

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 27, número 2, mayo 2024



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 Vaca, 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; propiedad intelectual y patentesética 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 (formato: en línea). DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.11397273>

Índice

Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2024; 27(2)

Noticias sobre la Covid

La OMS confirma cómo se propagan los virus por el aire. Los CDC tal vez miren para otro lado Amy Maxmen	1
Vacunas anticovidicas de ARN mensajero para niños de 6 meses a 5 años Prescrire International 2024; 33 (255):14	2
¿Es el antivirico Paxlovid un fracaso? Maryanne Demasi, 8 de abril de 2024	3
Nirmatrelvir para pacientes ambulatorios adultos vacunados o no vacunados contra la covid-19 Hammond J, Fountaine RJ, Yunis C, Fleishaker D et al	5

Medicamentos a Evitar

Cambios principales en la actualización de 2024 de medicamentos que se deben evitar Prescrire International, 2024; 33 (256): 50(3)	6
Para ofrecer una mejor atención al paciente: medicamentos a evitar en 2024 Prescrire International, 2024; 33 (256): 50(1)-50(11)	6

Innovación

Valoraciones que hizo Prescrire de medicamentos nuevos durante 2023: una breve revisión Prescrire International 2024; 33 (258): 100-102	16
Abemaciclib (Verzenio), palbociclib (Ibrance) y ribociclib (Kisqali) como complemento de un inhibidor de la aromatasa para tratar algunos cánceres de mama Prescrire International 2024; 33 (255):7	19
Abemaciclib (Verzenio) + tratamiento endocrino como tratamiento adyuvante para tratar algunos cánceres de mama en etapa inicial Prescrire International 2024; 33 (255):12	22
Ambrisentan (Volibris u otras marcas) para la hipertensión pulmonar arterial a partir de los ocho años Prescrire International, 2024; 33 (256): 44	23
Amivantamab (Rybrevant) para tratar el cáncer pulmonar no microcítico con una mutación de inserción en exón 20 Prescrire International 2024; 33 (257): 65	24
Asciminib (Scemblix) para tratar la leucemia mieloide crónica Prescrire International, 2024; 33 (256): 41	25
Avalglucosidasa alfa (Nexviadyne) para tratar la enfermedad de Pompe Prescrire International, 2024; 33 (256): 39-40	26
Axicabtagén ciloleucel (Yescarta) como tratamiento de segunda línea para algunos linfomas de células B Prescrire International 2024; 33 (255):11	28
Brolucizumab (Beovu) para el edema macular diabético Prescrire International, 2024; 33 (256): 43	29
Extracto de corteza de abedul en gel cutáneo (Filsuvez) para tratar la epidermolisis ampollosa Prescrire International, 2024; 33 (256): 33-35	30
Ciproheptadina para aumentar de peso: un uso de alto riesgo Prescrire International, 2024; 33 (256): 49	33
CRISPR/Cas 9. La FDA aprueba una terapia génica CRISPR/Cas9 para tratar la anemia falciforme Worst Pills, Best Pills. Marzo, 2024	33
Crizotinib (Xalkori) para tratar a niños con linfoma anaplásico de células grandes en recaída o refractario Prescrire International 2024; 33 (258): 99	35
Dapagliflozina (Forxiga) para tratar la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada Prescrire International 2024; 33 (258): 97	35

Donislecel para diabetes tipo 1 frágil: No utilizar Worst Pills, Best Pills. Enero, 2024	37
Maribavir (Livtency) para tratar la infección por citomegalovirus refractaria Prescrire International 2024; 33 (258): 93-95	39
Olaparib (Lynparza) en combinación con abiraterona para tratar el cáncer de próstata metastásico resistente a la privación androgénica Prescrire International 2024; 33 (258): 98-99	42
Olaparib (Lynparza) como tratamiento complementario para algunos cánceres de mama con mutación BRCA Prescrire International, 2024; 33 (256): 35-36	43
Olaparib (Lynparza) como tratamiento de “mantenimiento” para algunos cánceres de ovario avanzados después de la quimioterapia de primera línea Prescrire International, 2024; 33 (256): 37-38	45
Osimertinib (Tagrisso) como tratamiento complementario para algunos cánceres pulmonares Prescrire International 2024; 33 (257): 66	47
Pembrolizumab (Keytruda) como tratamiento de segunda o siguientes líneas para varios tipos de cáncer con defectos de la reparación del ADN Prescrire International, 2024; 33 (256): 44	48
Sufentanilo sublingual (Dzuevo) para el dolor agudo Prescrire International, 2024; 33 (256): 45-46	48
Teclistamab (Tecvayli) para tratar el mieloma múltiple después de varias líneas de tratamiento Prescrire International, 2024; 33 (256): 42	50
Tildrakizumab (Humetri) para tratar la psoriasis en placas: 200 mg en una jeringa precargada y 100 mg en una pluma precargada Prescrire International 2024; 33 (257): 64	51
Trastuzumab deruxtecán (Enhertu) para los cánceres gástricos HER-2 positivos tras el fracaso de la quimioterapia combinada con trastuzumab Prescrire International 2024; 33 (257): 67-68	51
Vacuna neumocócica 20-valente (Apexxnar) para adultos Prescrire International, 2023; 33 (255):8	53
Vacunas contra el virus respiratorio sincitial (VRS) para adultos mayores de 60 años y para proteger a los recién nacidos Worst Pills, Best Pills. Enero, 2024	54
Vacuna VRSpreF (Abrysvo) durante el embarazo para prevenir la infección por VRS en el recién nacido Prescrire International 2024; 33 (258): 89-92	55
Nirsevimab para la prevención de la enfermedad de las vías respiratorias bajas causada por el virus respiratorio sincitial (VRS) en lactantes y niños de hasta 24 meses de edad Worst Pills, Best Pills. Abril, 2024	59
Voxelotor (Oxbryta) para tratar la enfermedad de células falciformes Prescrire International 2024; 33 (257): 61-63	60

Cannabis Medicinal

Asociación entre el consumo de cannabis y la salud cardiovascular en los adultos estadounidenses Jeffers AM, Glantz S, Byers AL, Keyhani S	63
--	----

Resistencia Antimicrobiana

Las bacterias pueden desarrollar resistencia a medicamentos con los que no se han topado antes: los científicos lo descubrieron hace décadas en un experimento clásico Qi Zheng	64
---	----

Ante el creciente impacto de la resistencia a los antimicrobianos, el Grupo de liderazgo mundial (Global Leaders Group) exhorta a los estados miembros de la ONU a tomar medidas audaces y específicas WHO, 4 de abril de 2024	66
Lista de antimicrobianos de importancia médica de la OMS. Una herramienta de gestión de riesgos para mitigar la resistencia a los antimicrobianos debida a su uso no humano WHO, 2024	68
Tendencias mundiales en la resistencia al carbapenem y en las resistencias difíciles de tratar de las bacterias patógenas prioritarias de la Organización Mundial de la Salud: Programa de vigilancia ATLAS 2018-2022 Wise MG, Karlowsky JA, Mohamed N et al.	69
Un nuevo informe documenta un aumento de la farmacoresistencia del VIH al dolutegravir OMS, Comunicado de prensa, 5 de marzo de 2024	70
Acelerar el acceso a los antibióticos y su administración: un nuevo modelo para salvaguardar la salud pública Cohn J, Mendelson M, Kanj SS, Shafiq N, Boszczowski I, Laxminarayan R.	71
Los bonos de exclusividad de datos transferibles no son la solución a la crisis del desarrollo de antimicrobianos Salud y Fármacos	71
La resistencia a los antimicrobianos y la gran brecha: la desigualdad en las prioridades y agendas entre el Norte Global y el Sur Global amenaza la mitigación de la resistencia a los antimicrobianos a nivel global Mendelson M, Laxminarayan R, Limmathurotsakul D et al.	73
Comprender la experiencia y las necesidades de apoyo de las personas que viven con infecciones resistentes a los antimicrobianos en el Reino Unido a través de un análisis fenomenológico interpretativo Hamilton, R.A., Lond, B., Wilde, L. et al	73
Revisión de la evidencia y recomendaciones para aplicar la genómica a la vigilancia de la resistencia a los antimicrobianos: informes de un grupo internacional de expertos Baker KS, Jauneikaite E, Nunn JG et al. SEDRIC Genomics Surveillance Working Group.	74
Prevalencia de prescripciones innecesarias de antibióticos durante las visitas al dentista, 2019 Murphy AM, Patel UC, Wilson GM, Suda KJ.	74
Reconsiderar la clindamicina para la seguridad del paciente dental Therapeutics Letter, número 148, abril de 2024	75
Un informe menciona avances, pero afirma que las principales economías deben hacer más para luchar contra la resistencia a los antimicrobianos Chris Dall, MA	75

Prescripción

La EMA, HMA y la Comisión Europea publican por primera vez la información electrónica (ePI) de medicamentos de uso humano Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), 16 de noviembre de 2023	76
Cuando la causa de un trastorno no es inmediatamente obvia: ¿podría deberse a un medicamento? Prescrire International 2024; 33 (255):26	77
¿Cómo influyen las estrategias de evaluación y mitigación de riesgos en la práctica clínica? Encuesta nacional a médicos Sarpawari A, Lu Z, Russo M, Zakoul H, Lee SB et al.	78
Progreso pragmático y mejora de los conocimientos médicos para la salud global Manuela Fernández Pinto	79
Comparando la administración por las fuerzas del orden de 8 miligramos de naloxona intranasal con 4 miligramos al responder a un caso sospechoso de sobredosis de opiáceos - Nueva York, marzo de 2022-agosto de 2023 Payne ER, Stancliff S, Rowe K, Christie JA, Dailey MW.	79
Riesgos a largo plazo del uso de inhibidores de la bomba de protones Worst Pills, Best Pills. Febrero 2024	80

Pregabalina: evite su uso para tratar las convulsiones focales, el trastorno de ansiedad generalizada y el dolor neuropático	
Prescrire International 2024; 33 (257): 73	82
Riesgo de recurrencia del herpes zóster oftálmico tras recibir la vacuna recombinante contra el herpes zóster	
Walia A, Sun Y, Acharya NR.	83
Nuevo ensayo aleatorio: No use opiáceos para el dolor lumbar o cervical agudo inespecífico	
Worst Pills, Best Pills. Abril, 2024	84
Comparación de las características de los pacientes que reciben los nuevos fármacos para la distrofia muscular durante los ensayos con los que lo hacen durante la atención habitual	
Hong D, Avorn J, Wyss R, Kesselheim AS.	86
<hr/>	
Enfermedades Crónicas	
<hr/>	
Concordancia entre las listas de medicamentos esenciales y las guías para diabetes en América Latina y el Caribe	
Urtasun MA, Dorati C, Cañas M, Bruzzone MS, Marin GH, et al..	87
Dietas muy bajas en calorías y sustitución total de la dieta en la diabetes tipo 2: ¿cuál es la situación actual?	
Roy Taylor	87
El manejo de la obesidad puede dar lugar a un problema "oculto"	
Matías A. Loew	92
Efecto de la semaglutida en los eventos cardiovasculares graves	
Drug and Therapeutics Bulletin 2024;62:35.	93
Minimizar los corticosteroides inhalados en la EPOC	
Therapeutics Letter, número 145 diciembre de 2023	94
Apixabán es más seguro y eficaz que rivaroxabán en la fibrilación auricular no valvular	
Therapeutics Letter, número 146 febrero de 2024	94
<hr/>	
El Adulto Mayor	
<hr/>	
Recomendaciones para la medicación segura en las urgencias geriátricas (GEMS-Rx): Delphi Modificado para generar una Lista de Prescripciones de Alto Riesgo para los Pacientes Mayores en Urgencias	
Rachel M. Skains et al.	95
Nuevo Análisis: La aspirina diaria en dosis bajas no sirve para prevenir el primer ictus en ancianos sanos	
Worst Pills, Best Pills. Febrero 2024	96
<hr/>	
Oncología	
<hr/>	
Recomendaciones que hace la Red Nacional Integral contra el Cáncer de los medicamentos oncológicos aprobados por la vía acelerada	
Cliff ERS, Rome RS, Kesselheim AS, Rome BN.	97
Beneficios añadidos e ingresos que aportan los fármacos oncológicos aprobados por la Agencia Europea del Medicamento entre 1995 y 2020: estudio retrospectivo de cohortes	
Brinkhuis F, Goettsch W G, Mantel-Teeuwisse A K, Bloem L T.	98
Análisis empírico de la supervivencia global que aportan los fármacos aprobados por la FDA estadounidense (2006-2023)	
Elbaz J, Haslam A, Prasad V	98
Beneficios clínicos y resultados regulatorios de los medicamentos contra el cáncer que reciben la aprobación acelerada	
Liu ITT, Kesselheim AS, Cliff ERS.	99
Una prueba genética podría salvar la vida de cientos de pacientes en quimioterapia	
Arthur Allen	100
Valor clínico de las dianas moleculares y las terapias contra el cáncer dirigidas al genoma y aprobadas por la FDA	
Tibau A, Hwang TJ, Molto C, Avorn J, Kesselheim AS.	102

Fármacos cardiovasculares/antiinflamatorios reutilizados para tratar o prevenir el cáncer: Una revisión sistemática y meta-análisis de ensayos aleatorios Benjamin DJ, Haslam A, Prasad V.	103
--	-----

Salud de la Mujer y los Niños

Se reafirma la recomendación de tomar suplementos de ácido fólico para prevenir los defectos congénitos Worst Pills, Best Pills. Febrero 2024	103
Recomendaciones sobre el uso de valproato en varones para evitar el posible riesgo de trastornos del neurodesarrollo en sus hijos tras la exposición paterna AEMPS, 15 de enero de 2024	105
Zuranolona, medicamento oral para la depresión posparto Worst Pills, Best Pills. Marzo, 2024	107
Un modelo basado en el empoderamiento para manejar la menopausia Martha Hickey, Andrea Z LaCroix, Jennifer Doust, Gita D Mishra et al.	109
Optimizar la salud tras la menopausia precoz Gita D Mishra, Melanie C Davies, Sarah Hillman, Hsin-Fang Chung, Subho Roy, Kate Maclaran, Martha Hickey	109
Promover la salud mental durante la transición a la menopausia Lydia Brown, Myra S Hunter, Rong Chen, Carolyn J Crandall et al.	109
Manejo de la menopausia después del cáncer Martha Hickey, Partha Basu, Jenifer Sassarini, Mariken E Stegmann et al.	110
Las empresas presentan la menopausia como un "problema médico" y promueven que las mujeres usen tratamientos ineficaces, según varios artículos Natasha May	110

Salud Mental

Desprescribir medicamentos psiquiátricos para reducir los daños y empoderar a los pacientes: entrevista con el psiquiatra Swapnil Gupta Ayurdhi Dhar	111
Trastorno de Atención por hiperactividad en adultos Therapeutics Letter, número 144 septiembre de 2023	115

Farmacia

Servicios farmacéuticos basados en la atención primaria de salud: Herramienta para la evaluación de la calidad de la prestación de los servicios farmacéuticos en países de la Región de las Américas OPS 2024	116
Cómo comprar medicamentos de venta con receta en línea de forma segura Worst Pills, Best Pills. Enero, 2024	116
Argentina. Desregulación económica y venta de medicamentos fuera de las farmacias Sonia Uema.	118
Brasil. Anvisa aprueba las etiquetas reducidas Salud y Fármacos	119
Colombia. Esta es la nueva apuesta de la industria farmacéutica en Colombia Diario del Sur, abril 24, 2024	120
Una de las cadenas de droguerías más grandes de México anuncia su llegada a Colombia Redacción Salud	121
EE UU. La mafia de las aseguradoras (los gestores de prestaciones farmacéuticas) viene por las farmacias comunitarias Matthew Cunningham-Cook,	121
EE UU. La empresa CVS y el regulador de farmacias de Ohio llegan a un acuerdo por falta de personal de US\$1,5 millones, el mayor de la historia de Ohio Marty Schladen	124

EE UU. Disponibilidad y coste de medicamentos genéricos caros y de prescripción frecuente: Un análisis transversal de las farmacias de venta directa al consumidor Lalani, H., Tessema, F.A., Kesselheim, A. et al.	125
Nuevas formas de compensar a las farmacias comunitarias Salud y Fármacos	125
En las farmacias Walgreens se harán ensayos clínicos con medicamentos contra la obesidad Salud y Fármacos	126
EE UU. Doble control de la medicación: Errores de medicación en pacientes psiquiátricos hospitalizados, identificadas en el momento del ingreso mediante portales web de Medicaid y las facturas electrónicas de productos farmacéuticos Su Su E. Oo, Ian R. McGrane;	126
México. Médicos de farmacias: Entre consultas económicas, filas de pacientes y precariedad laboral Felipe Morales Fredes	127
México. Aseguran casi 11 mil medicamentos que farmacias vendían hasta 10 veces más caros El Diario, 11 de marzo de 2024	128
México. La razón por la que CDMX suspendió 138 farmacias e incautó medicamentos Omar Tinoco Morales	128
Perú. Ministro de Salud, César Vásquez, anuncia nuevo decreto sobre medicamentos genéricos y otras medidas Camila Calderón	129
Perú. Farmacias en Perú podrán ofrecer consultas médicas y vender víveres empaquetados Carlos Espinoza	130

Utilización

“Más de la mitad de los medicamentos que se recetan son innecesarios” Lluís Amiguet	131
Los medicamentos recetados son la principal causa de muerte, y los tratamientos psiquiátricos son la tercera causa de muerte Peter C. Gøtzsche,	132
Cumplimiento de la medicación: de evaluador a evaluado Steiner JF	136
Hablar del uso racional de los medicamentos en la escuela: revisión bibliográfica Brandi T; Pinheiro T Da S, Castilho S R. de.	137
Características, factores predictivos y consecuencias de la interrupción del tratamiento de la tuberculosis: Un estudio de cohortes retrospectivo multicéntrico Oh AL, Makmor-Bakry M, Islahudin F, Ting CY, Chan SK, Tie ST.	137

Noticias sobre la Covid

La OMS confirma cómo se propagan los virus por el aire. Los CDC tal vez miren para otro lado

Amy Maxmen

KFF, 1 de mayo de 2024

<https://kffhealthnews.org/news/article/la-oms-confirma-como-se-propagan-los-virus-por-el-aire-los-cdc-tal-vez-miren-para-otro-lado-2/>

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha emitido un informe que transforma la manera en que el mundo comprende infecciones respiratorias como covid-19, la gripe y el sarampión.

Noticias en español es una sección de KFF Health News que contiene traducciones de artículos de gran interés para la comunidad hispanohablante, y contenido original enfocado en la población hispana que vive en los Estados Unidos.

Motivada por graves errores durante la pandemia, la OMS convocó a unos 50 expertos en virología, epidemiología, ciencia de aerosoles e ingeniería biológica, entre otras especialidades, que pasaron dos años revisando evidencia sobre cómo se propagan los virus y bacterias por el aire.

El informe de la OMS no recomienda acciones a los gobiernos, hospitales o al público en general. Queda por ver si los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) utilizarán esta información en su propia orientación sobre el control de infecciones en entornos de atención médica.

La OMS concluyó que la transmisión aérea ocurre cuando las personas enfermas exhalan patógenos que quedan suspendidos en el aire, contenidos en pequeñas partículas de saliva y moco que, a su vez, son inhaladas por otros.

Aunque pueda parecer obvio, y algunos investigadores han abogado por este reconocimiento durante más de una década, el que perduró es un dogma alternativo que impidió a las autoridades sanitarias decir que el covid se transmitía por vía aérea hasta muchos meses entrada la pandemia.

Específicamente, se basaron en la noción tradicional de que los virus respiratorios se propagan principalmente a través de gotas expulsadas por la nariz o la boca de una persona infectada. Estas gotas infectan a otros al caer directamente en su boca, nariz u ojos, o entran en estos orificios por los dedos contaminados con estas gotas.

Aunque estas vías de transmisión siguen ocurriendo, especialmente entre niños pequeños, expertos han concluido que muchas infecciones respiratorias se propagan simplemente al inhalar aire contaminado con virus.

“Esto es un cambio radical”, dijo Julian Tang, virólogo clínico de la Universidad de Leicester en el Reino Unido, quien asesoró a la OMS para el informe. También ayudó a la agencia a crear [una herramienta en línea](#) para evaluar el riesgo de transmisión aérea en interiores.

Peg Seminario, especialista en salud y seguridad ocupacional en Bethesda, Maryland, aplaudió el cambio después que las autoridades sanitarias se resistieran por años. “El dogma de que las gotas son una forma principal de transmisión es ahora la

posición de la ‘Tierra plana’”, dijo. “¡Viva! Finalmente estamos reconociendo que la Tierra es redonda”.

El cambio pone un nuevo énfasis en la necesidad de mejorar la ventilación en interiores y almacenar máscaras de calidad antes que se desate la próxima enfermedad transmitida por vía aérea. Lejos de ser una posibilidad remota, el sarampión está [en aumento este año](#) y la [gripe aviar H5N1](#) se está propagando entre el ganado en varios estados.

Los científicos temen que a medida que el virus H5N1 pase más tiempo en mamíferos, podría [evolucionar para infectar](#) más fácilmente a las personas y propagarse entre ellas por el aire.

Las creencias tradicionales sobre la transmisión por gotas ayudan a explicar por qué la OMS y los CDC se centraron tanto en lavarse las manos y en limpiar las superficies al comienzo de la pandemia. Estos consejos eclipsaron las recomendaciones para el uso de máscaras N95 que filtran la mayoría de las partículas de virus suspendidas en el aire.

Los empleadores negaron a muchos trabajadores de salud el acceso a las N95, insistiendo en que solo aquellos que trabajaban rutinariamente a pocos metros de pacientes con covid las necesitaban. Más de [3,600 trabajadores de salud murieron](#) en el primer año de la pandemia, muchos debido a la falta de protección.

Sin embargo, un comité asesor de los CDC parece estar dispuesto a ignorar la actualización científica cuando se trata de su propia orientación pendiente sobre las instalaciones de atención médica.

Lisa Brosseau, experta en aerosoles y consultora del Centro de Investigación y Política de Enfermedades Infecciosas en Minnesota, advierte sobre volver a vivir el 2020 si eso sucede.

“El momento de la verdad llega cuando se toman decisiones sobre cómo proteger a las personas”, dijo Brosseau. “Los científicos de aerosoles pueden ver este informe como una gran victoria porque piensan que a partir de ahora todo seguirá a la ciencia. Pero esto no funciona así y todavía hay barreras importantes”.

El dinero es una de ellas.

Si una enfermedad respiratoria se propaga por inhalación, significa que las personas pueden reducir su riesgo de infección en interiores a través de métodos a veces costosos para limpiar el aire, como la ventilación mecánica o los purificadores de aire, y usando una máscara N95.

Hasta ahora, los CDC han sido reacios a presionar por tales acciones, mientras actualiza las directrices fundamentales para frenar las infecciones transmitidas por el aire en hospitales,

hogares de adultos mayores, prisiones y otras instalaciones que brindan atención médica.

Este año, un comité asesor de los CDC publicó el [borrador de una guía](#) que difiere significativamente del informe de la OMS. Mientras que el informe de la OMS no caracteriza a los virus y bacterias transmitidos por vía aérea como “viajeros” de distancias cortas o largas, el borrador de los CDC mantiene esas categorías tradicionales. Recomienda máscaras quirúrgicas menos ajustadas, en lugar de las N95 para patógenos que “se propagan predominantemente por distancias cortas”.

Las máscaras quirúrgicas bloquean muchas menos partículas de virus en el aire que las N95, que cuestan aproximadamente 10 veces más.

Los investigadores y trabajadores de salud [han reaccionado con indignación](#) al borrador del comité, y han enviado cartas y peticiones a los CDC. Dicen que tergiversa la ciencia y que pone en peligro la salud. “Una separación entre distancias cortas y largas es totalmente artificial”, dijo Tang.

Los virus transmitidos por aire viajan de manera similar al humo del cigarrillo, explicó. El olor será más fuerte junto a un fumador, pero los que están más lejos inhalarán más y más humo si permanecen en la habitación, especialmente cuando no hay ventilación.

De la misma manera, las personas abren ventanas cuando queman tostadas para que el humo se disipe antes de llenar la cocina y activar una alarma. “¿Creen que los virus se detienen después de 3 pies y caen al suelo?”, dijo Tang sobre la noción clásica de distancia. “Eso es absurdo”.

