal for a Directive of the European Parliament and of the Council amending Directive 2000/60/EC establishing a framework for Community action in the field of water policy, directive 2006/118/EC on the protection of groundwater against pollution and deterioration and Directive 2008/105/EC on environmental quality standards in the field of water policy” Brussels, 26 October 2022: 87 pages.
12. “Directive 2004/27/EC of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 amending Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use” *Official Journal of the European Communities* 30 April 2004 L136: 34-57.
13. European Medicines Agency “Guideline on the environmental risk assessment of medicinal products for human use” 15 February 2024: 64 pages.
14. Celle-Jeanton H et al. “Evaluation of pharmaceuticals in surface water: Reliability of PECs compared to MECs” *Environ Int* 2014; **73**: 10-21.
15. “Impact of pharmaceuticals on the Environment” Janusinfo Region Stockholm. janusinfo.se/inenglish accessed 7 May 2024: 3 pages.
16. “Environmentally classified pharmaceuticals” Stockholms Läns Landsting. Stockholm County Council 2014-2015: 52 pages.
17. “Classification” janusinfo.se accessed 6 January 2024: 11 pages.
18. “SLL’s table of environmentally hazardous drug substances developed under the Stockholm County Council’s Environmental Program 2017-2021” janusinfo.se/inenglish.4.7e3d365215ec82458644daab.html accessed 3 January 2024: 1 page.
19. Dupont B and Faure S “Le hazard score, un outil pour réduire l’impact environnemental des prescriptions” *Actualités pharmaceutiques* 2020; **594**: 27-32.
20. Agence de l’environnement et de la maîtrise de l’énergie (Ademe) “Matières fertilisantes organiques: gestion et épandage” Guide des bonnes pratiques 2018: 15 pages.
21. European Commission “European Health Union: Commission proposes pharmaceuticals reform for more accessible, affordable and innovative medicines” Press release, Brussels 26 April 2023: 4 pages.
22. Pouzol T et al. “Modelling daily and hourly loads of pharmaceuticals in urban wastewater” *Int J Hyg and Environ Health* 2020; **229**: 31 pages.
23. Prescrire Editorial Staff “Diclofenac: also harmful for the environment” *Prescrire Int* 2023; **32** (253): 278.