El comité asesor de los CDC está compuesto principalmente por investigadores de control de infecciones en grandes sistemas hospitalarios, mientras que la OMS consultó a un grupo diverso de científicos que examinaron muchos tipos diferentes de estudios.

Por ejemplo, [uno de los análisis](#) de la OMS examinó las nubes de vapor expulsadas por cantantes y músicos que tocaban clarinetes, trombones, saxofones y trompetas. Otro [revisó 16 investigaciones](#) sobre brotes de covid en restaurantes, un gimnasio, una fábrica de procesamiento de alimentos y otros lugares, encontrando que una ventilación insuficiente probablemente empeoró el problema sanitario.

En respuesta a la protesta, los CDC [devolvieron el borrador](#) a su comité para su revisión, pidiéndole que reconsiderara sus consejos. Desde entonces, se han realizado reuniones privadas con un grupo de trabajo ampliado. Pero el sindicato National Nurses United obtuvo notas de las conversaciones a través de una solicitud de registros públicos a la agencia.

Los registros sugieren una presión para una protección más relajada. “Puede ser difícil en cuanto a la conformidad no tener las mascarillas quirúrgicas como una opción”, dijo un miembro no identificado, según las [notas de la discusión del comité del 14 de marzo](#). Otro advirtió que “el suministro y el cumplimiento serían difíciles”.

El sindicato de enfermeras [escribió en su sitio web](#): “El Grupo de Trabajo ha priorizado los costos y ganancias del empleador (a menudo bajo el paraguas de ‘viabilidad’ y ‘flexibilidad’) por sobre las protecciones sólidas”.

Jane Thomason, higienista industrial principal del sindicato, dijo que los registros de la reunión sugieren que el grupo de los CDC está trabajando al revés: moldeando sus definiciones de transmisión aérea para que se ajusten al resultado que prefiere.

Tang espera resistencia al informe de la OMS. “Las personas de control de infecciones que han construido sus carreras en esto se opondrán”, dijo. “Se necesita mucho tiempo para cambiar la forma de pensar de las personas”.

Los CDC se negaron a hacer comentarios sobre cómo el cambio de la OMS podría influir en sus políticas finales sobre el control de infecciones en instalaciones de salud, normas que podrían no completarse este año.

Formular políticas para proteger a las personas de inhalar virus transmitidos por el aire es algo complejo por la cantidad de factores que influyen en cómo se propagan en interiores, como la ventilación, la temperatura y el tamaño del espacio.

Agrega complejidad que los responsables de formularlas deben sopesar el costo de varias dolencias, desde el covid hasta los resfriados y la tuberculosis, contra la carga de la protección. Y los costos a menudo dependen del contexto: si un brote ocurre en una escuela o en una sala oncológica.

“¿Cuál es el nivel de mortalidad que las personas aceptarán sin precauciones?”, dijo Tang. “Esa es otra pregunta”.

Vacunas anticovidicas de ARN mensajero para niños de 6 meses a 5 años

(Covid-19 messenger RNA vaccines for children aged 6 months to 5 years)

Prescrire International 2024; 33 (255):14

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2024; 27 (2)*

Tags: ARNm, vacunas contra el covid, pandemia, vacunas en pediatría

● No se demostró su eficacia contra el riesgo de padecer la enfermedad grave.

Las formas graves de la enfermedad por covid-19 son raras en lactantes y niños [1]. Las evaluaciones clínicas comparativas de

las vacunas anticovidicas de ARN mensajero (ARNm) se han realizado principalmente con las vacunas *tozinamerán* y *elasomerán*, que se dirigen contra la primera cepa del SARS-CoV-2 aislada a finales de 2019 [1-3].

Para los niños de 6 meses a 5 años, estas vacunas se han evaluado principalmente en un ensayo clínico aleatorizado controlado con placebo con pacientes que no habían sido

vacunados y durante un período en el que predominaba la variante ómicron. Se incluyó a aproximadamente 2000 niños en el ensayo clínico de *tozinamerán* (con un esquema de vacunación de tres dosis) y a aproximadamente 6400 niños en el ensayo clínico de *elasomerán* (con un esquema de dos dosis). La mayoría de los niños incluidos en estos ensayos clínicos no tenían ningún factor de riesgo para padecer las formas graves de la covid-19 [2,3].

Estos ensayos clínicos no se diseñaron para evaluar la eficacia para prevenir las formas graves de la enfermedad [2,3]. En el ensayo clínico de *tozinamerán*, después de una mediana de seguimiento de dos meses tras la tercera dosis, el 1% de los niños en el grupo vacunado había presentado síntomas de covid-19, frente al 3,5% en el grupo placebo (reducción del riesgo relativo de aproximadamente un 72%). En el ensayo clínico de *elasomerán*, después de una mediana de seguimiento de alrededor de 70 días tras la segunda dosis, aproximadamente un 4% de los niños en el grupo vacunado había presentado covid-19 sintomática, frente al 7% en el grupo placebo (reducción del riesgo relativo de aproximadamente un 40%) [2-4].

¿Es el antivírico Paxlovid un fracaso? (*Is the antiviral drug Paxlovid a dud?*)

Maryanne Demasi, 8 de abril de 2024

<https://blog.maryannedemasi.com/p/is-the-antiviral-drug-paxlovid-a>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2024; 27 (2)*

Tags: tratamiento covid, nirmatrelvir, ritonavir, mal uso de medicamentos, politización de la prescripción, politización covid, prescripción inadecuada, desperdicio de fármacos, Califf, FDA

De todos los antivirales contra la covid-19, el Paxlovid de Pfizer ha sido el más exitoso. No por su seguridad y eficacia, sino por su capacidad para hacer que la empresa obtuviera miles de millones en ganancias, a pesar de ser prácticamente ineficaz para la mayoría de las personas.

En noviembre de 2021, antes de que se divulgara información sobre este producto, la Administración Biden se comprometió a comprar 10 millones de tratamientos de Paxlovid [1], a la espera de recibir la autorización del regulador de medicamentos estadounidense.

Un mes más tarde, la FDA concedió a Paxlovid la autorización de uso de urgencia (EUA o *emergency use authorisation*) para su uso en pacientes adultos y pediátricos de 12 años o más [2].

La autorización se basó en los datos iniciales de los ensayos [3], que mostraban que el fármaco podía reducir las hospitalizaciones o la muerte (89% de reducción del riesgo relativo, 6% de reducción del riesgo absoluta) en pacientes de alto riesgo que no estuvieran vacunados y no hubieran estado previamente expuestos a la covid-19.

Pero el problema fue que, para entonces (diciembre de 2021), la mayoría de los estadounidenses ya se habían vacunado contra la covid-19 [4] o ya habían estado expuestos al virus [5], lo que hacía que los resultados del ensayo fueran irrelevantes para la mayoría de la gente.

Por lo general, los efectos adversos conocidos de las vacunas anticovidicas de ARNm no son graves: consisten principalmente en reacciones locales y generales, reacciones de hipersensibilidad, arritmias, hipertensión, miocarditis y pericarditis [1,5]. Los dos ensayos clínicos descritos arriba no revelaron ningún efecto adverso previamente desconocido de estas vacunas [2,3].

Referencias

1. "Elasomeran (Spikevax[®]) and covid-19 in children aged 6 to 11 years" *Prescrire Int* 2023; 32 (246): 67.
2. EMA - CHMP "Public assessment report on extension of marketing authorisation for Comirnaty. EMEA/H/C/005735/X/0138" 19 October 2022: 155 pages.
3. EMA - CHMP "Public assessment report for Spikevax. EMEA/H/C/005791/II/0067" 2022: 116 pages.
4. European Commission "SmPC-Spikevax" 15 September 2023.
5. "Tozinameran (Comirnaty[®]) and covid-19 in children aged 5-11 years" *Prescrire Int* 2022; 31 (236): 97.

Pfizer tenía que demostrar que su medicamento podía beneficiar a un mercado más amplio.

El fabricante inició el ensayo EPIC-SR, que estudiaba el uso de Paxlovid en personas que no estaban vacunadas y en personas vacunadas que presentaban al menos un factor de riesgo de contraer covid-19 [clinicaltrials.gov] [6].

Sin embargo, en julio de 2022, Pfizer dejó de inscribir participantes "debido a que se había observado una tasa muy baja de hospitalización o muerte en la población de pacientes de riesgo estándar".

En un comunicado de prensa, la compañía anunció [7] que Paxlovid no logró afectar su "novedoso criterio de valoración primario, el alivio autoinformado y sostenido de todos los síntomas, durante cuatro días consecutivos".

En otras palabras, Paxlovid —una combinación de nirmatrelvir y ritonavir— en comparación con el placebo, no produjo diferencias significativas en el alivio de los síntomas de la covid-19 entre los pacientes que no se encontraban hospitalizados.

Pfizer declaró que era difícil encontrar beneficios en una población que ya presentaba tasas bajas de hospitalización o muerte por covid-19.

Un año después, en agosto de 2023, Pfizer publicó discretamente los resultados desfavorables en clinicaltrials.gov [8], sin ninguna clase de fanfarria y sin que los medios de comunicación prestaran atención. De hecho, los medios siguieron haciendo propaganda de las ventajas de Paxlovid entre la población.

El New York Times, por ejemplo, publicó varios artículos durante la pandemia sobre el «Poder del Paxlovid», animando a más personas a tomar el medicamento y criticando su escasa utilización.

Al mismo tiempo, Pfizer alimentó el miedo de la población exagerando los riesgos de la covid-19, allanando el camino para que los médicos recetaran fármacos como el Paxlovid para tratar la enfermedad. A veces, las afirmaciones eran confusas.

Pfizer, por ejemplo, tuiteó que 3 de cada 4 adultos estadounidenses corrían un "alto riesgo" de padecer covid-19 grave, pero luego citó un estudio que no respaldaba la afirmación; hasta ahora, este tuit confuso ha sido visto 11,6 millones de veces.

"Esto es ridículo", tuiteó Walid Gellad, profesor de Medicina de la Universidad de Pittsburgh. "No sé cómo es legal... 3 de cada 4 adultos no tienen riesgos elevados de padecer covid grave".

Eso no impidió que el comisionado de la FDA, Robert Califf, utilizara las redes sociales para promocionar los beneficios de Paxlovid.

Califf tuiteó que el fármaco podía reducir el riesgo de desarrollar "covid prolongado" basándose en evidencias poco sólidas [9], y admitió haber "estimulado" el uso de Paxlovid porque consideraba que, en general, "la evidencia era sólida" [10].

Califf recibió críticas por su falta de imparcialidad como responsable de la agencia reguladora, pero justificó sus acciones por tratarse de una "emergencia de salud pública".

La experta en asuntos regulatorios Jessica Adams dijo que era una mala excusa.

"Algo va realmente mal con el 'liderazgo' en salud pública, si se cree que todas las normas se pueden tirar a la basura en caso de emergencia", dijo Adams. "La FDA no ha aprendido nada durante la pandemia y está sentando terribles precedentes para futuras emergencias".

Para 2023, los informes de personas que experimentaban síntomas de "rebote" tras el uso de Paxlovid, iban en aumento. Las autoridades ya no podían afirmar [11] que fuera "raro".

Funcionarios de alto nivel, como la exdirectora de los CDC (Centros para el Control y Prevención de Enfermedades o *Centers for Disease Control and Prevention*), Rochelle Walensky [12], el exdirector del NIAID (Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas o *National Institute of Allergy and Infectious Diseases*), Tony Fauci [13], el presidente Joe Biden [14] y la primera dama Jill Biden [15], habían comunicado la reaparición de los síntomas de la covid, tras finalizar el tratamiento con Paxlovid.

Califf restó importancia a las preocupaciones sobre la reaparición de los síntomas diciendo que se trataba de una "distracción" [16], pero un estudio publicado en JAMA Network demostró que el porcentaje de reaparición sintomática en personas con covid-19, de leve a moderada, era de hasta el 25%, después de tomar Paxlovid [17].

En mayo de 2023, la FDA concedió a Paxlovid la aprobación regular [18] para el tratamiento de infecciones leves a moderadas por covid-19, en adultos con alto riesgo de desarrollar una enfermedad grave (incluyendo a los adultos vacunados, a pesar de que no había datos que demostraran los beneficios en esta población).

La semana pasada, Paxlovid volvió a ser el centro de atención después de que el ensayo EPIC-SR se publicara finalmente en el *New England Journal of Medicine* [19], casi dos años después de que Pfizer anunciara la inutilidad del estudio en julio de 2022 [20].

A pesar de toda la cobertura positiva por parte de los medios de comunicación y la publicidad de Paxlovid por parte de las autoridades de salud pública y los asesores gubernamentales, la evidencia es clara.

El Paxlovid, cuyo tratamiento de 5 días cuesta ahora US\$1.400 [21], solo ha demostrado ser eficaz en un grupo de población muy reducido, es decir, en personas sin vacunar que nunca hayan tenido contacto con el virus y que corran un alto riesgo de padecer covid-19 grave.

Referencias

1. Pfizer to Provide U.S. Government with 10 Million Treatment Courses of Investigational Oral Antiviral Candidate to Help Combat COVID-19 | Pfizer. November 18, 2021. https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-provide-us-government-10-million-treatment-courses?utm_source=substack&utm_medium=email
2. Office of the Commissioner. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA authorizes first oral antiviral for treatment of COVID-19. U.S. Food And Drug Administration. December 22, 2021. https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-first-oral-antiviral-treatment-covid-19?utm_source=substack&utm_medium=email
3. Hammond, J., Leister-Tebbe, H., Gardner, A., et al. Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2022; 386(15), 1397–1408. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2118542>
4. CDC. COVID Data Tracker. Centers for Disease Control and Prevention. (n. d.). https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/?utm_source=substack&utm_medium=email#datatracker-home
5. Clarke, K. E., Jones, J. M., Deng, Y., et al. Seroprevalence of Infection-Induced SARS-COV-2 Antibodies — United States, September 2021–February 2022. *Centers for Disease Control and Prevention*. 2022; 71(17), 606–608. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7117e3>
6. Evaluation of protease inhibition for COVID-19 in Standard-Risk patients (EPIC-SR). - Full text view - ClinicalTrials.gov. (n.d.). <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05011511>
7. Pfizer Reports Additional Data on PAXLOVID™ Supporting Upcoming New Drug Application Submission to U.S. FDA. *Business Wire*. June 14, 2022. https://www.businesswire.com/news/home/20220613005755/en/?utm_source=substack&utm_medium=email
8. Evaluation of protease inhibition for COVID-19 in Standard-Risk patients (EPIC-SR). - Study results - ClinicalTrials.gov. (n.d.). <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT05011513>
9. Dr. Robert M. Califf [@DrCaliff_FDA]. (2022, November 14). And preliminary epidemiological findings point to the distinct possibility of the bivalent vaccines and antivirals reducing risk of long Covid. [Post]. X.

- https://twitter.com/DrCaliff_FDA/status/1592269459133431809?s=20&utm_source=substack&utm_medium=email
10. Demasi, M. FDA chief admits to “cheerleading” Pfizer’s antiviral drug Paxlovid. Maryanne Demasi, reports. August 13, 2023. https://blog.maryannedemasi.com/p/fda-chief-admits-to-cheerleading/?utm_source=substack&utm_medium=email
 11. Murray-Atfield, Y., & Kearney, A. COVID-19 infection “rebounds” are rare, but rising in number. What should you do if it happens? ABC News. August 9, 2022. https://www.abc.net.au/news/2022-08-09/covid-19-infection-rebounds-after-antiviral-treatments/101310960?utm_source=substack&utm_medium=email
 12. U.S. CDC director experiences COVID rebound after taking Pfizer’s Paxlovid. Reuters. October 31, 2022. <https://www.reuters.com/world/us/us-cdc-director-tests-positive-covid-19-again-2022-10-31/>
 13. Goodman, B., & Langmaid, V. Fauci says his Covid rebounded after Paxlovid. CNN Health. June 30, 2022. https://edition.cnn.com/2022/06/30/health/covid-paxlovid-fauci-rebound/index.html?utm_source=substack&utm_medium=email
 14. Biden experiences a Covid rebound after treatment with one course of Paxlovid. POLITICO. July 30, 2022. https://www.politico.com/news/2022/07/30/biden-covid-rebound-paxlovid-00048349?utm_source=substack&utm_medium=email
 15. Bennett, K. First on CNN: Jill Biden tests positive for rebound case of Covid-19. CNN Health. August 24, 2022. https://edition.cnn.com/2022/08/24/politics/jill-biden-rebound-covid-19/index.html?utm_source=substack&utm_medium=email
 16. Demasi, M. FDA chief admits to “cheerleading” Pfizer’s antiviral drug Paxlovid. Maryanne Demasi, reports. August 13, 2023b. https://blog.maryannedemasi.com/p/fda-chief-admits-to-cheerleading/?utm_source=substack&utm_medium=email
 17. Yang, Z., Xu, Y., Zheng, R., et al. COVID-19 Rebound After VV116 vs Nirmatrelvir-Ritonavir Treatment. JAMA Network Open. 2024; 7(3), e241765. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.1765>
 18. Pfizer’s PAXLOVID™ receives FDA approval for adult patients at high risk of progression to severe COVID-19 | Pfizer. May 25, 2023. https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizers-paxlovidtm-receives-fda-approval-adult-patients?utm_source=substack&utm_medium=email
 19. Hammond, J., Fountaine, R. J., Yunis, C., et al. Nirmatrelvir for Vaccinated or Unvaccinated Adult Outpatients with Covid-19. New England Journal of Medicine. 2024; 390(13), 1186–1195. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2309003>
 20. Pfizer Reports Additional Data on PAXLOVID™ Supporting Upcoming New Drug Application Submission to U.S. FDA. Business Wire. June 14, 2022b. https://www.businesswire.com/news/home/20220613005755/en/?utm_source=substack&utm_medium=email
 21. Erman, M. Pfizer to price COVID treatment Paxlovid at \$1,390 per course. Reuters. October 18, 2023. <https://www.reuters.com/business/healthcare-pharmaceuticals/pfizer-price-covid-19-drug-paxlovid-1400-five-day-course-wsj-2023-10-18/>

Nirmatrelvir para pacientes ambulatorios adultos vacunados o no vacunados contra la covid-19

(*Nirmatrelvir for Vaccinated or Unvaccinated Adult Outpatients with Covid-19*).

Hammond J, Fountaine RJ, Yunis C, Fleishaker D et al

N Engl J Med. 2024;390(13):1186-1195. doi: 10.1056/NEJMoa2309003.

https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2309003?url_ver=Z39.88-

[2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed](https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2309003?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed) (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2024; 27 (2)

Tags: Paxlovid, tratamiento covid, nirmatrelvir-ritonavir, medicamentos poco útiles, ensayo clínico covid

Resumen

Antecedentes. La combinación de nirmatrelvir con ritonavir se utiliza como tratamiento antiviral para la enfermedad por coronavirus de 2019 de leve a moderada (covid-19). No se ha establecido la eficacia de este tratamiento en pacientes con riesgo estándar de sufrir un caso de covid-19 severo o que están totalmente vacunados y tienen al menos un factor de riesgo de covid-19 grave.

Métodos. En este ensayo de fase 2-3, asignamos aleatoriamente adultos con diagnóstico confirmado de covid-19 que habían comenzado a experimentar síntomas en los últimos 5 días, en una proporción de 1:1, para recibir nirmatrelvir-ritonavir o placebo cada 12 horas durante 5 días. Los pacientes que estaban totalmente vacunados contra la covid-19 y que tenían al menos un factor de riesgo de enfermedad severa, así como los pacientes sin dichos factores de riesgo que nunca se habían vacunado contra covid-19 o no se habían vacunado en el año anterior, eran elegibles para participar. Los participantes registraron diariamente la presencia y gravedad de los signos y síntomas de covid-19 que se habían preespecificado desde el día 1 hasta el día 28. El criterio de valoración principal fue el tiempo transcurrido hasta el alivio sostenido de todos los signos y síntomas de covid-19 preespecificados. También se evaluó la hospitalización

relacionada con covid-19 y la muerte por cualquier causa hasta el día 28.

Resultados. Entre los 1.296 participantes que se sometieron a la aleatorización y se incluyeron en la población total para hacer el análisis, 1.288 recibieron al menos una dosis de nirmatrelvir-ritonavir (654 participantes) o placebo (634 participantes) y realizaron al menos una visita al centro posterior a aquella en la que se obtuvieron los datos basales (basalidad). La mediana del tiempo transcurrido hasta el alivio sostenido de todos los signos y síntomas objetivo de covid-19 fue de 12 días en el grupo nirmatrelvir-ritonavir y de 13 días en el grupo de placebo (P=0,60). Cinco participantes (0,8%) del grupo nirmatrelvir-ritonavir y 10 (1,6%) del grupo placebo fueron hospitalizados por covid-19 o murieron por cualquier causa (diferencia, -0,8 puntos porcentuales; intervalo de confianza del 95%, -2,0 a 0,4). Los porcentajes de participantes que sufrieron eventos adversos fueron similares en los dos grupos (25,8% con nirmatrelvir-ritonavir y 24,1% con placebo). En el grupo de nirmatrelvir-ritonavir, los acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento que se notificaron con mayor frecuencia fueron disgeusia (en el 5,8% de los participantes) y diarrea (en el 2,1%).

Conclusiones. El tiempo transcurrido hasta el alivio sostenido de todos los signos y síntomas de covid-19 no difirió significativamente entre los participantes que recibieron nirmatrelvir-ritonavir y los que recibieron placebo. (Con el apoyo de Pfizer; número EPIC-SR ClinicalTrials.gov, NCT05011513).

Medicamentos a Evitar

Cambios principales en la actualización de 2024 de medicamentos que se deben evitar

(Main changes in the 2024 update of *Prescrire's* drugs to avoid)

Prescrire International, 2024; 33 (256): 50(3)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2024; 27 (2)

Tags: evitar medicamentos inseguros, evitar medicamentos ineficaces, balance riesgo-beneficio de los medicamentos, calidad de la atención médica, prescripción adecuada, medicina basada en la evidencia

Prescrire actualiza su revisión de medicamentos que se deben evitar cada año, en el interés de mejorar el cuidado del paciente.

No se añadieron nuevos medicamentos a la revisión de 2024. Sin embargo, todavía incluye un gran número de medicamentos que son más perjudiciales que beneficiosos, lo que indica que las autoridades de salud no están haciendo lo suficiente para proteger a los pacientes. Al encontrarnos con esta situación, esta revisión procura proporcionar información crucial para ayudar a los profesionales de la salud a evitar exponer a los pacientes a medicamentos que conllevan riesgos desproporcionados. También sugiere opciones terapéuticas más seguras, si existe alguna.

La revisión de *Prescrire* de los medicamentos que se deben evitar si se quiere proporcionar una atención de buena calidad puede ser una base sólida para algunos análisis. Por ejemplo, los académicos australianos usaron la lista de *Prescrire* de medicamentos que se deben evitar para analizar los medicamentos autorizados en el mercado australiano en 2019. Nuestra revisión también permite que se identifiquen fácilmente los medicamentos que no justifican su lugar en la lista de medicamentos “esenciales” que publicó el Ministerio de Salud francés a mediados de 2023.

Debajo se detallan las diferencias principales entre las revisiones de 2023 y 2024

La teriflunomida, nuevamente en la lista de *Prescrire* de medicamentos que se deben evitar. La *teriflunomida* es un inmunosupresor autorizado para tratar la esclerosis múltiple. Se la quitó de la lista mientras evaluábamos su balance riesgo-beneficio para una nueva indicación: niños de 10 años y

mayores. El análisis de los datos de las evaluaciones clínicas mostró que el balance riesgo-beneficio de la *teriflunomida* también es desfavorable para los niños. Por lo tanto, vuelve a formar parte de la lista de *Prescrire* de medicamentos que se deben evitar para dar una atención de gran calidad.

Tres medicamentos ya no están en la lista de *Prescrire* de medicamentos que se deben evitar: la fenfluramina, la folcodina y el tixocortol en spray bucal. La *fenfluramina* es una anfetamina que no está en esta lista porque estamos evaluando su balance riesgo-beneficio para una nueva indicación que ya está autorizada: el síndrome de Lennox-Gastaut en niños. Todavía se debe evitar usarla como complemento del tratamiento antiepiléptico para tratar el síndrome de Dravet, una forma rara y grave de epilepsia infantil (*Prescrire Int* n° 233).

Dos medicamentos no están en esta lista porque ya no se comercializan en Francia (ni en Bélgica o Suiza) y no se les otorgó el permiso de comercialización en ningún otro país europeo mediante el procedimiento centralizado: la *folcodina*, un opioide que se usa como antitusivo, y el *tixocortol* en spray bucal, un corticoesteroide que se usa en combinación con la *clorhexedina* para el dolor de garganta.

La idebenona sigue fuera de la lista después de la reevaluación en 2023. La *idebenona*, un análogo de la coenzima Q10 que aseguran actúa como antioxidante, ya no estaba entre los medicamentos que se debían evitar en 2023 porque estábamos reevaluando su balance riesgo-beneficio para la neuropatía óptica hereditaria de Leber, ya que había surgido nueva información. Después de su reevaluación en 2023, *Prescrire* llegó a la conclusión de que su balance riesgo-beneficio era incierto en lugar de desfavorable. Estos nuevos datos de baja calidad sugieren que la *idebenona* aumenta levemente el número de pacientes cuya agudeza visual mejora o se estabiliza, a costa del riesgo de efectos adversos hepáticos graves. Por lo tanto, la *idebenona* sigue fuera de la lista.

Para ofrecer una mejor atención al paciente: medicamentos a evitar en 2024

(Towards better patient care: drugs to avoid in 2024)

Prescrire International, 2024; 33 (256): 50(1)-50(11)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2024; 27 (2)

Tags: atención médica de calidad, medicamentos con balance riesgo-beneficio negativo, medicamentos ineficaces, medicamentos inseguros, efectos adversos de medicamentos, evaluación independiente de medicamentos

● Para facilitar la elección de una atención de gran calidad y para prevenir que el paciente sufra daños desproporcionados, *Prescrire* ha publicado su actualización anual de medicamentos a evitar.

● *Prescrire* evalúa el balance riesgo-beneficio de un medicamento para tratar un problema clínico específico a través de un procedimiento riguroso que se basa en una búsqueda bibliográfica sistemática reproducible y datos sobre resultados relevantes para los pacientes; se prioriza la evidencia de gran calidad, se compara con el tratamiento de referencia (si lo hay) y se evalúan los efectos adversos del medicamento (los conocidos, los que se pueden esperar y los que se sospechan).

● Nuestra revisión de medicamentos a evitar de 2024 incluye a todos los que fueron analizados por *Prescrire* entre 2010 y 2023

y que están autorizados en la UE o en Francia. Consiste en 105 medicamentos que son más perjudiciales que beneficiosos para todas las indicaciones para las que fueron aprobados.

- En la mayoría de los casos, cuando parece que un tratamiento farmacológico es el mejor tratamiento disponible, existen otros con un balance riesgo-beneficio más favorable. Y, en algunos casos, lo mejor es evitar el uso de un medicamento.
- Incluso cuando se han agotado todas las opciones para tratar a un paciente gravemente enfermo, no se justifica exponerlos a medicamentos con efectos adversos graves cuando no se ha demostrado que mejoren los resultados clínicos. En ocasiones, es aceptable probarlos en ensayos clínicos, siempre que los pacientes entiendan bien que hay incertidumbre sobre su balance riesgo-beneficio y conozcan los objetivos del ensayo clínico; esta información se debe comunicar de forma que el paciente la entienda. Cuando los pacientes deciden no participar en un ensayo clínico, se debe ofrecer un tratamiento sintomático y de apoyo apropiado, para ayudarlos a sobreponerse a la falta de tratamientos farmacológicos eficaces que pudieran mejorar su pronóstico o su calidad de vida.

Esta es la duodécima revisión anual consecutiva de *Prescrire* de medicamentos a evitar [1,2]. En ella, se identifican medicamentos que son más perjudiciales que beneficiosos y se proporcionan las referencias pertinentes. El objetivo es facilitar la elección de tratamientos de gran calidad y prevenir que se dañe a los pacientes o se los exponga a riesgos desproporcionados. Los medicamentos incluidos en la lista (en algunos casos, solo una de sus formas farmacéuticas o una dosis específica) no se deberían usar para ninguna de las indicaciones para los que fueron autorizados en Francia o en la UE.

Una metodología confiable, rigurosa e independiente

¿Qué fuentes de datos y qué metodología utilizamos para evaluar el balance riesgo-beneficio de un medicamento?

Nuestra revisión de medicamentos a evitar de 2024 se basa en los medicamentos y las indicaciones que analizamos en nuestra edición en francés entre 2010 y 2023. Algunos fueron analizados por primera vez, mientras que otros fueron reevaluados tras obtener nuevos datos sobre su eficacia o sus efectos adversos.

Uno de los objetivos principales de nuestras publicaciones es proporcionar a los profesionales de la salud (y, por tanto, a sus pacientes) la información clara, independiente, confiable y actualizada que necesitan, libre de conflictos de interés y de presión comercial o empresarial.

La estructura de *Prescrire* garantiza la calidad de la información que ofrece a sus suscriptores. El equipo editorial cuenta con un conjunto amplio de profesionales de la salud que trabajan en diferentes sectores, sin conflictos de interés. También convocamos a una gran red de revisores externos (especialistas en áreas relevantes y en metodología, y médicos que son representativos de nuestros lectores), y durante cada paso del proceso editorial, los artículos pasan por múltiples controles de calidad y de verificación de la información. Nuestro proceso editorial es colectivo, tal como se representa al firmar los artículos con “©Prescrire”.

Además, *Prescrire* se empeña en mantener su independencia. Nos financiamos únicamente con nuestros suscriptores: no incluimos publicidad ni recibimos subvenciones o subsidios de ningún tipo; tampoco tenemos accionistas. Ninguna empresa, organización profesional, empresa de seguros médicos, agencia gubernamental o autoridad de salud tiene influencia financiera (o de otro tipo) sobre el contenido de nuestras publicaciones.

Comparación con los tratamientos de referencia. El balance riesgo-beneficio de un medicamento y la elección del tratamiento se deben reevaluar continuamente, a medida que emergen nuevos datos sobre su eficacia o sus efectos adversos.

Algunos medicamentos son beneficiosos para algunos problemas y ofrecen ventajas sobre otros tratamientos disponibles, mientras que otros son más perjudiciales que beneficiosos y no se deberían utilizar bajo ninguna circunstancia [3].

Prescrire evalúa los medicamentos y sus indicaciones basándose en una revisión bibliográfica sistemática y reproducible, y en el análisis colectivo de los datos obtenidos por el equipo editorial usando un procedimiento establecido:

- se priorizan los datos de eficacia para dar más importancia a los estudios que se sustentan en evidencia sólida, es decir, los ensayos clínicos aleatorizados, de doble ciego y controlados;
- el medicamento se compara con el tratamiento de referencia (puede no ser un medicamento), si existe alguno, después de haber determinado cuidadosamente cuál es el mejor comparador;
- se analizan los resultados que utilizan los criterios de valoración clínica más relevantes para los pacientes y no los criterios intermedios o subrogados, como los valores de las pruebas de laboratorio, que no tienen una correlación demostrada con la mejora de la calidad de vida del paciente [4,5].

Análisis cuidadoso de los efectos adversos. Los efectos adversos de un medicamento pueden ser más difíciles de analizar, ya que no se documentan con tanto detalle como la eficacia. Esta discrepancia se debe tomar en cuenta cuando se determina el balance riesgo-beneficio de un medicamento.

El perfil de efectos adversos de cada medicamento se evalúa analizando las señales de seguridad que emergieron durante los ensayos clínicos y los estudios de farmacotoxicología en animales, y considerando su afiliación farmacológica.

Cuando se aprueba un nuevo medicamento, aún existe incertidumbre. Puede ser que, durante los ensayos clínicos, se hayan pasado por alto algunos efectos adversos raros pero graves, que pueden emerger después de que un número mayor de pacientes lo use durante varios años [3].

Datos empíricos y experiencia personal: mayor riesgo de sesgo. La evaluación empírica del balance riesgo-beneficio de un medicamento, basado en la experiencia personal, puede servir como guía para investigar más, pero está sujeta a mucho sesgo, lo que reduce enormemente la calidad de la evidencia que aportan sus hallazgos [3,4]. Por ejemplo, puede ser difícil atribuir un resultado específico a un medicamento en particular, ya que se deben tomar en cuenta otros factores, incluyendo la evolución habitual de la enfermedad, el efecto placebo, el efecto de otro medicamento que el paciente quizá no haya mencionado, o un cambio en la dieta o el estilo de vida. De la misma manera, un

médico que observa una mejoría en algunos pacientes no puede saber cuántos de los que recibieron el mismo tratamiento empeoraron [3].

La mejor manera de minimizar el sesgo subjetivo causado por las evaluaciones no comparativas que se obtienen simplemente observando a un número reducido de pacientes es priorizar los datos experimentales obtenidos de los pacientes que hayan aceptado participar en ensayos clínicos, en especial si son aleatorizados, de doble ciego y usan el tratamiento de referencia como comparador [3,4].

Enfermedades graves para las que no hay un tratamiento eficaz: se debería informar a los pacientes sobre las consecuencias de las intervenciones.

Al enfrentarse a una enfermedad grave para la cual no existe un tratamiento eficaz, algunos pacientes prefieren no seguir ningún tratamiento, mientras que otros están dispuestos a probar cualquier medicamento que ofrezca una mínima posibilidad de obtener alivio, aunque sea temporal, a pesar del riesgo de padecer efectos adversos graves.

Pero los pacientes que se encuentran en esta situación no deben ser tratados como conejillos de indias. Los “ensayos” de medicamentos pertenecen al ámbito de la investigación clínica formal y ejecutada apropiadamente, no al cuidado de la salud. Por supuesto, es útil inscribir a pacientes en ensayos clínicos, siempre que estén al tanto de los riesgos conocidos o previsibles, y de que los posibles beneficios son inciertos. Y los resultados de estos ensayos clínicos se deben publicar en detalle (ya sean positivos, negativos o no concluyentes) para avanzar el conocimiento médico.

Sin embargo, siempre se les debe explicar a los pacientes que se pueden negar a participar en ensayos clínicos o a recibir un tratamiento de “última oportunidad” con un balance riesgo-beneficio incierto. Se les debe asegurar que estas opciones son genuinas y que, si las rechazan, continuarán recibiendo el mejor tratamiento disponible. Aunque el cuidado paliativo, la atención y el tratamiento sintomático no pueden curar o detener el progreso de la enfermedad subyacente, son elementos útiles para el cuidado del paciente.

Si bien los medicamentos que están siendo evaluados en ensayos clínicos tienen un balance riesgo-beneficio bastante incierto, los medicamentos que se usan habitualmente deben tener un balance riesgo-beneficio favorable. Por el interés de todos, se deberían otorgar permisos de comercialización a los medicamentos que han demostrado ser efectivos al compararlos con el tratamiento de referencia y que tienen un perfil de efectos adversos aceptable en el contexto correspondiente, ya que, en general, una vez que se ha otorgado un permiso de comercialización se recopila poco o nada de información adicional sobre su eficacia [3].

105 medicamentos autorizados que son más peligrosos que beneficiosos

A comienzos de 2024, 105 de los medicamentos analizados por *Prescrire* entre 2010 y 2023 —que están autorizados en Francia o en la UE— son más peligrosos que beneficiosos para todas las indicaciones autorizadas (a).

Aparecen en la lista según el área terapéutica en la que se usan, y después en orden alfabético según su denominación común internacional (DCI).

Los 105 medicamentos incluyen:

- principios activos con efectos adversos que, dado el problema que tratan, son desproporcionados con relación a los beneficios que ofrecen;
- medicamentos antiguos que fueron reemplazados por algunos nuevos con mejor balance riesgo-beneficio;
- medicamentos recientes con un balance riesgo-beneficio menos favorable que otras opciones existentes;
- medicamentos que no tienen una eficacia probada más allá de su efecto placebo, pero que conllevan un riesgo de efectos adversos particularmente graves.

Se explican las razones principales por las que se considera que estos medicamentos tienen un balance riesgo-beneficio desfavorable, junto con una o más referencias de *Prescrire* donde los suscriptores pueden encontrar más detalles, y las referencias externas en las que se basó nuestro análisis. Cuando existen mejores opciones, se mencionan brevemente, así como los problemas (graves o no) para los que no existe un tratamiento adecuado.

Cardiología

- No se ha demostrado que el *aliskiren*, un antihipertensivo inhibidor de la renina, prevenga los episodios cardiovasculares. Además, un ensayo clínico con pacientes diabéticos demostró que el *aliskiren* se asoció a un aumento de episodios cardiovasculares e insuficiencia renal (*Prescrire Int* n° 106, 129, 166, 184; *Rev Prescrire* n° 349). Es mejor elegir alguno de los muchos antihipertensivos reconocidos, como un diurético tiazídico o un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ECA).

- El *bezafibrato*, el *ciprofibrato* y el *fenofibrato* son medicamentos que se usan para reducir el colesterol y que no tienen una eficacia probada para prevenir los episodios cardiovasculares. Sin embargo, tienen numerosos efectos adversos, incluyendo trastornos cutáneos, hematológicos y renales (*Prescrire Int* n° 85, 117, 174). Cuando se justifica el uso de un fibrato, el *gemfibrozil* es el único que tiene cierta eficacia probada contra las complicaciones de la hipercolesterolemia, siempre que se controlen cuidadosamente la función renal y los niveles de creatinfosfoquinasa sérica.

- La *dronedarona*, un antiarrítmico relacionado químicamente con la *amiodarona*, es menos eficaz que la *amiodarona* para prevenir la recurrencia de la fibrilación auricular. Pero tiene al menos la misma cantidad de efectos adversos graves, en particular hepáticos, pulmonares y cardíacos (*Prescrire Int* n° 108, 120, 122; *Rev Prescrire* n° 339). La *amiodarona* es una opción mejor.

- La *ivabradina*, un inhibidor de la corriente If cardíaca, puede provocar alteraciones visuales, trastornos cardiovasculares (incluyendo infarto del miocardio), bradicardia posiblemente grave y otras arritmias. No ofrece ninguna ventaja sobre otras opciones disponibles para la angina de pecho o la insuficiencia cardíaca (*Prescrire Int* n° 88, 110, 111, 118, 155, 165; *Rev Prescrire* n° 403, 413). Los tratamientos establecidos que han

demostrado ser eficaces para la angina de pecho incluyen a los betabloqueantes o, como alternativa, a los bloqueantes de los canales de calcio, como el *amlodipino* y el *verapamilo*. También hay opciones mejores para la insuficiencia cardíaca: una es abstenerse de agregar otro medicamento a un tratamiento optimizado; otra es usar un betabloqueante que tenga un efecto demostrado sobre la mortalidad.

- El *nicorandil*, un vasodilatador que solo tiene una eficacia sintomática para prevenir la angina de esfuerzo, puede provocar úlceras mucocutáneas graves (*Prescrire Int* n° 81, 95, 110, 131, 132, 163, 175, 241; *Rev Prescrire* n° 336, 419). Una mejor opción es usar un nitrato para prevenir las crisis anginosas.

- El *olmesartán*, un bloqueador del receptor de angiotensina II (BRA o sartán) que se comercializa solo o en combinación con *hidroclorotiazida* o *amlodipino*, no es más eficaz que otros BRA para tratar las complicaciones de la hipertensión. Sin embargo, puede provocar una enteropatía similar al esprúe que culmine en una diarrea crónica (posiblemente grave), pérdida de peso, hepatitis autoinmune y un posible aumento de la mortalidad cardiovascular (*Prescrire Int* n° 148, 171, 242; *Rev Prescrire* n° 324, 374). De todos los BRA disponibles, es mejor elegir *losartán* o *valsartán*, que no parecen tener estos efectos adversos.

- La *ranolazina*, un antianginoso con un mecanismo poco comprendido, provoca efectos adversos que son desproporcionados en relación con su ínfima eficacia para reducir la frecuencia de las crisis anginosas, incluyendo: trastornos gastrointestinales, trastornos neuropsiquiátricos, palpitaciones, bradicardia, hipotensión, prolongación del intervalo QT y edema periférico (*Prescrire Int* n° 102; *Rev Prescrire* n° 350; *Interactions Médicamenteuses Prescrire*).

- La *trimetazidina*, un medicamento con propiedades inciertas, se usa para tratar la angina de pecho a pesar de que tiene un efecto modesto sobre los síntomas (que se observan principalmente en las pruebas de esfuerzo). Sin embargo, puede causar parkinsonismo, alucinaciones y trombocitopenia (*Prescrire Int* n° 84, 100, 106; *Rev Prescrire* n° 342, 357, 404, 457). Es mejor elegir tratamientos para la angina de pecho que tengan un balance riesgo-beneficio mejor establecido, como algunos betabloqueantes o, como alternativa, bloqueantes del canal de calcio como el *amlodipino* o el *verapamilo*.

- No se ha demostrado que el *vernakalant*, un antiarrítmico inyectable que se usa para la fibrilación auricular, reduzca la mortalidad o la incidencia de episodios tromboembólicos o cardiovasculares. Sus efectos adversos incluyen diferentes arritmias (*Prescrire Int* n° 127). La *amiodarona* es una elección más prudente para la cardioversión farmacológica.

Dermatología

Alergias

- La *finasterida* de 1 mg, un inhibidor de la 5 alfa reductasa, tiene una eficacia modesta para tratar la alopecia androgénica: aumenta levemente la densidad capilar en la coronilla de la cabeza (en aproximadamente un 10%), pero solo mientras se continúa el tratamiento. Entre los efectos adversos importantes se encuentran la disfunción sexual (disfunción eréctil, trastornos de la eyaculación, disminución de la libido), depresión, pensamientos suicidas y cáncer de mama (*Prescrire Int* n° 175,

196, 248; *Rev Prescrire* n° 335). Cuando se elige un tratamiento farmacológico, el *minoxidil* tópico es menos riesgoso, aunque se deben tomar algunas precauciones (b).

- La *mequitazina*, un antihistamínico sedante con actividad antimuscarínica autorizado para tratar alergias tiene una eficacia modesta. Sin embargo, conlleva un riesgo mayor de arritmias que otros antihistamínicos porque prolonga el intervalo QT, sobre todo en pacientes cuya isoenzima CYP2D6 del citocromo P450 metaboliza lentamente el medicamento (una característica que, por lo general, los médicos y los pacientes desconocen), o cuando se administra con otros medicamentos que inhiben a CYP2D6 (*Rev Prescrire* n° 337). Para este problema, es mejor usar un antihistamínico “no sedante” sin actividad antimuscarínica, como la *cetirizina* o la *loratadina*.

- El *pimecrolimus* y el *tacrolimus* de uso tópico, dos inmunosupresores que se usan para tratar el eccema atópico, pueden provocar cáncer de piel y linfoma. Estos efectos adversos son desproporcionados ya que su eficacia es apenas diferente de la de los corticoesteroides tópicos de potencia alta (*Prescrire Int* n° 71, 101, 110, 118, 131, 224; *Rev Prescrire* n° 311, 331, 343, 367, 428) (c). Para este problema, es mejor tratar los brotes usando corticoesteroides tópicos de manera prudente. Casi no hay datos de evaluaciones comparativas del *pimecrolimus* o el *tacrolimus* en los pacientes en los que un corticoesteroide tópico ha fracasado.

- La *prometazina* inyectable, un antihistamínico que se usa para tratar la urticaria grave, puede causar trombosis, necrosis cutánea y gangrena por la extravasación o la inyección accidental en una arteria (*Prescrire Int* n° 109). Una mejor opción es la *dexclorfeniramina* inyectable, que no parece tener estos riesgos.

- El polvo de semillas de cacahuete, que contiene *proteína de cacahuete* y se toma por vía oral para desensibilizar a los pacientes alérgicos, redujo la incidencia y la intensidad de las reacciones alérgicas provocadas por los cacahuets en las pruebas que se hicieron en un hospital. Sin embargo, aumenta la incidencia de las reacciones alérgicas en la vida diaria del paciente, incluyendo reacciones que requirieron que se administrara *adrenalina* (*Prescrire Int* n° 238). A falta de una alternativa mejor, las medidas principales son seguir una dieta libre de cacahuets, tener acceso a plumas para inyectar *adrenalina*, y asegurarse de que tanto los pacientes como los cuidadores sepan usarlas correctamente.

Diabetes

Nutrición

Diabetes. Varios hipoglucemiantes tienen un balance riesgo-beneficio desfavorable. Reducen levemente la glucosa en sangre, pero no tienen una eficacia probada contra las complicaciones de la diabetes (episodios cardiovasculares, insuficiencia renal, trastornos neurológicos) y tienen muchos efectos adversos. El hipoglucemiante de elección para la diabetes tipo 2 es la *metformina*. Si la *metformina* sola no tiene suficiente eficacia, se pueden considerar las siguientes opciones: seguir usando *metformina* y añadir un agonista del receptor GLP-1, como *liraglutida* o *semaglutida* (en inyecciones subcutáneas); añadir una gliflozina como la *dapagliflozina* para los pacientes con insuficiencia cardíaca o insuficiencia renal moderada con proteinuria; añadir una insulina cuando evitar el aumento de peso

no es una prioridad; o, alternativamente, aumentar ligeramente el nivel deseable de la HbA1c.

- Las gliptinas (inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 [DPP4], es decir, la *alogliptina*, la *linagliptina*, la *saxagliptina*, la *sitagliptina* y la *vildagliptina*, tienen un perfil de efectos adversos gravoso que incluye reacciones de hipersensibilidad graves (anafilaxis y reacciones cutáneas como síndrome de Stevens-Johnson), infecciones (de las vías urinarias y de las vías respiratorias altas en particular), pancreatitis, penfigoide ampollar o bulloso y obstrucción intestinal (*Prescrire Int* n° 121, 135, 138, 152, 158, 167, 186, 216; *Rev Prescrire* n° 349, 352, 354, 362, 365, 379, 473, 478).

- La *pioglitazona* también tiene un perfil de efectos adversos molesto, que incluye insuficiencia cardíaca, cáncer de vejiga y fracturas.

Pérdida de peso. A principios de 2024, no hay medicamentos que puedan inducir una pérdida de peso permanente sin provocar daños. Es mejor enfocarse en hacer cambios en la dieta, hacer actividad física y, de ser necesario, recibir apoyo psicológico.

- La combinación de *bupropión* + *naltrexona* contiene una sustancia que se relaciona químicamente con algunas anfetaminas (*bupropión*) y un antagonista del receptor opioide (*Prescrire Int* n° 164).

- El *orlistat* solo tiene un efecto modesto y pasajero sobre el peso: los pacientes perdieron alrededor de 3,5 kg, en comparación con un grupo placebo, durante un período de 12-24 meses, sin evidencia de que sea eficaz a largo plazo. Los trastornos gastrointestinales son muy frecuentes, mientras que otros efectos adversos incluyen daño hepático, hiperoxaluria y fracturas en adolescentes. El *orlistat* modifica la absorción gastrointestinal de varios nutrientes (vitaminas A, D, E y K liposolubles), lo que conlleva un riesgo de hipovitaminosis y, también, reduce la eficacia de algunos medicamentos (hormona tiroidea, algunos antiepilépticos). La diarrea grave que provoca el *orlistat* puede reducir la eficacia de los anticonceptivos que se toman por vía oral (*Prescrire Int* n° 57, 71, 107, 110; *Interacciones Medicamenteuses Prescrire*).

Gastroenterología

- El *ácido obeticólico*, un derivado del ácido biliar autorizado para tratar la colangitis biliar primaria, no mejora el estado de salud de los pacientes, ya sea que se use solo o en combinación con *ácido ursodeoxicólico*. Suele empeorar los síntomas principales de la enfermedad (prurito y fatiga), y parece provocar efectos adversos hepáticos graves y, en ocasiones, mortales. Incluso cuando otros medicamentos hayan fracasado el *ácido obeticólico* es un medicamento a evitar (*Prescrire Int* n° 197).

- Las arcillas medicinales, es decir, la *montmorillonita beidellita*, la *diosmectita*, la *hidrotalcita* y el *caolín*, solas o en productos que las combinan con varios ingredientes, se usan para tratar diferentes trastornos gastrointestinales, incluyendo diarrea, acidez y enfermedad por reflujo gastroesofágico, pero se deberían evitar porque, de forma natural, están contaminadas con plomo. El plomo tiene toxicidad neurológica, hematológica, renal, cardiovascular y reproductiva, y la gravedad de la mayoría de estos efectos tóxicos aumenta con la dosis a la que se expone

al paciente (*Prescrire Int* n° 203; *Rev Prescrire* n° 429, 430). En los casos de diarrea, la arcilla altera la apariencia de las deposiciones sin reducir la pérdida de fluidos ni el riesgo de deshidratación. Para la enfermedad por reflujo gastroesofágico sin complicaciones, cuando el tratamiento farmacológico podría ser beneficioso, hay otros medicamentos con un balance riesgo-beneficio favorable, como los tratamientos cortos con dosis moderadas de antiácidos sin arcilla, por ejemplo, el *bicarbonato de sodio* + *alginate de sodio*.

- Los neurolépticos *domperidona*, *droperidol* y *metopimazina* pueden provocar arritmias y muerte súbita; la *domperidona* y la *metopimazina* aumentan el riesgo de ictus isquémico. Estos efectos adversos son desproporcionados si se consideran los síntomas que deben tratar (náuseas y vómitos, y reflujo gastroesofágico en el caso de la *domperidona*) y su poca eficacia (*Prescrire Int* n° 129, 144, 175, 176, 179, 193, 230, 243; *Rev Prescrire* n° 403, 404). Existen otros medicamentos con un balance riesgo-beneficio favorable para la enfermedad por reflujo gastroesofágico, como los antiácidos sin arcilla o, cuando los síntomas son graves o persistentes, el *omeprazol*, como máximo durante algunas semanas, siempre que se planee cómo discontinuarlo antes de iniciar el tratamiento, explicándole al paciente la importancia de cambiar de tratamiento si experimenta síntomas de abstinencia. Para los casos raros en los que el tratamiento con un neuroléptico antiemético parece justificado, la *metoclopramida* tiene un balance riesgo-beneficio más favorable. La *metoclopramida* también provoca episodios cardíacos graves, pero tiene una eficacia probada para tratar las náuseas y los vómitos. Sin embargo, es esencial mantener la exposición al mínimo (usando dosis diarias bajas y evitando el uso continuo), controlar a los pacientes cuidadosamente y tomar en cuenta las interacciones.

- La *prucaloprida*, un medicamento relacionado químicamente con los neurolépticos, está autorizada para tratar el estreñimiento crónico, pero solo tiene una eficacia modesta y únicamente en uno de cada seis pacientes. Su perfil de efectos adversos no está bien documentado e incluye, en particular, trastornos cardiovasculares (palpitaciones, episodios cardiovasculares isquémicos, posible prolongación del intervalo QT), depresión, pensamientos suicidas y teratogénesis (*Prescrire Int* n° 116, 137, 175). No hay justificación para exponer a los pacientes con un simple estreñimiento a tales riesgos. Si las medidas dietéticas no tienen suficiente eficacia, los laxantes formadores de bolo, los osmóticos o, muy ocasionalmente, otros laxantes (lubricantes, estimulantes o preparados rectales), usados con cuidado y paciencia, son opciones más seguras que la *prucaloprida*.

- La *tintura de opio*, un “caldo” que contiene varios compuestos de la amapola *Papaver somniferum* L., está autorizada para tratar la diarrea grave. El opioide *loperamida* solo, como complemento de la rehidratación, es una elección más prudente para tratar este problema que el uso de una multitud de sustancias derivadas de la amapola (*Rev Prescrire* n° 466).

- La pomada al 0,4% de *trinitrato de glicerilo*, un nitrato autorizado para tratar la fisura anal, no tiene una eficacia probada más allá de su efecto placebo para curar la fisura anal crónica o aliviar el dolor que causa. La cefalea es un efecto adverso muy frecuente, y puede ser grave (*Prescrire Int* n° 94). El tratamiento del dolor asociado a la fisura anal se basa en el uso de

analgésicos por vía oral, como el *paracetamol*, y, en ocasiones, la *lidocaína* tópica.

Ginecología

Endocrinología

- La *tibolona*, una hormona esteroide sintética autorizada para el tratamiento de reemplazo hormonal, tiene propiedades androgénicas, estrogénicas y progestagénicas. Conlleva un riesgo de trastornos cardiovasculares, cáncer de mama y cáncer de endometrio (*Prescrire Int* n° 83, 111, 137; *Rev Prescrire* n° 427). Cuando se elige un tratamiento hormonal a pesar de sus efectos adversos, la opción más razonable en una combinación de estrógeno y progestágeno, en la dosis más baja posible y durante la menor cantidad de tiempo posible.

- El *ulipristal* de 5 mg, un antagonista y agonista parcial de los receptores de progesterona, autorizado para tratar miomas uterinos, tiene un balance riesgo-beneficio desfavorable porque puede provocar lesión hepática grave que, en ocasiones, requiere un trasplante de hígado (**d**). Cuando se piensa que hay que seguir un tratamiento farmacológico hasta que llegue la menopausia o cuando la cirugía no es una opción, hay otras opciones menos riesgosas disponibles, a saber: la inserción de un dispositivo intrauterino (DIU) de *levonorgestrel*, como primera elección; una alternativa es tomar un progestágeno por vía oral durante un tiempo limitado, debido a su incierto balance riesgo-beneficio cuando el tratamiento se prolonga más de algunos meses (*Prescrire Int* n° 198, 225, 231; *Rev Prescrire* n° 418).

Enfermedades infecciosas

- La *moxifloxacina*, un antibiótico del grupo de las fluoroquinolonas que no es más eficaz que otros antibióticos de esta clase, puede causar necrólisis epidérmica tóxica y hepatitis fulminante, y también se ha asociado a un aumento del riesgo de trastornos cardíacos (*Prescrire Int* n° 62, 103, 117; *Rev Prescrire* n° 371). Otras fluoroquinolonas, como la *ciprofloxacina* o la *ofloxacina*, son una mejor opción.

Neurología

Enfermedad de Alzheimer. Los medicamentos disponibles en 2024 para tratar la enfermedad de Alzheimer solo tienen una eficacia mínima y pasajera. También es difícil gestionarlos debido a sus efectos adversos desproporcionados y a sus múltiples interacciones con otros medicamentos. No se ha demostrado que ninguno de los medicamentos disponibles enlentezca la progresión hacia la dependencia, pero todos conllevan un riesgo de efectos adversos que ponen en riesgo la vida e interacciones farmacológicas peligrosas (*Prescrire Int* n° 128, 150; *Rev Prescrire* n° 363). Para manejar los casos de Alzheimer, lo prioritario es ayudar a organizar la vida diaria del paciente, mantenerlo activo y proporcionar apoyo y ayuda a sus cuidadores y a los miembros de su familia. En Francia, cuando el seguro médico nacional dejó de reembolsar los medicamentos para tratar esta enfermedad, no se observó un aumento del número de consultas ni de las tasas de exposición a psicotrópicos entre los pacientes que habían sido expuestos regularmente a alguno de estos medicamentos a los que se retiró la cobertura (*Prescrire Int* n° 228).

- Los inhibidores de la colinesterasa *donepezilo*, *galantamina* y *rivastigmina* pueden provocar trastornos gastrointestinales, incluyendo, en ocasiones, vómitos graves, trastornos

neuropsiquiátricos y trastornos cardíacos, incluyendo trastornos del ritmo y la conducción, bradicardia, colapso y síncope. El *donepezilo* también puede causar comportamientos sexuales compulsivos (*Prescrire Int* n° 162, 166, 192, 204, 243; *Rev Prescrire* n° 337, 340, 344, 349, 398, 416).

- La *memantina*, un antagonista del receptor glutamatérgico NMDA, puede causar trastornos neuropsiquiátricos (alucinaciones, confusión, mareos o cefaleas), que, en ocasiones, pueden provocar comportamiento violento, convulsiones, trastornos psicóticos, así como insuficiencia cardíaca o bradiarritmia (*Prescrire Int* n° 204, 225, 227; *Rev Prescrire* n° 359, 398).

Esclerosis múltiple. El tratamiento “modificador de la enfermedad” de referencia para la esclerosis múltiple es el *interferón beta*, a pesar de sus limitaciones y de sus muchos efectos adversos. El balance riesgo-beneficio de los demás tratamientos “modificadores de la enfermedad” no es mejor y, en ocasiones, es claramente desfavorable. Este es el caso, en particular, de los tres inmunosupresores que tienen efectos adversos desproporcionados y que se deben evitar.

- El *alemtuzumab*, un anticuerpo monoclonal antilinfocitario, tiene una eficacia incierta y no ha demostrado aportar ventajas sobre el *interferón beta-1a*. Tiene muchos efectos adversos graves que, en ocasiones, son mortales, como: reacciones relacionadas con la infusión (incluyendo fibrilación auricular e hipotensión), infecciones, trastornos autoinmunes frecuentes (incluyendo trastornos autoinmunes de la tiroides, púrpura trombocitopénica inmunitaria, citopenia, nefropatía y hepatitis), infarto del miocardio, hemorragia pulmonar, ictus y disección arterial cervicocéfálica (*Prescrire Int* n° 158, 218; *Rev Prescrire* n° 384, 428).

- El *natalizumab*, otro anticuerpo monoclonal, puede provocar infecciones oportunistas posiblemente mortales, incluyendo leucoencefalopatía multifocal progresiva, reacciones de hipersensibilidad que pueden ser graves y daño hepático (*Prescrire Int* n° 122, 158, 182; 183; *Rev Prescrire* n° 330, 464).

- La *teriflunomida*, un inmunosupresor, tiene una eficacia incierta y no ha demostrado aportar ventajas sobre el *interferón beta-1a*. Tiene efectos adversos graves, posiblemente mortales, que incluyen daño hepático, leucopenia e infecciones. También conlleva un riesgo de neuropatía periférica (*Prescrire Int* n° 158, 253; *Rev Prescrire* n° 482).

Misceláneos. Se deben evitar algunos medicamentos usados en particular para tratar una forma grave de epilepsia, migraña, alteración cognitiva, vértigo, claudicación intermitente y enfermedad de Parkinson.

- La *flunarizina* y la *oxetorona*, dos neurolépticos usados para prevenir los ataques de migraña, tienen una eficacia que solo es modesta (la *flunarizina* previene aproximadamente un ataque cada dos meses), pero pueden provocar trastornos extrapiramidales, trastornos cardíacos y aumento de peso (*Rev Prescrire* n° 321, 359). La *oxetorona* también causa diarrea crónica (*Prescrire Int* n° 193). Es preferible usar otras opciones, como el *propranolol*.

- El *ginkgo biloba*, que se usa para tratar el deterioro cognitivo en los adultos mayores, no tiene una eficacia probada más allá de su efecto placebo, pero puede causar hemorragias, trastornos gastrointestinales, trastornos cutáneos, convulsiones, reacciones de hipersensibilidad y, posiblemente, arritmias (*Prescrire Int* n° 205, 224; *Rev Prescrire* n° 365). El *ginkgo biloba* también se usa para la insuficiencia venosa, en una combinación en dosis fijas con *heptaminol* y *troxerutina*, aunque tampoco es eficaz para esta indicación (*Rev Prescrire* n° 413). No hay medicamentos con un balance riesgo-beneficio favorable para tratar este problema.

- El *naftidrofurilo*, un “vasodilatador” autorizado para tratar la claudicación intermitente asociada a la enfermedad arterial periférica, aumenta la distancia de la caminata en algunas decenas de metros, pero puede provocar cefaleas, esofagitis, úlceras bucales, trastornos cutáneos, cálculos renales y trastornos hepáticos que pueden ser graves (*Prescrire Int* n° 192; *Rev Prescrire* n° 427, 459). Un programa de ejercicios de caminata es un tratamiento eficaz menos riesgoso.

- El *piracetam*, un “psicoestimulante”, está autorizado para tratar varios problemas clínicos, incluyendo vértigo, alteraciones cognitivas o neurosensoriales en adultos mayores, dislexia en niños y mioclonía de origen cortical. No se ha establecido la eficacia del *piracetam* para estos problemas, pero puede provocar hemorragias, nerviosismo, agitación y aumento de peso (*Rev Prescrire* n° 294, 342, 443). No se conoce ningún medicamento que tenga un balance riesgo-beneficio favorable para tratar el vértigo, las alteraciones cognitivas o neurosensoriales, o la dislexia. Los antiepilépticos *ácido valproico* y *clonazepam* son buenas opciones para tratar la mioclonía cortical.

- La *tolcapona*, un antiparkinsoniano inhibidor de COMT, puede causar daño hepático que pone en riesgo la vida (*Prescrire Int* n° 82; *Rev Prescrire* n° 330). Cuando se han agotado las demás opciones, es mejor usar *entacapona*.

Oncología – Trasplante

Hematología

- En un ensayo clínico sin enmascaramiento, el *defibrotide*, un antitrombótico autorizado para tratar la enfermedad venooclusiva hepática grave que se presenta tras el trasplante de células madre hematopoyéticas, no fue más eficaz para reducir la mortalidad o para inducir la remisión completa de la enfermedad que el tratamiento sintomático, pero provoca hemorragias que pueden ser mortales (*Prescrire Int* n° 164). Una opción más prudente sería enfocarse en las medidas preventivas y los tratamientos sintomáticos.

Antineoplásicos. Varios antineoplásicos tienen un balance riesgo-beneficio claramente desfavorable. Se los suele autorizar para situaciones en las que otros tratamientos parecen no ser eficaces. Cuando los beneficios probados no justifican la exposición a medicamentos tan tóxicos, la opción más prudente es concentrarse en el tratamiento sintomático apropiado y preservar la calidad de vida.

- La *mifamurtida* está autorizada en combinación con otros medicamentos quimioterapéuticos para el osteosarcoma, pero no se ha demostrado que alargue la supervivencia y puede provocar reacciones de hipersensibilidad graves, efusiones pleurales y

pericárdicas, efectos adversos de tipo neurológico y pérdida de la audición (*Prescrire Int* n° 115; *Rev Prescrire* n° 341). Es más prudente proponer quimioterapia sin *mifamurtida*.

- El *nintedanib*, un inhibidor de la tirosina cinasa con actividad antiangiogénica, autorizado en combinación con el *docetaxel* para tratar algunos tipos de cáncer pulmonar no microcítico, no ha demostrado alargar la supervivencia. Puede provocar lesión hepática y muchos efectos adversos graves debido a su efecto inhibidor de la angiogénesis, incluyendo tromboembolismo venoso, hemorragias, hipertensión, perforaciones gastrointestinales y trastornos de la cicatrización (*Prescrire Int* n 173).

- El *panobinostat* no ha demostrado alargar la supervivencia de los pacientes con mieloma múltiple refractario o en recaída. Provoca muchos efectos adversos, a menudo graves, que afectan las funciones vitales y aceleran la muerte de muchos pacientes (*Prescrire Int* n°176).

- El *roxadustat*, autorizado para tratar la anemia asociada a la enfermedad renal crónica, no es más eficaz para corregir la anemia que las epoetinas, en general, pero parece aumentar la mortalidad, sobre todo en pacientes que se dializan. Su perfil de efectos adversos parece ser similar al de las epoetinas, pero es posible que algunos efectos adversos que pueden ser graves sean más frecuentes, en particular, la trombosis de acceso vascular (esencial para la diálisis), la sepsis y los trastornos hepáticos (*Prescrire Int* n° 425; *Rev Prescrire* n° 475). La mejor opción sigue siendo una epoetina.

- En los ensayos clínicos comparativos, la *trabectedina* no mostró una eficacia tangible para tratar el cáncer de ovario o el sarcoma de tejidos blandos, pero tiene efectos adversos gastrointestinales, hematológicos, hepáticos y musculares muy frecuentes y graves (*Prescrire Int* n° 102, 115, 229; *Rev Prescrire* n° 360, 426). No es razonable añadir *trabectedina* a la quimioterapia basada en platino para tratar el cáncer de ovario. Cuando la quimioterapia no es eficaz en los pacientes que padecen sarcoma de tejidos blandos, es mejor concentrarse en el tratamiento sintomático para limitar las consecuencias clínicas de la enfermedad.

- No se ha demostrado que el *vandetanib* alargue la supervivencia de los pacientes con cáncer medular de tiroides metastásico o inoperable. En los ensayos clínicos controlados con placebo, se perdieron demasiados pacientes durante la fase de seguimiento como para detectar un aumento en la supervivencia libre de progresión. Los efectos adversos graves (diarrea, neumonía, hipertensión) ocurren en alrededor de un tercio de los pacientes. También existe un riesgo de enfermedad pulmonar intersticial, *torsades de pointes* y muerte súbita (*Prescrire Int* n° 131; *Rev Prescrire* n° 408).

- La *vinflunina* tiene una eficacia incierta para tratar el cáncer de vejiga avanzado o metastásico. Un ensayo clínico aportó evidencia de baja calidad para probar que la *vinflunina* alarga la mediana de la supervivencia en dos meses, como mucho, en comparación con el tratamiento sintomático. Hay un riesgo alto de efectos adversos hematológicos (incluyendo anemia aplásica), y un riesgo de infecciones graves y trastornos cardiovasculares (*torsades de pointes*, infarto del miocardio, cardiopatía

isquémica), que en ocasiones provoca la muerte (*Prescrire Int* n° 112; *Rev Prescrire* n° 360).

Dolor

Reumatología

Algunos antiinflamatorios no esteroides. Aunque los antiinflamatorios no esteroides (AINE) comparten un perfil similar de efectos adversos, algunos exponen a los pacientes a menos riesgo que otros. Cuando el *paracetamol* no es adecuado, las opciones menos riesgosas son el *ibuprofeno* y el *naproxeno*, siempre que la exposición del paciente sea limitada (usando dosis diarias bajas y evitando el uso continuo).

- El *aceclofenaco* y el *diclofenaco* por vía oral causan más efectos adversos cardiovasculares (incluyendo infarto de miocardio e insuficiencia cardíaca) y más muertes cardiovasculares que otros AINE igual de eficaces (*Prescrire Int* n° 167, 210; *Rev Prescrire* n° 362, 374).

- Los inhibidores del cox-2 (coxibs), es decir, el *celecoxib*, el *etoricoxib* y el *parecoxib* se han asociado a un exceso de episodios cardiovasculares (incluyendo infarto del miocardio y trombosis) y a reacciones cutáneas en comparación con otros AINE igual de eficaces (*Prescrire Int* n° 167; *Rev Prescrire* n° 344, 361, 374, 409).

- El *ketoprofeno* en gel causa más reacciones de fotosensibilidad (eccema, erupciones ampollas) que otros AINE tópicos igual de eficaces (*Prescrire Int* n° 109, 137, 193).

- El *meloxicam*, el *piroxicam* y el *tenoxicam* de uso sistémico exponen a los pacientes a un aumento del riesgo de trastornos gastrointestinales y trastornos cutáneos (incluyendo síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica), pero no son más eficaces que otros AINE (*Prescrire Int* n° 212; *Rev Prescrire* n° 321).

“Relajantes musculares”. Varios medicamentos que se usan como relajantes musculares no tienen una eficacia probada más allá de su efecto placebo, pero exponen a los pacientes al riesgo de efectos adversos que pueden ser graves. Es mejor elegir un analgésico eficaz: la primera opción es el *paracetamol* en dosis apropiadas, o, como alternativas, el *ibuprofeno* o el *naproxeno*.

- La *mefenesina* por vía oral puede causar somnolencia, náuseas, vómitos, reacciones de hipersensibilidad (incluyendo erupciones y shock anafiláctico), abuso y adicción. La pomada de *mefenesina* puede provocar reacciones adversas cutáneas graves, incluyendo eritema multiforme y pustulosis exantemática generalizada (*Prescrire Int* n° 125, 138; *Rev Prescrire* n° 414, 430).

- El *metocarbamol* tiene muchos efectos adversos, en particular trastornos gastrointestinales y cutáneos (incluyendo angioedema) (*Rev Prescrire* n° 282, 338, 468, 480).

- El *tiocolchicósido*, que se relaciona con la *colchicina*, puede provocar diarrea, dolor abdominal, fotodermatitis y, posiblemente, convulsiones. Además, es genotóxico y teratogénico (*Prescrire Int* n° 168; *Rev Prescrire* n° 282, 313, 321, 367, 400, 412).

Artrosis. Se deberían evitar algunos medicamentos autorizados por su supuesto efecto sobre el proceso que resulta en la artrosis, ya que tienen efectos adversos significativos y su eficacia no supera la de un placebo. A comienzos de 2024, no hay medicamentos eficaces para tratar la degeneración articular y que tengan un balance riesgo-beneficio favorable.

- La *diacereína* puede provocar trastornos gastrointestinales (incluyendo hemorragia digestiva y melanosis coli), angioedema y hepatitis (*Prescrire Int* n° 159; *Rev Prescrire* n° 282, 321).

- La *glucosamina* puede provocar reacciones alérgicas (angioedema, nefritis intersticial aguda) y hepatitis (*Prescrire Int* n° 84, 137; *Rev Prescrire* n° 380).

Osteoporosis. Dos medicamentos que se usan para tratar la osteoporosis tienen un balance riesgo-beneficio desfavorable. Cuando las medidas no farmacológicas junto con los suplementos de *calcio* y *vitamina D* no tienen suficiente eficacia, el *ácido alendrónico*, o el *raloxifeno*, como alternativa, tienen un mejor balance riesgo-beneficio para reducir la incidencia de las fracturas, a pesar de sus considerables limitaciones. No se conoce un tratamiento satisfactorio para la “pérdida ósea”.

- El *denosumab* de 60 mg tiene una eficacia muy modesta para prevenir las fracturas osteoporóticas y no es eficaz para tratar la “pérdida ósea” cuando hay cáncer de próstata (e). Este anticuerpo monoclonal conlleva un riesgo desproporcionado de efectos adversos, incluyendo dolor de espalda, dolor muscular y óseo, fracturas múltiples después de suspender el tratamiento, osteonecrosis, inmunodeficiencia e infecciones graves (incluyendo endocarditis) debido a sus efectos inmunosupresores (*Prescrire Int* n° 117, 130, 168, 198).

- El *romosozumab* está autorizado para tratar la osteoporosis en las mujeres posmenopáusicas con base en un ensayo clínico que incluyó a varios miles de mujeres y mostró un riesgo un poco menor de fracturas que con el *ácido alendrónico*. Esta pequeña ganancia se debe sopesar contra un posible aumento del riesgo de eventos cardiovasculares, con un aumento de la mortalidad entre las pacientes mayores de 75 años (*Prescrire Int* n° 223).

Misceláneos. Existen otros medicamentos que se usan para tratar tipos específicos de dolor o en reumatología que es mejor evitar.

- La *capsaicina*, un extracto del chile picante autorizado en forma de parches (Qutenza) para tratar el dolor neuropático, es apenas más eficaz que un placebo, pero puede provocar irritación, dolor grave y quemaduras de segundo grado (*Prescrire Int* n° 108, 180; *Rev Prescrire* n° 425, 455). La *capsaicina* sigue siendo una elección irrazonable incluso cuando los analgésicos sistémicos o locales, como los parches con *lidocaína*, no proveen un alivio adecuado.

- La combinación de *colchicina* + *opio en polvo* + *tiemonio* tiene un balance riesgo-beneficio desfavorable, sobre todo para los ataques de gota y la pericarditis aguda, ya que la acción del *opio en polvo* y el *tiemonio* puede enmascarar el inicio de la diarrea, una de las primeras señales de sobredosis de *colchicina*, que puede ser mortal (*Prescrire Int* n° 147, 211). La mejor opción para los ataques de gota es un antiinflamatorio no esteroide o, como alternativa, un corticoesteroide.

- La *quinina*, autorizada para tratar los calambres, puede tener efectos adversos que ponen en riesgo la vida, incluyendo reacciones anafilácticas, efectos hematológicos (incluyendo trombocitopenia, anemia hemolítica, agranulocitosis y pancitopenia) y arritmias. Estos efectos adversos son desproporcionados en vista de su mínima eficacia (*Prescrire Int* n° 188; *Rev Prescrire* n° 337, 344). No existen medicamentos con un balance riesgo-beneficio favorable para los pacientes que padecen calambres. El estiramiento regular puede ser beneficioso (*Rev Prescrire* n°362) (f).

Psiquiatría

Adicción

Medicamentos para la depresión. Algunos medicamentos autorizados para tratar la depresión conllevan un riesgo mayor de efectos adversos graves que otros, pero no son más eficaces. Por lo general, los antidepresivos tienen una eficacia modesta y suelen tardar en hacer efecto. Es mejor elegir uno de los antidepresivos con un historial más largo de uso y un perfil de efectos adversos mejor documentado.

- La *agomelatina* no tiene eficacia probada más allá de su efecto placebo, pero puede causar hepatitis y pancreatitis, suicidio y comportamiento agresivo, rabdomiólisis y reacciones adversas cutáneas, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson (*Prescrire Int* n° 104, 136; *Rev Prescrire* n° 397, 419, 432).

- El *citalopram* y el *escitalopram*, llamados antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS), exponen a los pacientes a una incidencia mayor de prolongación del intervalo QT, *torsades de pointes* y muerte súbita que otros ISRS, así como a peores desenlaces en el caso de sobredosis (*Prescrire Int* n°170, 174, 221; *Rev Prescrire* n°369).

- La *duloxetina*, el *milnaciprán* y la *venlafaxina* son inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina y la noradrenalina (norepinefrina) que, además de provocar los efectos adversos de los antidepresivos ISRS, conllevan un riesgo de trastornos cardíacos debido a su actividad noradrenérgica, incluyendo hipertensión, taquicardia, arritmia y prolongación del intervalo QT. Además, la sobredosis de *venlafaxina* se asocia a un riesgo mayor de paro cardíaco (*Prescrire Int* n° 131, 170, 206, 250; *Rev Prescrire* n° 338; *Interactions Médicamenteuses Prescrire*). La *duloxetina* también puede causar hepatitis y reacciones de hipersensibilidad con efectos adversos de tipo cutáneo, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson (*Prescrire Int* n° 85, 100, 111, 142; *Rev Prescrire* n° 384).

- La *esketamina* en aerosol nasal está autorizada para tratar la depresión “resistente al tratamiento” y la depresión con riesgo alto de suicidio, pero su eficacia es muy incierta. Sus efectos adversos neuropsiquiátricos son frecuentes e incluyen síntomas disociativos. Se notificó un aumento del riesgo de suicidio en las semanas posteriores al tratamiento. La adicción y el uso indebido son probables (*Prescrire Int* n° 222, 238). Para ambos problemas clínicos, es más prudente considerar otras opciones menos riesgosas, incluso cuando su eficacia es incierta. Por ejemplo, la psicoterapia, en ocasiones con hospitalización, aumentar la dosis del antidepresivo o cambiar el tratamiento a un antidepresivo de otra clase farmacológica.

- La *tianeptina*, un medicamento que no tiene eficacia probada más allá de su efecto placebo, puede causar hepatitis, reacciones cutáneas que ponen en riesgo la vida (incluyendo exantema ampolloso) y adicción (*Prescrire Int* n°127, 132; *Rev Prescrire* n°349).

Otros psicotrópicos. Otros psicotrópicos tienen efectos adversos inaceptables:

- La *dapoxetina*, un antidepresivo llamado inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS), se usa para la insatisfacción sexual por eyaculación precoz. Sus efectos adversos son desproporcionados en relación con su modesta eficacia e incluyen agresividad, síndrome serotoninérgico y síncope (*Prescrire Int* n° 105; *Rev Prescrire* n° 355). Para tratar este problema, el tratamiento psicológico y conductual o la aplicación de la combinación de los anestésicos *lidocaína* + *prilocaína* son mejores opciones (*Prescrire Int* n° 197).

- La *etifoxina* no tiene una eficacia probada contra la ansiedad más allá de su efecto placebo, pero puede provocar hepatitis y reacciones de hipersensibilidad graves, incluyendo reacciones de sensibilidad a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome DRESS), síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica (*Prescrire Int* n°136, 242; *Rev Prescrire* n°349, 376, 445, 458). Cuando se justifica el uso de un ansiolítico, una benzodiacepina, usada durante la menor cantidad de tiempo posible, es una mejor opción. Es aconsejable conversar con el paciente sobre cuándo y cómo se discontinuará el medicamento en el momento en el que se prescribe, para reducir los riesgos asociados al uso prolongado.

Neumología

Otorrinolaringología

Tos. Algunos medicamentos que se usan para aliviar la tos, un problema que suele ser molesto pero leve, tienen efectos adversos desproporcionados. Cuando parece que se justifica el tratamiento para la tos, el opioide *dextrometorfano* es una opción, a pesar de sus limitaciones.

- El *ambroxol* y la *bromhexina*, mucolíticos autorizados para tratar la tos y el dolor de garganta, no tienen eficacia probada más allá de su efecto placebo. Sin embargo, conllevan un riesgo de reacciones anafilácticas y reacciones cutáneas graves, en ocasiones mortales, como eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica (*Prescrire Int* n° 159, 184, 192; *Rev Prescrire* n° 462).

- La *oxomemazina* es un antihistamínico sedante de la clase de las fenotiazinas con actividad antimuscarínica y propiedades neurolépticas. Sus efectos adversos son desproporcionados para un medicamento que se usa para aliviar los síntomas de la tos (*Rev Prescrire* n° 334, 386, 462; *Interactions Médicamenteuses Prescrire*).

- La *pentoxiverina*, un antitusivo de acción central, puede causar trastornos cardíacos, incluyendo prolongación del intervalo QT y reacciones alérgicas graves (*Prescrire Int* n°208; *Rev Prescrire* n°462).

Dolor de garganta. Cuando parece necesario usar un medicamento para aliviar el dolor de garganta, en conjunto con medidas no farmacológicas, como tomar agua o comer

caramelos, la mejor opción es el *paracetamol* en una dosis apropiada.

- La *alfa-amilasa*, una enzima que no tiene eficacia probada contra el dolor de garganta más allá de su efecto placebo, en ocasiones puede causar trastornos cutáneos o alérgicos graves, incluyendo urticaria, prurito, angioedema, eccema maculopapular y eritema (*Rev Prescrire* n° 426).

Misceláneo. Existen otros medicamentos que se usan en neumología u otorrinolaringología y que es mejor evitar.

- Los anticongestivos orales o nasales *efedrina*, *nafazolina*, *oximetazolina*, *pseudoefedrina* y *tuaminoheptano*, al igual que la *fenilefrina* y la *xilometazolina*, son vasoconstrictores simpaticomiméticos (**g**). Pueden provocar trastornos cardiovasculares graves, que incluso pueden poner en riesgo la vida (crisis hipertensiva, ictus y arritmias, incluyendo fibrilación auricular), así como colitis isquémica y neuropatía óptica isquémica. Estos efectos adversos son inaceptables para medicamentos que se utilizan para tratar síntomas leves y que se resuelven rápidamente como los asociados al resfrío común (*Prescrire Int* n° 136, 172, 178, 183, 208, 231; *Rev Prescrire* n° 312, 342, 345, 348, 361, 424).

- El *manitol* en polvo para inhalar, autorizado como un mucolítico para tratar a pacientes con fibrosis quística a pesar de la falta de evidencia convincente sobre su eficacia, puede causar broncoespasmo y hemoptisis (*Prescrire Int* n° 148). Es mejor elegir otros mucolíticos como la *dornasa alfa*, a falta de una mejor alternativa.

- No se ha demostrado que el *nintedanib*, un inhibidor de la tirosina cinasa con actividad antiangiogénica, mejore los resultados clínicos en ninguna de las indicaciones para las que se lo autorizó, a saber: varios tipos de fibrosis pulmonar y enfermedad pulmonar intersticial asociada a la esclerosis sistémica. Puede provocar lesión hepática y muchos efectos adversos graves que se deben a su efecto inhibidor de la angiogénesis, incluyendo tromboembolismo venoso, hemorragias, hipertensión, perforación gastrointestinal y trastornos de la cicatrización (*Prescrire Int* n° 173, 231, 237). Es mejor enfocarse en tratamientos sintomáticos, a pesar de sus limitaciones.

- No se ha demostrado que el *roflumilast*, un inhibidor de la fosfodiesterasa tipo 4 con efectos antiinflamatorios, reduzca la mortalidad o mejore la calidad de vida de los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Sin embargo, puede provocar efectos adversos gastrointestinales, pérdida de peso, trastornos psiquiátricos (incluyendo depresión y suicidio) y, posiblemente, cáncer (*Prescrire Int* n° 134, 176). A pesar de sus limitaciones, el tratamiento de estos pacientes se basa, sobre todo, en broncodilatadores inhalados, en algunos casos con un corticoesteroide inhalado, y posiblemente oxigenoterapia.

Dejar de fumar

- El *bupropión*, una anfetamina autorizada para ayudar a dejar de fumar, no es más eficaz que la *nicotina*, pero puede provocar trastornos neuropsiquiátricos (incluyendo agresividad, depresión y pensamientos suicidas), reacciones alérgicas que pueden ser graves (incluyendo angioedema y síndrome de Stevens-Johnson),

adicción y defectos cardíacos congénitos en los niños expuestos al fármaco en el útero (*Prescrire Int* n° 126, 131; *Rev Prescrire* n° 221, 377). Cuando sea necesario recurrir a un medicamento para dejar de fumar, la *nicotina* es una opción mejor, a pesar de sus limitaciones.

Urología

- El *pentosano polisulfato*, un derivado de la heparina autorizado para tratar el síndrome de dolor vesical (cistitis intersticial) tiene una eficacia incierta para aliviar los síntomas de este trastorno, y sus efectos adversos son graves, incluyendo maculopatía pigmentaria con alteraciones visuales y trombocitopenia inmune, que puede provocar trombosis arterial (*Prescrire Int* n° 204; *Rev Prescrire* n° 443, 477). A falta de una alternativa mejor, es más prudente ofrecer a los pacientes analgésicos y medidas no farmacológicas con un riesgo bajo de efectos adversos, como aplicar calor o frío sobre la vejiga o el perineo, y evitar alimentos y actividades que exacerben los síntomas.

Poner al paciente primero

Nuestro análisis mostró que el balance riesgo-beneficio de los medicamentos en esta lista es desfavorable para todas las indicaciones para las que fueron autorizados (Salvo algunas excepciones explicadas en las notas). Aun así, se los ha comercializado durante muchos años y se usan habitualmente. Desde la perspectiva del paciente, ¿qué justificación existe para exponerlos a medicamentos que tienen más efectos adversos que otros que pertenecen a la misma clase farmacológica, u otros que son igual de eficaces? ¿Y cómo se puede justificar que se exponga al paciente a un medicamento con efectos adversos graves si no se ha demostrado que sea más eficaz que un placebo o que mejore los resultados clínicos que son relevantes para el paciente?

Los profesionales de la salud deben retirar estos medicamentos —que las farmacéuticas insisten en comercializar— de sus listas de tratamientos útiles. Pero los reguladores y las autoridades de salud también deben tomar medidas concretas para proteger a los pacientes y promover el uso de tratamientos que tengan un balance riesgo-beneficio aceptable.

No existen motivos válidos por los que estos medicamentos, que son más peligrosos que beneficiosos, conserven sus permisos de comercialización.

Notas

a- En esta revisión, se menciona al *nintedanib* dos veces, para tratar el cáncer pulmonar (*Vargetef*) y para la fibrosis pulmonar idiopática (*Ofev*), pero se lo cuenta como uno de los 105 medicamentos que se deben evitar.

b- La *finasterida* de 5 mg en ocasiones es una opción para tratar la hiperplasia prostática benigna cuando los bloqueantes alfa-1-adrenoceptor no proveen suficiente alivio para los síntomas urinarios, no son apropiados o provocan efectos adversos inaceptables (*Prescrire Int* n° 248).

c- El *tacrolimus* por vía oral o inyectable es un inmunosupresor de referencia para quienes reciben un trasplante y, para este problema, su balance riesgo-beneficio es claramente favorable.

d- Para la anticoncepción poscoital, el *ulipristal* se toma en una dosis única de 30 mg (*EllaOne*). A pesar de que no existe evidencia de que haya riesgo de hepatitis cuando se usa de esta manera, el *levonorgestrel* sería una opción más prudente en esta

situación, sobre todo porque las interacciones entre el ulipristal y los anticonceptivos hormonales pueden reducir la eficacia del ulipristal o del anticonceptivo (*Prescrire Int* n° 198, 212).

e- Existe un producto con 120 mg de denosumab autorizado para tratar diferentes problemas, incluyendo a pacientes con metástasis ósea de tumores sólidos. Para este problema, el denosumab es una de varias opciones, pero sus daños superan claramente sus beneficios (*Prescrire Int* n°130).

f- La quinina suele ser útil para tratar a algunos pacientes con paludismo (*Prescrire Int* n 145).

g- La fenilefrina para uso ocular puede ser una opción como midriático (*Rev Prescrire* n 387).

Referencias seleccionadas de la búsqueda bibliográfica de Prescrire

1. Prescrire Editorial Staff “Towards better patient care: drugs to avoid in 2023” *Prescrire Int* 2023; 32 (245): 50-53 (full version: 11 pages), free to download at english.prescrire.org.
2. Prescrire Editorial Staff “Towards better patient care: drugs to avoid” *Prescrire Int* 2013; 22 (137): 108-111.
3. Prescrire Rédaction “Des médicaments à écarter pour mieux soigner: pourquoi?” *Rev Prescrire* 2013; 33 (360): 792-795.
4. Prescrire Editorial Staff “Determining the harm-benefit balance of an intervention: for each patient” *Prescrire Int* 2014; 23 (154): 274-277.
- 5- Prescrire Editorial Staff “Treatment goals: discuss them with the patient” *Prescrire Int* 2012; 21 (132): 276-278.

Innovación

Valoraciones que hizo Prescrire de medicamentos nuevos durante 2023: una breve revisión

(*Prescrire's ratings of new drugs in 2023: a brief review*)

Prescrire International 2024; 33 (258): 100-102

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2024; 27 (2)

Tags: fármacos innovadores, falta de innovación en I+D farmacéutica, medicamentos de interés para el paciente, medicamentos útiles, clasificación Prescrire de medicamentos útiles

• Los avances terapéuticos fueron escasos y beneficiaron principalmente a los pacientes con cáncer. La mayoría de las indicaciones o los productos autorizados recientemente no ofrecen ventajas sobre las opciones existentes, y algunos fueron más peligrosos que beneficiosos, sobre todo para los niños.

Todos los meses, *Prescrire* publica revisiones sistemáticas independientes de cambios recientes en el mercado farmacéutico europeo, incluyendo los permisos de comercialización otorgados a nuevos principios activos, nuevas combinaciones, nuevas formas farmacéuticas y nuevas indicaciones. Nuestro objetivo es ayudar a los suscriptores a identificar a aquellos que impliquen un avance para el cuidado del paciente. También estamos atentos a las reevaluaciones del balance riesgo-beneficio de medicamentos que ya están en el mercado, a las novedades en cuanto a sus efectos adversos, a las escaseces de medicamentos, a los retiros del mercado (a pedido de las farmacéuticas o de las agencias reguladoras) y a la reintroducción de medicamentos que se habían retirado del mercado.

Se analizaron 121 permisos de comercialización nuevos, siempre en el interés de los pacientes. En 2023, *Prescrire* evaluó 121 permisos de comercialización nuevos.

De estos, 30 aportaban, hasta cierto punto, un beneficio añadido en comparación con los tratamientos existentes, al menos para algunos pacientes. De los 30, 10 (es decir, el 8% de todos los productos e indicaciones nuevas que evaluamos en nuestra edición en francés durante 2023) representaron un avance notable (se valoraron como “ofrece una ventaja” y los otros 20 (el 16%) representaron un avance mínimo (se valoraron como “puede ser de ayuda). Estos resultados son un buen ejemplo del patrón que observamos durante los últimos nueve años.

Nuevamente, la mayoría de los permisos nuevos que analizamos durante 2023 (73, es decir, el 60%) se valoraron como “nada nuevo”. En 10 casos (8%), los datos disponibles no permitieron

determinar el balance riesgo-beneficio (se valoraron como “se reserva la valoración”). Finalmente, 8 permisos nuevos (7%) se consideraron más peligrosos que beneficiosos (se valoraron como “no es aceptable”). Son menos que en los últimos nueve años, pero siguen siendo demasiados.

Pocos avances importantes en oncología. Siete de los diez principios activos o combinaciones nuevas que representaron un avance importante en 2023 se usan para diferentes tipos de cáncer (incluyendo neoplasias hemáticas) en adultos o en niños. Se autorizó otro principio activo para reducir los niveles plasmáticos tóxicos de *metotrexato*, un citotóxico autorizado para tratar algunos cánceres.

A menudo, las autorizaciones se amplían precipitadamente para incluir a niños. Los únicos avances importantes en pediatría fueron la combinación de *ivacaftor* + *tezacaftor* + *elixacaftor*, autorizada para tratar a niños con fibrosis quística a partir de los seis años, y el *blinatumomab*, autorizado para tratar a niños con leucemia linfoblástica aguda a partir de un año. Otras ampliaciones pediátricas se autorizaron precipitadamente, por ejemplo: la *dapagliflozina* para tratar la diabetes tipo 2 a partir de los 10 años; el *dupilumab* para tratar el asma grave; y la *teriflunomida* para tratar la esclerosis múltiple a partir de los 10 años. El riesgo de que ocurran efectos adversos con estos tres medicamentos es demasiado alto, dado que su eficacia es, como mucho, modesta en algunos casos y, en otros, no ha sido demostrada.

Nuevos datos con seguimientos más largos que aportan clarificaciones útiles. En 2023, reevaluamos el balance riesgo-beneficio de seis medicamentos porque se habían publicado datos nuevos. Al volverlos a analizar, valoramos a tres de ellos como “ofrece una ventaja”, a saber: el *olaparib*, un citotóxico autorizado como tratamiento de “mantenimiento” para algunos cánceres de ovario después de la quimioterapia de primera línea (anteriormente, se había valorado como “se reserva la valoración”); el *osimertinib* (Tagrisso) con más seguimiento, para tratar algunos cánceres pulmonares (anteriormente, se había valorado como “nada nuevo”); y el *ribociclib*, un antineoplásico

autorizado para tratar algunos cánceres de mama (anteriormente, se había valorado como “no es aceptable”).

Recibimos con gusto algunas medidas que mejoran el cuidado del paciente... En 2023, se reintrodujeron al mercado francés algunos principios activos que recibieron el permiso de comercialización nacional, a saber: el *aciclovir* en pomada ocular (Aciclovir Agepha) para la queratitis herpética; la *lomustina* (Lomustine Medac) para algunos cánceres cerebrales; y la *inmunoglobulina antilinfocítica (caballo)* para algunos pacientes con anemia aplásica.

En 2023, la Comisión Europea revocó los permisos de comercialización de todos los medicamentos europeos que contienen el opioide *folcodina* (que hasta entonces se habían usado para tratar la tos) por el riesgo de anafilaxis mortal en pacientes que recibían anestesia con un bloqueante neuromuscular y que habían sido expuestos previamente a la *folcodina*.

... pero la **pseudoefedrina sigue autorizada**. Un aspecto menos alentador es que, a finales de 2023, después de revisar el balance riesgo-beneficio de medicamentos de administración oral que contienen *pseudoefedrina*, el comité de farmacovigilancia de la EMA (el PRAC) simplemente llegó a la conclusión de que se debían modificar los resúmenes de las características del producto (RCP). Y, desafortunadamente, a principios de 2024 el Comité de Medicamentos de Uso Humano de la EMA (CHMP) consideró que la medida era apropiada. La *pseudoefedrina*, un vasoconstrictor simpaticomimético que se usa para el resfriado, tiene efectos adversos graves asociados a la vasoconstricción, por lo que se la debería retirar del mercado.

En resumen. En comparación con el número de autorizaciones nuevas en 2023, las que representaron un avance en el cuidado de los pacientes fueron pocas y esporádicas, y fueron la excepción fuera de la oncología. La innovación y la novedad no son sinónimos del progreso.

Valoraciones de productos e indicaciones nuevos de Prescrire de los últimos 10 años

VALORACIÓN DE PRESCRIBIR	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
BRAVO	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0
UN AVANCE REAL	2	3	1	1	2	1	2	3	0	0
OFRECE UNA VENTAJA	5	5	5	9	11	10	6	14	11	10
PUEDE SER DE AYUDA	15	15	9	18	22	13	18	19	23	20
NADA NUEVO	35	43	56	45	50	61	55	51	63	73
SE RESERVA LA VALORACIÓN	10	6	5	4	5	9	17	12	13	10
NO ES ACEPTABLE	19	15	16	15	9	14	10	9	14	8
TOTAL	87	87	92	92	99	108	109	108	124	121

Ofrece una ventaja

- *Blinatumomab* (Blinicyto) para la primera recaída de la leucemia linfoblástica aguda en niños (*Prescrire Int* n° 248).

- *Glucarpidasa* para reducir las concentraciones plasmáticas de *metotrexato* y la toxicidad asociada a sus dosis altas (*Prescrire Int* n° 251).

- *Inmunoglobulina humana normal* (Octagam) para la dermatomiositis (*Rev Prescrire* n° 476).

- *Ivacaftor + tezacaftor + elexacaftor* (Kaftrio) para la fibrosis quística con al menos una mutación F508del a partir de los seis años (*Prescrire Int* n° 249).

- *Nivolumab* (Opdivo) para el carcinoma esofágico de células escamosas avanzado que expresa la proteína PD-L1 (*Prescrire Int* n° 251).

- *Olaparib* (Lynparza) (con más seguimiento) como tratamiento de “mantenimiento” tras la quimioterapia de primera línea para algunos cánceres de ovario avanzados (*Prescrire Int* n° 256).

- *Osimertinib* (Tagrisso) (con más seguimiento) como tratamiento adyuvante para algunos cánceres pulmonares (*Prescrire Int* n° 245).

- *Pembrolizumab* (Keytruda) para el cáncer de cuello uterino metastásico, o tras el fracaso del tratamiento (*Prescrire Int* n° 254).

- *Ribociclib* (Kisqali) (con más seguimiento) como complemento de un inhibidor de la aromatasa para algunos cánceres de mama (*Prescrire Int* n° 255).

- *Ripretinib* (Qinlock) como tratamiento de cuarta línea o posterior para tumores del estroma gastrointestinal (*Prescrire Int* n° 251).

Puede ser de ayuda

- *Avacopan* (Tavneos) para algunos tipos de poliangeitis (*Prescrire Int* n° 251).

- *Buprenorfina* (Buvidal) como tratamiento de sustitución de opioides (*Rev Prescrire* n° 482).
- *Dexametasona* (varias marcas) para el mieloma múltiple (*Rev Prescrire* n° 473).
- *Difelikefalina* (Kapruvia) para el prurito asociado a la enfermedad renal crónica (*Prescrire Int* n° 249).
- *Enfortumab vedotina* (Padcev) como tratamiento de tercera línea o posterior para el carcinoma urotelial (*Prescrire Int* n° 252).
- *Evinacumab* (Evkeeza) para la hipercolesterolemia homocigótica familiar (*Prescrire Int* n° 254).
- *Fludrocortisona* (varias marcas) para la insuficiencia suprarrenal o la hipertensión ortostática (*Rev Prescrire* n° 482).
- *Lenacapavir* (Sunleca) para la infección por VIH-1 multiresistente a medicamentos (*Prescrire Int* n° 252).
- *Lenvatinib + pembrolizumab* (Lenvima, Keytruda) para el cáncer endometrial avanzado o en recaída (*Prescrire Int* n° 250).
- *Menotropina* (Menopur) para la infertilidad masculina o femenina (*Rev Prescrire* n° 473).
- *Nirsevimab* (Beyfortus) para prevenir la infección por VRS en recién nacidos (*Prescrire Int* n° 254).
- *Nivolumab* (Opdivo) para el adenocarcinoma gástrico o esofágico que expresa la proteína PD-L1 (*Prescrire Int* n° 251).
- *Odevixibat* (Bylvay) para la colestasis intrahepática familiar progresiva (*Prescrire Int* n° 247).
- *Olaparib* (Lynparza) como tratamiento complementario para algunos cánceres de mama con una mutación BRCA (*Prescrire Int* n° 256).
- *Tebentafusp* (Kimmtrak) para el melanoma uveal metastásico (*Prescrire Int* n° 253).
- *Trastuzumab deruxtecán* (Enhertu) para los cánceres gástricos HER2 positivos tras el fracaso de la quimioterapia con *trastuzumab* (*Prescrire Int* n° 257).
- *Trastuzumab deruxtecán* (Enhertu) para el cáncer de mama metastásico en recaída con una sobreexpresión baja de HER2 (*Prescrire Int* n° 253).
- *Trastuzumab deruxtecán* (Enhertu) para el cáncer de mama HER2 positivo metastásico tras una línea previa de tratamiento anti-HER2 (*Prescrire Int* n° 254).
- *Vacuna RSVpreF* (Abrysvo) durante el embarazo para prevenir que el recién nacido se infecte por VSR después del nacimiento (*Prescrire Int* n° 258).
- *Vutrisirán* (Amvuttra) para la polineuropatía asociada a la amiloidosis por transtiretina (*Prescrire Int* n° 253).

Se reserva la valoración

- *Abemaciclib* (Verzenios) (con más seguimiento) como complemento de un inhibidor de la aromatasas para algunos cánceres de mama (*Prescrire Int* n° 255).
- *Axicabtagén ciloleucl* (Yescarta) como tratamiento de segunda línea para algunos linfomas de células B (*Prescrire Int* n° 255).
- *Brexucabtagén autoleucl* (Tecartus) para la leucemia linfoblástica de células B aguda refractaria o en recaída (*Prescrire Int* n° 258).
- *Burosumab* (Crysvita) para la osteomalacia inducida por un tumor (*Prescrire Int* n° 254).
- *Etilefrina* (Effortil) para el priapismo (*Rev Prescrire* n° 482).
- *Eladocagén exuparovec* (Upstaza) para la deficiencia de L-aminoácido aromático descarboxilasa (*Prescrire Int* n° 255).
- *Idebenona* (Raxone) (con más seguimiento) para la neuropatía óptica hereditaria de Leber (*Prescrire Int* n° 251).
- *Pembrolizumab* (Keytruda) después de la cirugía para algunos cánceres renales (*Prescrire Int* n° 259).
- *Pembrolizumab* (Keytruda) tras la resección del melanoma con riesgo alto de recurrencia, y en algunos adolescentes (*Prescrire Int* n° 254).
- *Selumetinib* (Koselugo) para el neurofibroma plexiforme debido a la neurofibromatosis tipo 1 (*Prescrire Int* n° 248).

No es aceptable

- *Dapagliflozina* (Forxiga) para la diabetes tipo 2 a partir de los 10 años (*Prescrire Int* n° 249).
- *Dupilumab* (Dupixent) para el asma grave a partir de los seis años (*Prescrire Int* n° 252).
- *Ozanimod* (Zeposia) para la colitis ulcerosa (*Prescrire Int* n° 250).
- *Palbociclib* (Ibrance) como complemento de un inhibidor de la aromatasas para algunos cánceres de mama (*Prescrire Int* n° 255).
- *Risperidona* (Okedi) para la esquizofrenia (*Prescrire Int* n° 252).
- *Teriflunomida* (Aubagio) para la esclerosis múltiple a partir de los 10 años (*Prescrire Int* n° 253).
- *Upadacitinib* (Rinvoq) para la colitis ulcerosa (*Prescrire Int* n° 254).
- *Vedolizumab* (Entyvio) para la reservoritis asociada a la colitis ulcerosa (*Prescrire Int* n° 251).

Valoraciones de Prescrire

Nuestras valoraciones se basan en el avance terapéutico que un producto ofrece para el problema clínico en cuestión. Se

considera no solo el valor inherente de cada producto en cuanto a su balance riesgo-beneficio, sino también sus ventajas y desventajas respecto de otros tratamientos existentes. Nótese que el valor relativo de los productos nuevos puede variar de un país a otro.

Bravo

El producto representa un gran avance terapéutico en un área en la que no existían tratamientos.

Un avance real

El producto es un avance terapéutico importante, pero tiene algunas limitaciones.

Ofrece una ventaja

El producto tiene ciertos beneficios, pero no cambia radicalmente la práctica terapéutica actual.

Puede ser de ayuda

El producto tiene un beneficio adicional mínimo y no debería modificar la manera de prescribir, excepto en casos especiales.

Nada nuevo

El producto es un principio activo nuevo, pero no existe evidencia de que su beneficio clínico supere al de otros principios activos de la misma clase. Puede ser un medicamento de imitación o algo similar.

No es aceptable

El producto no aporta un beneficio evidente, pero tiene desventajas posibles o reales.

Se reserva la valoración

Los editores posponen su valoración hasta disponer de mejores datos y de una evaluación más completa del producto.

Calidad de la información que aportan las farmacéuticas

En respuesta a nuestras solicitudes sistemáticas:

La empresa suministró información detallada que cubrió todos los aspectos de nuestra solicitud.

La empresa suministró información sobre cada aspecto de nuestro pedido, pero no proporcionó respuestas completas.

La empresa suministró poca información o información que se podía obtener por otros medios.

La empresa no suministró información.

Abemaciclib (Verzenio), palbociclib (Ibrance) y ribociclib (Kisqali) como complemento de un inhibidor de la aromatasa para tratar algunos cánceres de mama

(*Abemaciclib (verzenio^o), palbociclib (ibrance^o) and ribociclib (kisqali^o) added to an aromatase inhibitor in certain breast cancers*)
Prescrire International 2024; 33 (255):7

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2024; 27 (2)

Tags: tratamiento cáncer de mama, anastrozol, letrozol, inhibidores de CDK 4/6, Monarch-3, Paloma-2, Paloma-4, Monaleesa-2

A mediados de 2023, de estas tres, el *ribociclib* es la opción más prudente que se puede considerar con los pacientes

Ribociclib en 2018: No es aceptable

En 2023: Ofrece una ventaja

Para algunas mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico, los resultados finales de un único ensayo clínico mostraron que añadir *ribociclib* al *letrozol* alargó la mediana de la supervivencia en aproximadamente un año. Este beneficio solo fue evidente después de dos años de tratamiento, tiempo durante el cual las pacientes experimentaron un aumento de la incidencia de efectos adversos graves que pudieron disminuir su calidad de vida.

Abemaciclib en 2019: No es aceptable

En 2023: Se reserva la valoración

Según los resultados preliminares de un único ensayo clínico, añadir *abemaciclib* al *anastrozol* o al *letrozol* no produjo un aumento estadísticamente significativo en la mediana de la supervivencia, aunque se observó una diferencia de aproximadamente un año a favor del *abemaciclib* en comparación con el grupo control. Parece prudente esperar hasta que el análisis final revele si este fármaco representa un avance terapéutico, como el *ribociclib*.

Palbociclib en 2017: No es aceptable

En 2023: No es aceptable

En dos ensayos clínicos, uno de los cuales está en curso, se observó que añadir *palbociclib* a un inhibidor de la aromatasa no alarga la supervivencia, pero provoca numerosos efectos adversos.

VERZENIOS - *abemaciclib* en comprimidos (Lilly)

IBRANCE - *palbociclib* en cápsulas duras (Pfizer)

KISQALI - *ribociclib* en comprimidos (Novartis)

■ Antineoplásicos; inhibidores de CDK 4/6

■ **Indicación:** cáncer de mama localmente avanzado o metastásico que exprese receptores hormonales, pero que no sobreexpresa el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2), en combinación con un inhibidor de la aromatasa, para tratar a mujeres posmenopáusicas [procedimiento centralizado UE].

Comparar antes de decidir

A mediados de 2023, no existía una cura conocida para el cáncer de mama localmente avanzado o metastásico. El objetivo del tratamiento es aliviar los síntomas, preservar la calidad de vida y alargar la supervivencia. La elección del tratamiento depende especialmente de la edad de la paciente, la menopausia, la diseminación de la metástasis y la presencia o ausencia de receptores hormonales o de sobreexpresión de la proteína HER2 en las células tumorales [1-3].

Para las mujeres posmenopáusicas cuyos tumores expresan receptores hormonales, pero no sobreexpresan HER2, el tratamiento endocrino suele ser la primera opción, con un inhibidor de la aromatasa como el *anastrozol* o el *letrozol*, o un antagonista del estrógeno como el *tamoxifeno* como alternativa

[1-4]. Para las pacientes con enfermedad visceral sintomática o con cáncer que empeora rápidamente, se suele considerar la quimioterapia citotóxica [1,3].

¿Qué hay de nuevo?

El *abemaciclib*, el *palbociclib* y el *ribociclib* son antineoplásicos que inhiben dos enzimas que participan en la regulación del ciclo celular, llamadas quinasas dependientes de la ciclina (CDK) 4 y 6. Estas enzimas se inhiben para detener el crecimiento del tumor bloqueando la síntesis del ADN y la proliferación celular [2-5]. Estos medicamentos fueron autorizados a finales de la década de 2010 —en particular como complemento de un inhibidor de la aromatasas— para tratar a mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico cuyas células tumorales expresen receptores hormonales, pero no sobreexpresen la proteína HER2 [2-4]. Para este problema, la evaluación clínica inicial de cada uno de estos inhibidores de CDK 4/6 se basó principalmente en un ensayo clínico aleatorizado, de doble ciego y controlado con placebo, y, en cada caso, el medicamento alargó el intervalo hasta la progresión del cáncer en aproximadamente 10 a 13 meses, tras una mediana de seguimiento de alrededor de dos años. Dado que ninguno de estos alargó la supervivencia (la mortalidad en todos los grupos fue de aproximadamente un 20%) y el aumento de la incidencia de efectos adversos que se notificaron con estos medicamentos fue similar a lo observado con los citotóxicos, parece preferible evitar su uso [2-5].

Los resultados a más largo plazo de estos ensayos clínicos están disponibles desde mediados de 2023 (a). Tras un seguimiento más prolongado, ¿se alarga la supervivencia al añadir un inhibidor de CDK 4/6 (“ciclib”) a un inhibidor de la aromatasas? ¿Y qué más se sabe sobre sus efectos adversos?

En un ensayo clínico, con el ribociclib se alarga la mediana de la supervivencia en aproximadamente un año. Estos tres ensayos clínicos incluyeron a mujeres posmenopáusicas (mediana de edad de 62 años) con un estado general de salud medianamente bueno. Casi todas ellas tenían cáncer de mama metastásico, sin metástasis visceral grave, y todavía no habían recibido un tratamiento para esta etapa de la enfermedad. Casi un 45% ya había recibido quimioterapia en una etapa previa. La mitad había recibido un tratamiento endocrinológico, pero lo había interrumpido un año o más antes de su inscripción [6-14]. También hay datos disponibles de otro estudio más pequeño con un protocolo similar, ejecutado en Asia, que evaluó al *palbociclib*. Las mujeres inscritas eran un poco más jóvenes que las de los otros tres estudios (mediana de edad de 54 años), y un porcentaje mayor de ellas había recibido quimioterapia (75%) o un tratamiento endocrinológico (62%) [15,16]. En los cuatro estudios, la mortalidad fue un criterio secundario de valoración, según los protocolos. A mediados de 2023, los únicos resultados disponibles sobre el *abemaciclib* y sobre uno de los ensayos clínicos del *palbociclib* provienen de presentaciones en conferencias [9,10,13]. Los resultados sobre la supervivencia de los cuatro estudios se muestran en el cuadro.

En el ensayo clínico del *ribociclib*, tras haber dado seguimiento a la mitad de las pacientes durante al menos 80 meses (los resultados finales, según el protocolo), se observó un aumento estadísticamente significativo en la mediana de la supervivencia con el *ribociclib*: aproximadamente 64 meses en el grupo

ribociclib, frente a 51 meses en el grupo placebo. Al momento del análisis, alrededor del 54% de las pacientes en el grupo *ribociclib* había muerto, frente al 66% en el grupo placebo. No hubo una diferencia en la mortalidad durante los primeros dos años de seguimiento, que corresponde a una mediana de la duración del tratamiento de 20 meses con el *ribociclib*, frente a 14 meses con el placebo. Después de interrumpir el tratamiento que se les había asignado aleatoriamente, aproximadamente un 90% de las pacientes recibieron otros tratamientos antineoplásicos, sin que hubiera diferencias notables en la naturaleza del tratamiento que recibieron los diferentes grupos. No se demostró ninguna mejora de la calidad de vida [6,7].

En el ensayo clínico del *abemaciclib*, en un análisis preliminar planeado en el protocolo que se realizó después de que se produjeran 255 muertes, la mediana de la supervivencia fue de alrededor de 67 meses en el grupo *abemaciclib*, frente a 55 meses en el grupo control. La diferencia no es estadísticamente significativa. El análisis final está previsto después de que hayan ocurrido 315 muertes [12-14].

No se demostró que añadir *palbociclib* al tratamiento endocrinológico alargue la supervivencia en ninguno de los ensayos clínicos de esta combinación. Uno de estos estudios estaba en curso a mediados de 2023, pero en ese momento no se había demostrado una tendencia a favor del *palbociclib* [15,16].

Perfil molesto de efectos adversos. Los inhibidores de CDK 4/6 tienen un perfil de efectos adversos molesto, similar al de otros citotóxicos. Se caracteriza principalmente por: trastornos hematológicos, incluyendo neutropenia, con infecciones que en ocasiones son mortales; trastornos gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea y mucositis); alopecia; y trombosis. También provocan trastornos cutáneos (erupciones, sequedad de la piel, prurito, necrólisis epidérmica tóxica), trastornos oculares (visión borrosa, aumento del lagrimeo, ojo seco), trastornos respiratorios (incluyendo tos, disnea y casos raros de enfermedad pulmonar intersticial aguda) y trastornos hepáticos, incluyendo enzimas hepáticas elevadas. El *ribociclib* también puede causar trastornos renales y prolongación del intervalo QT, que a su vez acarrea un riesgo de muerte súbita [2-5,8,11,14].

Los efectos adversos que se notificaron en los cuatro ensayos clínicos mencionados arriba fueron los que ya se conocían, a saber: principalmente trastornos hematológicos y gastrointestinales, infecciones y trastornos hepatobiliares [6,7,12,15]. En el ensayo clínico del *ribociclib*, el 32% de los pacientes en el grupo *ribociclib* experimentó al menos un evento adverso grave, frente al 19% en el grupo placebo. El 20% de los pacientes en el grupo *ribociclib* interrumpió el tratamiento debido a uno o más eventos adversos, frente al 5% en el grupo placebo. Es posible que una muerte súbita y una muerte por disnea en una paciente con fibrosis pulmonar fuera atribuible al *ribociclib* [6]. En el ensayo clínico de *palbociclib* que se ejecutó en Asia, alrededor del 16% de las pacientes en el grupo *palbociclib* experimentó al menos un evento adverso grave, frente al 9% en el grupo control. Una paciente murió debido a un evento adverso que se consideró relacionado con el medicamento, pero no se tienen datos sobre esta muerte [15]. En el resumen de la conferencia en la que se informaron los resultados del ensayo clínico del *abemaciclib*, no se proveyeron detalles sobre los efectos adversos [13].

En 2021, la FDA de EE UU advirtió que los informes poscomercialización indicaban un posible aumento del riesgo de un cáncer secundario con todos los “ciclib”. Un análisis de los datos no detectó ninguna asociación con el *ribociclib*, pero esta señal de seguridad aún se está monitoreando [6].

Se añaden otros trastornos cutáneos graves al perfil de efectos adversos, en especial al del *ribociclib*. Se ha añadido el lupus eritematoso cutáneo a la lista de efectos adversos del resumen europeo de las características del producto (RCP) del *palbociclib* [11,17]. Y, desde que se empezó a comercializar, se han notificado casos de reacciones alérgicas cutáneas graves (síndrome de Stevens-Johnson, reacciones medicamentosas con eosinofilia y síntomas sistémicos [síndrome DRESS] y necrólisis epidérmica tóxica) con el *ribociclib* [8,18].

También existe evidencia de que el *palbociclib* tiene un efecto radiosensibilizador, lo que causa preocupación por un aumento del riesgo de efectos adversos cutáneos y sistémicos cuando se lo combina con radioterapia [19-21]. Dado que algunas mujeres con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico reciben radioterapia, por ejemplo, para tratar la metástasis ósea, se debe investigar más este riesgo en todos los inhibidores CDK 4/6.

Riesgo alto de interacciones farmacocinéticas. El *abemaciclib*, el *palbociclib* y el *ribociclib* son metabolizados principalmente

por la isoenzima CYP3A4 del citocromo P450 e inhiben a la glicoproteína P y al transportador BCRP. El *ribociclib* también es un inhibidor de CYP3A4 [5]. Por tanto, se pueden prever numerosas interacciones farmacocinéticas.

En la práctica

En las mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico, positivo para receptores hormonales y negativo para HER2, y sin enfermedad visceral sintomática que ponga en riesgo la vida inminentemente, añadir *ribociclib* al *letrozol* alargó la mediana de la supervivencia en un año en un único ensayo clínico. Es posible que el *abemaciclib* también alargue la supervivencia, pero es prudente esperar a tener los resultados finales de su evaluación para saber más. No se ha demostrado que el *palbociclib* alargue la supervivencia. Dado que el beneficio del *ribociclib* en la supervivencia solo es evidente después de dos años de tratamiento, el aumento de la incidencia de los efectos adversos notificado con este antineoplásico es un aspecto importante al ponderar sus beneficios y daños esperados, ya que podría reducir aún más la calidad de vida de las pacientes. En la práctica, cuando se toma una decisión conjunta con la paciente para tratar este problema, se deberían tomar en cuenta todos los datos de estas evaluaciones.

Cuadro. Resultados de los ensayos clínicos aleatorizados de doble ciego que han evaluado la adición de un inhibidor CDK 4/6 a un inhibidor de la aromatasa para tratar el cáncer de mama avanzado

Ensayo clínico (refs.)	Número de pacientes	Tratamientos comparados	Mediana del seguimiento (meses)	Tipo de análisis de los resultados publicados a mediados de 2023	Mediana de la supervivencia (meses)	Mortalidad al momento del análisis
Monarch-3 (12-14)	493	• <i>abemaciclib</i> + <i>anastrozol</i> o <i>letrozol</i> (a) • placebo + <i>anastrozol</i> o <i>letrozol</i> (a)	70	Análisis preliminar	67,1 54,5 ^{1NS}	No se informó
Paloma-2 (9-11)	666	• <i>palbociclib</i> + <i>letrozol</i> • placebo + <i>letrozol</i>	90	Análisis final	53,8 49,8 ^{1NS}	64,6% 66,7%
Paloma-4 (15,16)	340	• <i>palbociclib</i> + <i>letrozol</i> • placebo + <i>letrozol</i>	53	Análisis preliminar	51,7 51,5 ^{1NS}	46,7% 50,3%
Monaleesa-2 (6,7)	668	• <i>ribociclib</i> + <i>letrozol</i> • placebo + <i>letrozol</i>	80	Análisis final	63,9 51,4 ^{1p=0,004}	54,2% 65,6%

a- Elección del investigador de un inhibidor de la aromatasa: *letrozol* en alrededor del 80% de los pacientes.

NS: la diferencia no es estadísticamente significativa

Notas

a- El estudio *Harmonia*, un ensayo clínico aleatorizado sin enmascaramiento que comparó al *ribociclib* con el *palbociclib* como

complemento del tratamiento endocrinológico, estaba en curso a mediados de 2023. Este estudio incluyó a 456 pacientes con cáncer de mama avanzado, positivo para receptores hormonales y negativo para

HER2. La mortalidad es un criterio de valoración secundario. Los resultados finales están previstos para 2027. (ref. 22).

Búsqueda bibliográfica

En respuesta a nuestra solicitud de información, Pfizer nos envió documentos publicados.

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

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

1. Ma CX et al. "Treatment for hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer" UpToDate. www.uptodate.com accessed 1 June 2023; 42 pages.
2. Prescrire Editorial Staff "Ribociclib (Kisqali^o) in locally advanced or metastatic breast cancer. A me-too of palbociclib" *Prescrire Int* 2019; **28** (202): 67-68.
3. Prescrire Editorial Staff "Palbociclib and inoperable or metastatic breast cancer. Unfavourable harm-benefit balance" *Prescrire Int* 2018; **27** (190): 40.
4. Prescrire Rédaction "Abémaciclib (Verzenios^o) et certains cancers du sein" *Rev Prescrire* 2019; **39** (431): 656.
5. Prescrire Rédaction "Inhibiteurs des protéine kinases CDK 4 et 6: palbociclib, etc." *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2023.
6. HAS - Commission de la Transparence "Avis-Kisqali" 4 January 2023: 23 pages.
7. Hortobagyi GN et al. "Overall survival with ribociclib plus letrozole in advanced breast cancer" *N Engl J Med* 2022; **386** (10): 942-950.
8. EMA "SmPC-Kisqali" 5 January 2023.
9. Pfizer "Clinical study report synopsis-A5481008" 11 October 2022: 8 pages.
10. Finn RS et al. "Overall survival with first-line palbociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in women with estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: Analyses from PALOMA-2" *ASCO* 2022; LBA1003.
11. EMA "SmPC-Ibrance" 30 March 2023.
12. Goetz MP et al. "MONARCH 3: abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer" *J Clin Oncol* 2017; **(35)** 32: 3638-3646 + protocol: 280 pages + supplementary appendix: 4 pages.
13. Goetz MP et al. "MONARCH 3: Interim overall survival (OS) results of abemaciclib plus a nonsteroidal aromatase inhibitor (NSAI) in patients (pts) with HR+, HER2- advanced breast cancer (ABC)" *Ann Oncol* 2022; **33** (S7): S1384.
14. European Commission "SmPC-Verzenios" 1 April 2022.
15. Xu B et al. "Palbociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in Asian postmenopausal women with oestrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: Primary results from PALOMA-4" *Eur J Cancer* 2022; **175** 236-245 + supplementary appendix: 1 page.
16. "A study of palbociclib (PD-0332991) + letrozole vs. placebo + letrozole for 1st line treatment of Asian postmenopausal women with ER+/HER2- advanced breast cancer [PALOMA-4]. NCT02297438" clinicaltrials.gov accessed 15 June 2023: 62 pages.
17. EMA "Scientific conclusions and grounds for the variation to the terms of the marketing authorisation(s). EMEA/H/C/PSUSA/00010544/202008" 25 March 2021: 2 pages.
18. US FDA "Full prescribing information-Kisqali" October 2022.
19. ANSM - Comité scientifique permanent de surveillance et pharmacovigilance "Compte-rendu de la séance du 14 décembre 2021" 12 pages.
20. Bosacki C et al. "CDK 4/6 inhibitors combined with radiotherapy: a review of literature" *Clin Transl Radiat Oncol* 2021; **26**: 79-85.
21. van Aken ESM et al. "Unexpected toxicity of CDK4/6 inhibitor palbociclib and radiotherapy" *Cancer Rep* 2022; **5** (2): e1470.
22. "Ribociclib vs. palbociclib in patients with advanced breast cancer within the HER2-enriched intrinsic subtype (HARMONIA)". clinicaltrials.gov accessed 4 April 2022: 9 pages.

Abemaciclib (Verzenios) + tratamiento endocrino como tratamiento adyuvante para tratar algunos cánceres de mama en etapa inicial (*Abemaciclib (VERZENIOS^o) + endocrine therapy as adjuvant treatment in certain early-stage breast cancers*)

Prescrire International 2024; 33 (255):12

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2024; 27 (2)

Tags: tratamiento del cáncer de mama, inhibidor de CDK 4/6, neoplasia mamaria

Nada nuevo

En un ensayo clínico sin enmascaramiento que incluyó a aproximadamente 5600 pacientes que se habían sometido a una cirugía para un cáncer de mama en "etapa inicial" con un riesgo alto de recaída, añadir *abemaciclib* al tratamiento endocrino no redujo la mortalidad en comparación con el tratamiento endocrino solo, después de una mediana de seguimiento de 3,5 años. La incidencia de recurrencia del cáncer invasivo fue un poco más baja (en 12% de las pacientes frente al 18%), pero la incidencia de los eventos adversos graves fue más alta (15% frente al 9%). En la práctica, parece prudente esperar hasta conocer los resultados a más largo plazo sobre la mortalidad antes de usar este tratamiento.

VERZENIOS - *abemaciclib* en comprimidos

• **50 mg, 100 mg o 150 mg** de *abemaciclib* por comprimido Lilly

■ **Antineoplásico; inhibidor de CDK 4/6**

■ **Nueva indicación:** "en combinación con el tratamiento endocrino (...) como tratamiento adyuvante para pacientes

adultas con cáncer de mama en etapa inicial, positivo para el receptor hormonal (HR) y negativo para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2), con afectación ganglionar y elevado riesgo de recidiva". [procedimiento centralizado UE]

■ **Nueva dosis:** "150 mg dos veces por día (...) de forma continuada durante dos años, o hasta la progresión de la enfermedad o que se presente una toxicidad inaceptable".

El cáncer de mama se suele diagnosticar cuando el tumor es relativamente pequeño, con o sin afectación ganglionar solo regional y sin metástasis. A este tipo se lo denomina cáncer de mama en etapa inicial. El riesgo de recidiva en estos casos depende de varios factores, en especial: el tamaño del tumor, el grado de diferenciación de las células tumorales y el número de ganglios linfáticos afectados, si los hay. Cuando el riesgo de recidiva es alto, el tratamiento se basa en cirugía y radioterapia, y, posiblemente, quimioterapia. Si las células tumorales expresan receptores hormonales, por lo general también se ofrece el tratamiento endocrino [1-4].

El *abemaciclib* (Verzenios) es un citotóxico que inhibe las proteínas de las quinasas dependientes de ciclinas 4 y 6. Ya estaba autorizado en la UE para tratar algunos cánceres de mama

localmente avanzados o metastásicos. Ahora también está autorizado para su uso después de la cirugía, en combinación con el tratamiento endocrino, para adultos con cáncer de mama en etapa inicial cuyas células tumorales expresan receptores hormonales, pero no sobreexpresan HER2, cuando los ganglios linfáticos están afectados y el riesgo de recidiva es alto [5].

Su evaluación clínica para este problema se basa principalmente en un ensayo clínico aleatorizado sin enmascaramiento que incluyó a 5601 mujeres y 36 hombres. Se aleatorizó a los pacientes para que recibieran *abemaciclib* durante dos años en combinación con el tratamiento endocrino o el tratamiento endocrino solo. La duración planeada del tratamiento endocrino en ambos grupos fue de 5 a 10 años [2,4,6]. Casi todos los pacientes habían recibido tratamiento quirúrgico, radioterapia y quimioterapia [2,6]. En un análisis planeado en el protocolo, que se realizó cuando se había dado seguimiento a la mitad de los pacientes durante al menos 42 meses, aproximadamente un 6% de los pacientes en cada grupo habían muerto. La recidiva del cáncer invasivo (el criterio principal de valoración) se definió como la recidiva local, regional o a distancia del cáncer de mama, un cáncer invasivo distinto al de mama o la muerte. Se notificaron recidivas de ese tipo en el 12% de los pacientes en el grupo *abemaciclib*, frente al 17,6% en el grupo control (diferencia estadísticamente significativa). La mayoría fueron recidivas a distancia [2,6].

El perfil de efectos adversos conocido del *abemaciclib* es similar al de otros citotóxicos: se caracteriza en particular por trastornos gastrointestinales y hematológicos, alopecia y trombosis [7]. En el ensayo clínico mencionado arriba, después de una mediana de seguimiento de 27 meses, alrededor del 15% de los pacientes en el grupo *abemaciclib* había experimentado al menos un evento

adverso grave, frente al 9% en el grupo control, y el 6,5% de los pacientes habían interrumpido el tratamiento, frente al 1,1%. A raíz de este ensayo clínico, se añadieron algunos efectos adversos nuevos al resumen europeo de las características del producto (RCP) del *abemaciclib*, a saber: cefaleas (notificadas en aproximadamente un 20% de los pacientes en el grupo *abemaciclib*, frente al 15% en el grupo control) y alteraciones en las uñas (6% frente al 1%) [4,5]. Dos muertes se consideraron posiblemente asociadas al *abemaciclib*: una ocurrió a causa de la diarrea y la otra por una neumonía [6].

Revisión de la bibliografía hasta el 11 de julio de 2023

En respuesta a nuestra solicitud de información, Lilly nos proveyó enlaces para acceder a documentos administrativos y a artículos publicados, así como elementos relacionados con el empaquetado.

1. Prescrire Rédaction “Triptoréline (Décapeptyl LP^o 3 mg) en adjuvant dans les cancers du sein. Peut-être un effet modeste sur la durée de vie, mais au prix d’effets indésirables souvent très gênants” *Rev Prescrire* 2018; **38** (417): 491-493.
2. HAS - Commission de la Transparence “Avis-Verzenios” 24 May 2023: 19 pages.
3. Taghian A et al. “Overview of the treatment of newly diagnosed, invasive, non-metastatic breast cancer” UpToDate. uptodate.com accessed 12 May 2023: 31 pages.
4. EMA - CHMP “Public assessment report for Verzenios. EMEA/H/C/004302/ II/0013” 24 February 2022: 112 pages.
5. European Commission “SmPC-Verzenios” 23 June 2023.
6. Johnston SRD et al. “Abemaciclib plus endocrine therapy for hormone receptor positive, HER2-negative, node-positive, high-risk early breast cancer (monarchE): results from a preplanned interim analysis of a randomised, open-label, phase 3 trial” *Lancet Oncol* 2023; **24** (1): 77-90 + supplementary appendix: 64 pages.
7. Prescrire Rédaction “Inhibiteurs des protéine kinases CDK 4 et 6: palbociclib, etc.” *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2023.

Ambrisentán (Volibris u otras marcas) para la hipertensión pulmonar arterial a partir de los ocho años

(*Ambrisentan (VOLIBRIS^o or other brands) in pulmonary arterial hypertension from 8 years of age*)

Prescrire International, 2024; 33 (256): 44

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2024; 27 (2)

Tags: tratamiento de la hipertensión pulmonar, Volibris, hipertensión pulmonar infantil, Tracleer

Nada nuevo

Para los casos raros de hipertensión pulmonar arterial en niños, el *bosentán* —un agonista del receptor de la endotelina (Tracleer u otras marcas)— es una opción que se puede usar a partir del primer año de vida. En Europa, este vasodilatador está autorizado en forma de comprimidos dispersables adecuados para niños [1-3].

El *ambrisentán* (Volibris – GSK u otras marcas) es otro antagonista del receptor de la endotelina con acción vasodilatadora. Está autorizado para tratar la hipertensión pulmonar arterial en adultos, a pesar de que no hay evidencia de que represente un avance terapéutico. También está autorizado para tratar a niños de 8 años y mayores. Se autorizó un comprimido de 2,5 mg, además de las dosis de 5 mg y 10 mg [3,4].

Los comprimidos de 2,5 mg se comercializan en frascos multidosis en lugar de tiras de blíster unidosis, que se usan para los comprimidos de 5 mg y 10 mg.

El permiso de comercialización del *ambrisentán* para tratar a niños se basa principalmente en un ensayo clínico que comparó varias dosis y en la extrapolación de los datos obtenidos en adultos a la población pediátrica. Por lo tanto, no es posible determinar si constituye un avance sobre el *bosentán* [2,3].

Los efectos adversos del *ambrisentán* incluyen los siguientes: trastornos asociados a su acción vasodilatadora, como edema periférico, cefalea, enrojecimiento e hipotensión; daño hepático, incluyendo hepatitis autoinmune; y anemia [2,4].

Revisión de la literatura hasta el 11 de julio de 2023

1. Mullen MP et al. “Pulmonary hypertension in children: Management and prognosis” UpToDate. www.uptodate.com accessed 23 May 2023: 42 pages.
2. EMA - CHMP “Public assessment report for Volibris. EMEA/H/C/000839/X/0061/G” 22 July 2021: 107 pages.
3. HAS - Commission de la Transparence “Avis-Volibris” 9 November 2022: 26 pages.

4. “Ambrisentan: pas mieux que le bosentan dans l’HTAP” *Rev Prescrire* 2021; 41 (451): 349-350.

Amivantamab (Rybrevant) para tratar el cáncer pulmonar no microcítico con una mutación de inserción en el exón 20

(*Amivantamab (RYBREVANT®) in non-small cell lung cancer with an EGFR exon 20 insertion mutation*)

Prescrire International 2024; 33 (257): 65

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2024; 27 (2)

Tags: anticuerpo monoclonal antirreceptor del factor de crecimiento epidérmico, EGFR, anti- transición epitelial mesenquimal, MET, tratamiento del cáncer de pulmón, cáncer no microcítico

Nada nuevo

Una evaluación no comparativa, por lo que no aporta evidencia sobre posibles ventajas, sobre todo respecto a la supervivencia. El *amivantamab* acarrea un riesgo de efectos adversos graves, incluyendo necrólisis epidérmica tóxica.

RYBREVANT - *amivantamab* en concentrado para solución para infusión intravenosa

• **350 mg** de *amivantamab* en **7 ml** de concentrado por vial (50 mg/ml)

Janssen Cilag

■ **Antineoplásico; anticuerpo monoclonal antirreceptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y anti- transición epitelial mesenquimal (MET)**

■ **Indicación:** en monoterapia, para adultos con “*cáncer pulmonar no microcítico avanzado con mutaciones activadoras de inserción en el exón 20 del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), tras el fracaso de un tratamiento basado en platino*”. [procedimiento centralizado UE – permiso condicional]

■ **Dosis:** una infusión de 350 mg; al día siguiente, una infusión de 700 mg (si el paciente pesa menos de 80 kg) o 1050 mg (si el paciente pesa 80 kg o más). Después, a partir de la semana siguiente, una infusión de 1050 mg o 1400 mg (dependiendo del peso corporal) una vez por semana durante tres semanas; después, cada dos semanas, hasta la progresión de la enfermedad o efectos adversos inaceptables.

■ **Condiciones de conservación:** antes de abrir, entre 2°C y 8°C; después de diluirlo, entre 15°C y 25°C durante un máximo de 10 horas.

En aproximadamente un 1% de los pacientes con cáncer pulmonar no microcítico, las células tumorales portan una mutación activadora del gen receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), provocada por una inserción en el exón 20. Esas mutaciones bloquean la acción antineoplásica de la mayoría de los inhibidores de la tirosina cinasa del EGFR, como el *gefitinib*. Para este problema, cuando el tumor es irreseccable, la quimioterapia basada en platino es el tratamiento de referencia. Si el cáncer progresa durante o después de esta quimioterapia, no existe un tratamiento consensuado [1,2].

El *amivantamab* es un anticuerpo monoclonal biespecífico que se une al receptor EGFR y al MET (transición epitelial mesenquimal), que se encuentran en la superficie de algunas células tumorales. En la UE, se lo autorizó, en monoterapia, para tratar el cáncer pulmonar no microcítico con mutaciones de

inserción en el exón 20 del EGFR, cuando hay progresión durante o después de la quimioterapia basada en platino [3,4]. Este permiso se basa en un único ensayo clínico no comparativo que incluyó a 114 pacientes. Todos tenían cáncer pulmonar no microcítico metastásico (ensayo clínico Chrysalis) [1,2,4,5]. En general, el estado de salud de la mayoría era bueno. En casi la mitad, se había descubierto una metástasis al menos 15 meses antes (intervalo máximo de 10 años), lo que indica que, en algunos casos, la enfermedad estaba progresando con lentitud [1,2,4,5].

La mediana general de la supervivencia desde el inicio del ensayo clínico se estimó en 23 meses [1,2]. En este ensayo clínico, no se demostró que el *amivantamab* alargara la supervivencia, ya que no se usó un control [2,5].

En los informes de las agencias reguladoras de Europa y de EE UU, la evaluación de los efectos adversos del *amivantamab* se basa en datos de 489 pacientes, que participaron en diferentes ensayos clínicos no comparativos [3,5]. Casi todos los pacientes experimentaron al menos un efecto adverso atribuido al *amivantamab*, que se consideró grave en el 16% de los casos. El 4% de los pacientes interrumpió el tratamiento con *amivantamab* debido a un efecto adverso, principalmente reacciones a la infusión o neumonía. Hubo un caso de necrólisis epidérmica tóxica que afectó aproximadamente a un 50% de la superficie corporal [3,5].

A pesar de que se administró un corticoesteroide, un antihistamínico y *paracetamol* antes de la infusión, dos tercios de los pacientes padecieron al menos una reacción relacionada con la infusión, principalmente disnea, enrojecimiento, escalofríos, molestias torácicas, náuseas y vómitos [1,3,5]. Los eventos adversos que se consideraron asociados a la inhibición de EGFR fueron: erupción cutánea (se notificó en alrededor del 75% de los pacientes), incluyendo erupciones acneiformes que, a menudo, se trataron con un antibiótico y con corticoesteroides sistémicos; inflamación alrededor de la uña (paroniquia) (42%); estomatitis (20%); diarrea (11%); trastornos oculares (12%), incluyendo alteraciones visuales y queratitis; enfermedad pulmonar intersticial (3%); y transaminasas hepáticas elevadas (alrededor del 35%). Los eventos adversos que se consideraron asociados a la inhibición de MET fueron hipoalbuminemia (30%) y edema periférico (22%), por lo que, en algunos casos, fue necesario usar un diurético [1,3,5].

Revisión de la literatura hasta el 1 de septiembre de 2023

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

1. HAS - Commission de la Transparence “Avis-Rybrevant” 15 June 2022: 23 pages.
2. HAS - Commission de la Transparence “Avis-Rybrevant” 5 April 2023: 19 pages.

3. US FDA - CDER “Application number: 761210Orig1s000. Multi-discipline review” 23 June 2020: 240 pages.
4. EMA “SmPC-Rybrevant” 29 November 2022.

5. EMA - CHMP “Public assessment report for Rybrevant. EMEA/H/C/005454/0000” 14 October 2021: 144 pages.

Asciminib (Scemblix) para tratar la leucemia mieloide crónica (Asciminib (SCEMBLIX^o) in chronic myeloid leukaemia)
Prescrire International, 2024; 33 (256): 41

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2024; 27 (2)

Tags: inhibidores de la tirosina cinasa BCR-ABL, tratamiento de la leucemia, leucemia crónica, cromosoma Filadelfia, imatinib, dasatinib, nilotinib

Nada nuevo

Un ensayo clínico que lo comparó con el *bosutinib* no mostró que alargue la supervivencia, y su perfil de efectos adversos es al menos tan molesto como el de otros inhibidores de la tirosina cinasa BCR-ABL.

SCEMBLIX - *asciminib* en comprimidos

• **20 mg o 40 mg** de *asciminib* por comprimido

Novartis

■ **Antineoplásico; inhibidor de la tirosina cinasa BCR-ABL**

■ **Indicación:** “*pacientes adultos con leucemia mieloide en fase crónica con cromosoma Filadelfia positivo tratados previamente con dos o más inhibidores de la tirosina cinasa*”. [procedimiento centralizado UE – medicamento huérfano]

■ **Dosis:** 40 mg dos veces por día, “*siempre que se observe un beneficio clínico o hasta que aparezca una toxicidad inaceptable*”, o 20 mg dos veces por día si ocurren efectos adversos. Los alimentos reducen la absorción gastrointestinal del *asciminib*, sobre todo los que tienen alto contenido graso.

Para los pacientes con leucemia mieloide crónica asociada al cromosoma Filadelfia (una anomalía cromosómica que se observa en las células leucémicas en más del 95% de los pacientes), el medicamento de referencia para el tratamiento de primera línea es el *imatinib*, un inhibidor de diferentes tirosinas cinasas, incluyendo la cinasa BCR-ABL [1,3]. Alarga la supervivencia y se ha utilizado durante mucho tiempo. Si el *imatinib* fracasa, no hay otro tratamiento de referencia. Para este problema, se han evaluado otros inhibidores de BCR-ABL como el *dasatinib* y el *nilotinib*, principalmente con criterios secundarios de valoración basados en análisis de laboratorio. El balance riesgo-beneficio del *bosutinib* es aún más incierto. Otra opción es concentrarse en el tratamiento sintomático apropiado sin usar un antineoplásico [1-3].

El *asciminib* también es un inhibidor de la tirosina cinasa BCR-ABL que tiene un punto de unión diferente al de otros inhibidores de esta enzima [2]. Se lo ha autorizado en la UE para tratar a adultos con leucemia mieloide crónica que ya han recibido al menos dos inhibidores de BCR-ABL [2,4].

Su evaluación clínica se basa en un ensayo clínico aleatorizado que lo comparó con el *bosutinib*: no tuvo enmascaramiento (aunque habría sido factible con dos medicamentos que se administran por vía oral). El ensayo clínico incluyó a 233 pacientes de entre 19 y 83 años (mediana de edad de 52 años) en buena condición física a pesar de la enfermedad. Todos habían recibido al menos dos inhibidores de la tirosina cinasa: en la

mayoría de los casos, recibieron *imatinib*, *dasatinib* o *nilotinib* [4].

Los resultados de este estudio pierden solidez por la falta de enmascaramiento y las diferencias entre los grupos, sobre todo en cuanto a la proporción de pacientes que ya habían recibido al menos tres inhibidores de la tirosina cinasa, que era mucho más alta en el grupo *bosutinib* (61% frente al 48%) [2,4].

Cuando se hizo el análisis planeado en el protocolo después de una mediana de seguimiento de 31 meses, la proporción de pacientes que seguían con vida a los dos años se estimó en el 98% en cada grupo [2,4]. La proporción de pacientes que tuvieron una “respuesta molecular importante” seis meses después del inicio del tratamiento (el criterio principal de valoración en el protocolo, basado en análisis de laboratorio) fue del 25% en el grupo *asciminib*, frente al 13% en el grupo *bosutinib* (una diferencia estadísticamente significativa). No se ha demostrado que este criterio de valoración se correlacione con la duración de la supervivencia [2,4].

El perfil de efectos adversos conocido de los inhibidores de la tirosina cinasa BCR-ABL incluye principalmente la disminución de los tres linajes hematopoyéticos, trastornos gastrointestinales con riesgo de hipopotasemia, daño hepático y pancreático, arritmias, insuficiencia cardíaca, retención de líquidos, hemorragias, erupción cutánea, reacciones de hipersensibilidad (incluyendo anafilaxis), enfermedad pulmonar intersticial y mialgia [3,5].

La mayoría de estos efectos adversos se observaron en el ensayo clínico aleatorizado descrito arriba [2,4]. Se notificó un evento adverso grave en el 15% de los pacientes en el grupo *asciminib*, frente al 24% en el grupo *bosutinib*. Los eventos adversos que parecieron ser más frecuentes en el grupo *asciminib* fueron principalmente los siguientes: trombocitopenia, hipertensión, dolor musculoesquelético, infecciones de las vías respiratorias altas y prolongación del intervalo QT. Los eventos adversos más frecuentes en el grupo *bosutinib* fueron los siguientes: trastornos gastrointestinales (incluyendo diarrea, náuseas, vómitos y dolor abdominal), reacciones de hipersensibilidad, erupciones cutáneas y aumento de las transaminasas hepáticas [2,4].

En estudios con ratones, se observó que el *asciminib* es fototóxico en dosis altas [6]. Se notificaron algunas reacciones de fototoxicidad en pacientes que recibieron *asciminib* durante su desarrollo clínico [2].

El *asciminib* es un sustrato de la isoenzima CYP3A4 del citocromo P450 y de la proteína transportadora BCRP [2,6]. También es un inhibidor de las isoenzimas CYP3A4 y CYP2C9. Por lo tanto, es probable que ocurran numerosas interacciones farmacocinéticas. También se pueden prever interacciones farmacodinámicas, por ejemplo, cuando se combina con un medicamento para reducir el potasio o uno que prolongue el

intervalo QT, como un antiarrítmico, un neuroléptico o algunos antibióticos [2,6].

Como los estudios con animales han mostrado que el *asciminib* tiene efectos teratogénicos y fetotóxicos, se debería evitar su uso durante el embarazo [6]. Por el mismo motivo, las mujeres en edad fértil deberían hacer una prueba de embarazo antes de empezar el tratamiento y deberían utilizar anticonceptivos eficaces hasta al menos tres días después de terminar el tratamiento [2,6].

Revisión de la literatura hasta el 28 de julio de 2023

En respuesta a nuestra solicitud de información, Novartis nos proveyó enlaces para acceder a documentos administrativos y cierta información administrativa en línea.

1. Prescrire Editorial Staff “Ponatinib. Philadelphia chromosome-positive leukaemia: uncertain efficacy, proven thromboembolic risk” *Prescrire Int* 2015; **24** (161): 149.
2. EMA - CHMP “Public assessment report for Scemblix. EMEA/H/C/005605/0000” 23 June 2022: 128 pages.
3. Prescrire Rédaction “Bosutinib (Bosulif®) et leucémie myéloïde chronique en première ligne chez les adultes” *Rev Prescrire* 2019; **39** (427): 331-332.
4. HAS - Commission de la Transparence “Avis-Scemblix” 23 November 2022: 37 pages.
5. Prescrire Rédaction “Effets indésirables très nombreux des inhibiteurs de tyrosine kinases BCR-ABL” *Rev Prescrire* 2016; **36** (398): 911.
6. EMA “SmPC-Scemblix” 23 July 2023.

Avalglucosidasa alfa (Nexviadyne) para tratar la enfermedad de Pompe

(Avalglucosidase alfa (NEXVIADYME®) in Pompe disease)

Prescrire International, 2024; 33 (256): 39-40

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2024; 27 (2)

Tags: tratamiento enzimático, glucógeno tipo II, acumulación de glucógeno, alglucosidasa alfa

Nada nuevo

Un ensayo clínico con 100 pacientes con enfermedad de Pompe de inicio tardío, no demostró que la *avalglucosidasa alfa* represente un avance terapéutico en comparación con la *alglucosidasa alfa*, y prácticamente no se hizo ninguna evaluación comparativa para la forma de inicio infantil. Estructuralmente, estos dos medicamentos son muy similares. Como se podía esperar, la *avalglucosidasa alfa* acarrea un riesgo de reacciones de hipersensibilidad que, en ocasiones, son graves, probablemente originadas por los anticuerpos que tienen reacciones cruzadas con la *avalglucosidasa alfa*.

NEXVIADYME – *avalglucosidasa alfa* en polvo para concentrado para solución para infusión intravenosa

• **100 mg** de *avalglucosidasa alfa* por vial

Sanofi

■ Producto de reemplazo enzimático

■ **Indicación:** “tratamiento de reemplazo enzimático a largo plazo para (...) pacientes con enfermedad de Pompe”. [procedimiento centralizado UE]

■ **Dosis:** 20 mg/kg de infusión intravenosa durante varias horas, que se debe repetir cada dos semanas. En la forma de inicio infantil, la dosis se puede aumentar a 40 mg/kg cada dos semanas si la respuesta se considera insuficiente.

■ **Condiciones de conservación:** entre 2°C y 8°C. Después de reconstituirla y diluirla en glucosa al 5%, se puede conservar la solución durante nueve horas a temperatura ambiente hasta los 25°C “para permitir la perfusión”.

La enfermedad de Pompe (enfermedad por almacenamiento de glucógeno tipo II) es un trastorno genético raro ocasionado por la carencia de una enzima lisosómica que convierte al glucógeno en glucosa. Esto provoca que el glucógeno se acumule en diversos tejidos y órganos, lo que afecta su funcionamiento. En particular, causa disfunción motriz y respiratoria, así como daño cardíaco y hepático [1-4].

Se reconocen dos formas de la enfermedad, que dependen de la edad de inicio y de los órganos afectados [1-4]. La forma de “inicio temprano” (o “inicio infantil”) se presenta durante los primeros seis meses de vida, sobre todo con miocardiopatía hipertrófica, hipotonía grave, trastornos respiratorios y hepatomegalia. Sin tratamiento, los niños afectados mueren por insuficiencia cardiorrespiratoria, a menudo antes de cumplir dos años. La forma de “inicio tardío” (que es más frecuente) se manifiesta durante la niñez o la adolescencia, o incluso durante la edad adulta, y progresa con más lentitud, principalmente con trastornos musculares y respiratorios que afectan considerablemente la calidad de vida. Después de algunos años, los pacientes suelen necesitar apoyo para la movilidad o la respiración [1-4].

La *alglucosidasa alfa*, una forma de la enzima deficiente desarrollada con bioingeniería, alarga significativamente la esperanza de vida de los niños con la forma de inicio infantil de la enfermedad, aunque algunos trastornos persisten, particularmente los motrices y los respiratorios [1,2,4]. En la forma de inicio tardío, la *alglucosidasa alfa* ha demostrado tener un efecto modesto sobre criterios indirectos o subrogados de valoración a corto plazo, como la distancia caminada en seis minutos (mejoría promedio de alrededor de 25 metros después de 18 meses de tratamiento en comparación con un placebo). Sin embargo, no ha demostrado aportar mejoras a la calidad de vida o que reduzca la incapacidad. La *alglucosidasa alfa* conlleva un riesgo de reacciones de hipersensibilidad que, en ocasiones, son graves [1,2,4].

La *avalglucosidasa alfa* es otra forma de la enzima deficiente que se obtiene a través de un proceso de bioingeniería [3,4]. La única diferencia con la *alglucosidasa alfa* es su conjugación con las moléculas de manosa (un azúcar), que se dice que aumenta la captación celular en comparación con la *alglucosidasa alfa*. Teniendo en cuenta, en particular, la pequeña diferencia en la estructura química respecto de la *alglucosidasa alfa*, la EMA no reconoció a la *avalglucosidasa alfa* como un “nuevo principio activo” [3].

Forma de inicio tardío: en un ensayo clínico, no fue más eficaz que la alglucosidasa alfa. La evaluación clínica de la

avalglucosidasa alfa se basa principalmente en un ensayo clínico aleatorizado, de doble ciego y de no inferioridad que lo comparó con la *alglucosidasa alfa*. Incluyó a 100 pacientes (mediana de edad de 48,5 años) con una forma de inicio tardío de la enfermedad de Pompe que nunca habían recibido un tratamiento para este trastorno [3,4]. Ningún paciente estaba recibiendo ventilación invasiva, y todos podían desplazarse sin una silla de ruedas. Solo un paciente era menor de 18 años (16 años). A pesar de la aleatorización, en las pruebas de función pulmonar, los pacientes en el grupo *avalglucosidasa alfa* tenían una mediana de la capacidad vital forzada más alta en el momento de su inscripción en el ensayo clínico que los del grupo control (65,5% de los valores pronosticados para una persona sana, frente al 60,8%). Menos de ellos usaban algún apoyo para caminar, y cubrieron, en promedio, casi 21 metros más durante la prueba de marcha de seis minutos [3,4]. En resumen, los pacientes en el grupo *avalglucosidasa alfa* parecieron sufrir una afectación menos grave que los del grupo control, lo que debilita los resultados.

Los criterios de valoración fueron principalmente indirectos (o subrogados) en lugar de criterios de valoración clínicos [3,4]. Después de un año de tratamiento, la mejora promedio de la capacidad vital forzada en comparación con la registrada en el momento de la inscripción fue del 3% en el grupo *avalglucosidasa alfa* frente al 0,5% en el grupo *alglucosidasa alfa* (el criterio principal de valoración). Según el análisis estadístico, se demostró la “no inferioridad” de la *avalglucosidasa alfa*, pero no su “superioridad”. En otras palabras, no se demostró una diferencia entre los dos grupos al utilizar este criterio. La distancia cubierta en la prueba de marcha de seis minutos aumentó, en promedio, 32 metros frente a 2 metros, respectivamente (no hay una diferencia estadísticamente significativa). Se desconoce por qué la *alglucosidasa alfa* tuvo una eficacia escasa en este ensayo clínico. No hubo una diferencia entre los grupos en el cambio de la puntuación de la calidad de vida [3,4].

Parece que, en general, el efecto de la *avalglucosidasa alfa* se mantiene, según los datos de 46 pacientes que continuaron el tratamiento durante un año más [5].

Forma de inicio infantil: prácticamente no hubo una evaluación comparativa. En la forma de inicio infantil de la enfermedad de Pompe, se comparó a la *avalglucosidasa alfa* con la *alglucosidasa alfa* en un ensayo clínico sin enmascaramiento que incluyó a 11 niños de entre 1 y 10 años [3,4]. Todos ellos ya habían sido tratados con *alglucosidasa alfa*, y su eficacia se consideró insuficiente. Dado que esta evaluación se basó en una comparación entre pocos pacientes y con criterios de valoración no clínicos, no es posible determinar si la *avalglucosidasa alfa* representa un avance terapéutico para tratar este problema [3,4].

Reacciones a la infusión y anticuerpos antifármaco. Dado que la *avalglucosidasa alfa* es una proteína, se puede prever que

ocurrirán reacciones de hipersensibilidad y reacciones a la infusión, y que se producirán anticuerpos antifármaco.

En el ensayo clínico con pacientes que tenían la forma de inicio tardío, se notificaron reacciones asociadas a la infusión en el 25% de los pacientes en el grupo *avalglucosidasa alfa*, frente al 33% en el grupo *alglucosidasa alfa* [3,4]. La mayoría de estas reacciones ocurrieron en el transcurso de dos horas después de iniciar la infusión. Se notificaron reacciones de hipersensibilidad en el 43% de los 138 pacientes que recibieron *avalglucosidasa alfa* durante su desarrollo clínico, y se notificaron reacciones anafilácticas en el 6% [3,4].

Durante su desarrollo clínico, casi todos los pacientes que nunca habían recibido un tratamiento de reemplazo enzimático presentaron anticuerpos contra la *avalglucosidasa alfa*, que persistieron en la mayoría de ellos [4,6]. Las reacciones de hipersensibilidad y las reacciones asociadas a la infusión fueron más frecuentes en presencia de concentraciones séricas altas de estos anticuerpos [3,6]. En la mayoría de los pacientes, los anticuerpos se dirigen contra la *alglucosidasa alfa* y la *avalglucosidasa alfa*, lo que significa que es probable que haya reacciones alérgicas cruzadas entre estos medicamentos [6]. Los pacientes que habían tenido reacciones de hipersensibilidad graves con la *alglucosidasa alfa* fueron excluidos de los ensayos clínicos que evaluaron a la *avalglucosidasa alfa* [3]. Los estudios con ratones han mostrado efectos nocivos sobre la reproducción después de la administración de *avalglucosidasa alfa* en dosis más altas que las que se usan en humanos [6]. Durante el desarrollo clínico, se notificaron cinco embarazos en mujeres tratadas con *avalglucosidasa alfa*, con un aborto por una causa sin especificar [3].

A menudo, hay que utilizar muchos viales. Para administrar una dosis de 20 mg/kg por infusión intravenosa, el número de viales de *avalglucosidasa alfa* que se necesitan es la mitad que el de *alglucosidasa alfa* [4]. Sin embargo, el número sigue siendo alto, sobre todo para los adultos. Por ejemplo, se necesitan 14 viales de polvo para un adulto que pese 70 kg.

Revisión de la literatura hasta el 10 de agosto de 2023

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

1. Prescrire Rédaction “Alglucosidase alfa (Myozyme®) et forme “tardive” de la maladie de Pompe. Une évaluation insuffisante” *Rev Prescrire* 2011; **31** (336): 735 (full digital version: 4 pages).
2. Hahn S et al. “Lysosomal acid alpha-glucosidase deficiency (Pompe disease, glycogen storage disease II, acid maltase deficiency)” UpToDate. www.uptodate. com accessed 14 April 2023: 31 pages.
3. EMA - CHMP “Public assessment report for Nexviadyme. EMEA/H/C/005501/0000” 11 November 2021: 230 pages.
4. HAS - Commission de la Transparence “Avis-Nexviadyme” 23 November 2022: 31 pages.
5. Kishnani PS et al. “Efficacy and safety of avalglucosidase alfa in patients with Late-Onset Pompe Disease after 97 weeks: A phase 3 randomized clinical trial” *JAMA Neurol* 2023; **80** (6): 558-567.
6. US FDA “Full prescribing information-Nexviadyme” August 2021.

Axicabtagén ciloleucel (Yescarta) como tratamiento de segunda línea para algunos linfomas de células B*(Axicabtagene ciloleucel (YESCARTA[®]) as second-line treatment in certain B-cell lymphomas)**Prescrire International 2024; 33 (255):11*Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2024; 27 (2)***Tags: células T autólogas CAR (receptor de antígeno quimérico) anti-CD 19, CAR-T, tratamiento del linfoma, linfoma de células B, linfoma no hodgkiniano, rituximab****Se reserva la valoración**

Un ensayo clínico sin enmascaramiento lo comparó con la quimioterapia —seguido en algunos casos de un trasplante de células madre hematopoyéticas—; incluyó a 359 pacientes que, en su mayoría, tenían un linfoma difuso de células B grandes o un linfoma de células B de gran malignidad refractario o en recaída después del tratamiento de primera línea. El *axicabtagén ciloleucel* alargó la mediana del tiempo transcurrido hasta la progresión del linfoma después de una mediana de seguimiento de cuatro años. Su efecto sobre la supervivencia es incierto. Además, no se proveyeron los resultados de los controles que recibieron un trasplante y los que no. Sin importar qué tratamiento habían recibido, todos los pacientes en este ensayo clínico sin enmascaramiento padecieron al menos un evento adverso, y la mitad experimentó un evento adverso grave.

YESCARTA - *axicabtagén ciloleucel* dispersión de células para infusión intravenosa

Kite Pharma

■ **Células T autólogas CAR (receptor de antígeno quimérico) anti-CD 19**

■ **Nueva indicación:** “*pacientes adultos con linfoma difuso de células B grandes y linfoma de células B de gran malignidad en recaída hasta 12 meses después de completar la quimioinmunoterapia de primera línea o de haber sido refractario*”. [procedimiento centralizado UE – medicamento huérfano]

El linfoma difuso de células B grandes se considera un linfoma no hodgkiniano agresivo. Por lo general, el tratamiento de primera línea se basa en la quimioinmunoterapia, que contiene en particular una antraciclina citotóxica como la *doxorubicina* combinada con un anticuerpo anti-CD20 como el *rituximab*. Si fracasa, el tratamiento se basa en otra pauta de quimioterapia, posiblemente seguida de un trasplante de células madre hematopoyéticas en los pacientes que puedan tolerar los efectos adversos [1-4].

El linfoma de células B de gran malignidad es muy similar al linfoma difuso de células B grandes, del que se distingue principalmente por algunas mutaciones en las células tumorales [4]. No se ha determinado ningún tratamiento de referencia de primera o segunda línea para el linfoma de células B de gran malignidad [3].

El *axicabtagén ciloleucel* es un tratamiento de células T CAR anti-CD19 que ya estaba autorizado para tratar el linfoma difuso de células B grandes después del fracaso de al menos dos líneas de tratamiento [2]. Ahora también está autorizado como tratamiento de segunda línea para pacientes con linfoma difuso de células B grandes o linfoma de células B de gran malignidad

refractario a la primera línea de tratamiento o en recaída hasta un año después de haberlo completado [3].

La evaluación del *axicabtagén ciloleucel* para tratar este problema se basa principalmente en un ensayo clínico aleatorizado sin enmascaramiento que lo comparó con la quimioterapia elegida por el investigador, seguida posiblemente de un trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas para los pacientes que “respondieron” a la quimioterapia. Este ensayo clínico incluyó a 359 pacientes (mediana de edad de 59 años), la mayoría de los cuales tenían un linfoma difuso de células B grandes (el 63% de los pacientes) o un linfoma de células B de gran malignidad (19%) refractario a la quimioinmunoterapia que incluía una antraciclina y un anticuerpo anti-CD20 o en recaída hasta un año después de haberla completado. El 35% de los pacientes en el grupo control recibieron un trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas después de la quimioterapia [3-5].

En un análisis planeado en el protocolo que se realizó cuando se había dado seguimiento a la mitad de los pacientes durante al menos 47 meses, aproximadamente un 46% de los pacientes en el grupo *axicabtagén ciloleucel* había muerto, frente al 53% en el grupo control. La mediana de la supervivencia en el grupo *axicabtagén ciloleucel* no se pudo calcular debido a que había habido muy pocas muertes en este grupo al momento del análisis, pero fue de aproximadamente 31 meses en el grupo control [5]. En una publicación médica, se notificó que la diferencia en la tasa de supervivencia era estadísticamente significativa ($p=0,03$), pero el análisis estadístico que se realizó en el artículo era diferente al que se indicó en el plan de análisis estadístico del protocolo original, por lo que existe incertidumbre sobre este resultado [3,5]. El hecho de que el 45% de los pacientes en el grupo control recibiera *axicabtagén ciloleucel* después de que su linfoma empeorara reduce la posibilidad de demostrar cualquier diferencia entre los tratamientos [3-5]. La mediana del tiempo transcurrido hasta la progresión del linfoma, el inicio de un nuevo tratamiento para el linfoma o la muerte (el criterio principal de valoración) fue de 8,3 meses en el grupo *axicabtagén ciloleucel*, frente a 2 meses en el grupo control, y la mediana del tiempo transcurrido hasta la progresión del linfoma fue de aproximadamente 15 meses frente a 4 meses, respectivamente (diferencias estadísticamente significativas) [4]. Ni el informe de evaluación de la EMA que se hizo público, ni el artículo publicado proporcionan un desglose de los resultados del grupo control en cuanto a si los pacientes recibieron un trasplante autólogo o no [3,5]. A mediados de 2023, los únicos datos disponibles de los pacientes que no podían tolerar un trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas provenían de un ensayo clínico no comparativo en 69 pacientes, con una mediana del seguimiento de 10 meses para los primeros 40 pacientes inscritos. Por lo tanto, hasta el momento es imposible determinar si el *axicabtagén ciloleucel* representa un avance terapéutico para estos pacientes [4].

El perfil conocido de efectos adversos del *axicabtagén ciloleucel* consiste principalmente en casos frecuentes de síndrome de

liberación de citocinas y trastornos neurológicos (incluyendo encefalopatía). Otros efectos adversos notables son las infecciones y los trastornos hematológicos [2]. El ensayo clínico comparativo en 359 pacientes confirmó este perfil de efectos adversos y no reveló ningún efecto adverso nuevo [3]. En este ensayo clínico sin enmascaramiento, todos los pacientes en ambos grupos padecieron al menos un evento adverso, y la mitad experimentó un evento adverso grave [3]. El síndrome de liberación de citosinas se notificó en el 92% de los pacientes en el grupo *axicabtagén ciloleucel*, frente al 6% en el grupo control, y los trastornos neurológicos se notificaron en el 61% frente al 21%, respectivamente. Los efectos adversos que ocurrieron con más frecuencia en el grupo control incluyeron náuseas (69% de los pacientes frente al 41%), trombocitopenia (60% frente al 29%), y neutropenia febril (27% frente al 4%) [5]. También se han informado casos de edema de la médula espinal y de convulsiones con el *axicabtagén ciloleucel* desde que se lo empezó a comercializar [6].

Brolucizumab (Beovu) para el edema macular diabético (*Brolucizumab (BEOVU^o) in diabetic macular oedema*)
Prescrire International, 2024; 33 (256): 43

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2024; 27 (2)*

Tags: Inhibidor de VEGF, factor de crecimiento del endotelio vascular, edema macular, problemas de visión

Nada nuevo

En dos ensayos clínicos con un total de 926 pacientes con diabetes (principalmente tipo 2, y, en la mayoría de los casos, con un nivel de glucohemoglobina [HbA1c] inferior a 7,5%), el *brolucizumab* no mejoró la agudeza visual más que el *aflibercept*, otro inhibidor del VEGF (factor de crecimiento del endotelio vascular). Algunos efectos adversos oculares son un poco más frecuentes con el *brolucizumab* que con el *aflibercept*.

BEOVU - *brolucizumab* en solución para inyección intravítrea • **19,8 mg/0,165 ml** de *brolucizumab* por jeringa precargada (a) Novartis

■ **Inhibidor de VEGF**

■ **Nueva indicación:** “*alteración visual provocada por edema macular diabético*” en adultos. [procedimiento centralizado UE]

■ **Dosis:** Una inyección de 6 mg (0,05 ml de solución) cada 6 semanas, hasta administrar cinco dosis, después cada 8 o 12 semanas dependiendo de la presencia o ausencia de progresión de la enfermedad, o cada 16 semanas después de 1 año de tratamiento.

La retinopatía diabética se suele acompañar de edema macular, que ocasiona una pérdida importante de agudeza visual. Los inhibidores del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) *ranibizumab* y *aflibercept* se administran en una inyección intravítrea y son útiles para mejorar la agudeza visual. El *aflibercept* es el tratamiento de primera elección para los pacientes con una disminución visual marcada [1-3].

El *brolucizumab* es otro inhibidor del VEGF que ya estaba autorizado en la UE para tratar la degeneración macular asociada a la edad (DMAE), a pesar de no haber evidencia de que

Revisión de la literatura hasta el 11 de julio de 2023

En respuesta a nuestra solicitud de información, Gilead, la empresa que comercializa Yescarta en Francia, nos proveyó documentos administrativos publicados y elementos relacionados con el empaquetado.

1. Prescrire Editorial Staff “Polatuzumab vedotin (Polivy^o) and large B-cell lymphoma” *Prescrire Int* 2021; **30** (224): 65.
2. Prescrire Editorial Staff “Axicabtagene ciloleucel (Yescarta^o) in certain types of lymphoma when other treatment options have been exhausted. A CAR T-cell therapy that increases the chances of survival but frequently provokes serious adverse effects” *Prescrire Int* 2019; **28** (208): 229-231.
3. EMA - CHMP “Public assessment report for Yescarta. EMEA/H/C/004480/ II/0046” 15 September 2022: 129 pages.
4. HAS - Commission de la Transparence “Avis-Yescarta” 15 February 2023: 29 pages.
5. Westin JR et al. “Survival with axicabtagene ciloleucel in large B-cell lymphoma” *N Engl J Med* 2023; online: 10 pages + supplementary appendix: 45 pages + proto col: 184 pages.
6. EMA “SmPC-Yescarta” 17 January 2023.

represente un avance terapéutico. También se lo autorizó para tratar a pacientes con diabetes que tienen una agudeza visual reducida a causa de un edema macular [2,4].

Para este problema, la evaluación clínica del *brolucizumab* se basa principalmente en dos ensayos clínicos aleatorizados, de doble ciego y de “no inferioridad” que lo compararon con el *aflibercept*, y cuyos protocolos eran similares. Se inscribió a un total de 926 pacientes, la mayoría de los cuales tenían diabetes tipo 2, con un nivel de glucohemoglobina (HbA1c) no mayor al 10% (mediana de 7,4%). En el inicio, la mitad de los pacientes tenían una agudeza visual de menos de 68 letras según la puntuación del estudio sobre el tratamiento precoz de la retinopatía diabética (ETDRS). Esta puntuación va de 5 a 100 letras, y la agudeza visual “normal” está entre las 80 y las 100 letras. Ninguno de los pacientes había recibido un inhibidor del VEGF antes [1,2,5,6].

En estos dos estudios, la mejora promedio de la agudeza visual después de un año de tratamiento (el criterio principal de valoración) fue de aproximadamente 10 letras en ambos grupos. Se llegó a la conclusión de que el *brolucizumab* “no era inferior” al *aflibercept* [2].

El perfil conocido de efectos adversos del *brolucizumab* es el que comparten los inhibidores del VEGF intravítreos: consiste principalmente en problemas oculares que, en ocasiones, son graves, algunos asociados a la vía de administración. Estos incluyen los siguientes: uveítis y endoftalmitis, desprendimiento de retina, desgarro retiniano, catarata traumática, aumento de la presión intraocular, y hemorragia y trombosis ocular. También se notificaron efectos adversos no oculares con los inhibidores del VEGF, como aumento de la tensión arterial y eventos tromboembólicos arteriales y venosos [4,7].

En los dos ensayos clínicos descritos arriba, se notificaron la mayoría de los efectos adversos de los inhibidores del VEGF intravítreos en ambos grupos. Al igual que en la evaluación original del DMAE, se notificó inflamación intraocular con más frecuencia en los grupos *brolucizumab*, a saber: en el 3,4% de los pacientes, frente al 1,1% en los grupos *aflibercept*. Lo mismo ocurrió con la oclusión vascular retiniana, a saber: en el 0,7% frente al 0,3%, incluyendo un caso grave en el grupo *brolucizumab* que ocasionó una pérdida grave de la agudeza visual, por lo que se interrumpió el tratamiento [2,4].

Los efectos teratogénicos y fetotóxicos de los inhibidores del VEGF implican que el *brolucizumab* no se debería usar en mujeres que están o pudieran quedar embarazadas. Las mujeres en edad fértil deberían usar anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con *brolucizumab* y durante al menos dos meses después de terminar el tratamiento [2,7].

Notas

a- En Europa, también se ha autorizado una solución para inyección, que se presenta en viales que contienen 27,6 mg de *brolucizumab* en 0,23 ml de solución.

Extracto de corteza de abedul en gel cutáneo (Filsuvez) para tratar la epidermolísis ampollosa

(Birch bark extract cutaneous gel (FILSUVEZ®) in epidermolysis bullosa)

Prescrire International, 2024; 33 (256): 33-35

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2024; 27 (2)

Tags: corteza de abedul, epidermolísis bullosa, *Betula*, oncodistrofia, tratamiento de lesiones cutáneas

No ha demostrado aportar beneficios, y está muy lejos de satisfacer las necesidades de los pacientes

Nada nuevo

Un ensayo clínico aleatorizado de doble ciego con 223 pacientes que duró 90 días comparó al gel cutáneo con 10% de *extracto de corteza de abedul* con un control en gel y demostró que, como mucho, su eficacia es débil. Es posible que los resultados de este ensayo clínico estén sesgados debido a la composición del gel que se utilizó en el grupo control. Los daños del gel de *extracto de corteza de abedul* incluyen complicaciones en la herida que se está tratando y, posiblemente, efectos adversos sistémicos.

FILSUVEZ – extracto de corteza de abedul en gel cutáneo

• **100 mg** de *extracto seco refinado de la corteza de *Betula pendula* Roth, *Betula pubescens* Ehrh* – así como de híbridos de ambas especies, incluyendo 84 mg a 95 mg de triterpenos (betulina, ácido betulínico, eritrodíol, lupeol y ácido oleanólico) – por **gramo** de gel (9,4 g o 23,4 g de gel por tubo)

Amryt Pharma

■ Extracto vegetal seco

■ **Indicación:** “tratamiento de heridas de espesor parcial asociadas a epidermolísis ampollosa distrófica y juntural (o de la unión) en pacientes de seis meses y mayores” (a). [procedimiento centralizado UE – medicamento huérfano]

■ **Dosis:** “el gel se debe aplicar en la superficie de la herida con un grosor de aproximadamente 1 mm, y se debe cubrir con un apósito estéril no adhesivo o se puede aplicar al apósito de manera que el gel esté en contacto directo con la herida (...). Se

Revisión de la literatura hasta el 26 de julio de 2023

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

1. Prescrire Editorial Staff “Aflibercept and diabetic macular oedema. A first-choice VEGF inhibitor in case of marked visual loss” *Prescrire Int* 2015; **24** (163): 207.
2. EMA - CHMP “Public assessment report for Beovu. EMEA/H/C/004913/II/0010” 24 May 2022: 125 pages.
3. Prescrire Editorial Staff “Diabetic macular oedema without visual impairment. No benefit from immediate treatment with aflibercept” *Prescrire Int* 2020; **29** (217): 190.
4. Prescrire Editorial Staff “Brolucizumab - Beovu® and age-related macular degeneration” *Prescrire Int* 2021; **30** (226): 120.
5. HAS - Commission de la Transparence “Avis-Beovu” 14 September 2022: 37 pages.
6. Syndicat National des Ophtalmologistes de France “Table de correspondance entre les différentes notations de l’acuité visuelle en vision de loin”. www.snof.org accessed 29 June 2023: 3 pages.
7. European Commission “SmPC-Beovu” 29 June 2023.

debe repetir la aplicación del gel cada vez que se cambian los apósitos”.

■ **Condiciones de conservación:** “conservar a una temperatura inferior a 30°C”.

Comparar antes de decidir

El término “epidermolísis ampollosa o bullosa” incluye a un conjunto heterogéneo de trastornos genéticos raros que se caracterizan por la fragilidad de la piel y de las membranas mucosas, con diferentes niveles de gravedad (a). Debido a la disminución de la adhesión entre algunas capas celulares de la piel, un trauma leve o incluso ínfimo puede provocar una separación de la epidermis y producir múltiples lesiones crónicas dolorosas, a menudo extensas [1,2].

La gravedad de la enfermedad varía según la mutación que la causa (se han descrito más de 1000 mutaciones) y según los pacientes: puede ir de lesiones extensas graves que aparecen a partir del nacimiento a lesiones muy localizadas que se desarrollan durante la vida adulta [1-3]. En ocasiones, las cicatrices son profundas e incapacitantes, y provocan, por ejemplo, sindactilia y contracturas articulares que reducen la movilidad. La oncodistrofia es frecuente. Hay un aumento del riesgo de cáncer de piel (carcinoma de células escamosas) [2,3].

Además de los efectos cutáneos, también es frecuente la afectación de la mucosa, que provoca problemas gastrointestinales como estenosis esofágica, así como anomalías respiratorias, oculares, genitales y de las vías urinarias. Las consecuencias incluyen bajo peso corporal, anemia causada por hemorragias, infecciones o incluso muerte prematura, a veces en los primeros años de vida [1-3].

Se han propuesto varias clasificaciones, basadas en la capa en la que ocurre la separación [1]. En las formas “junturales (o de la unión)”, hay una alteración de la integridad de la membrana basal de la epidermis. En las formas “distróficas”, hay una alteración de la integridad de la capa superior de la dermis [2,3].

A mediados de 2023, no se conoce una cura. A mediados de 2023, no existe una cura conocida para la epidermólisis ampullosa o bullosa. El tratamiento es sintomático y consiste en el cuidado de las lesiones (principalmente con apósitos y emolientes), la observación y la prevención de las diversas complicaciones [2-4].

¿Qué hay de nuevo?

El primer medicamento autorizado en la UE específicamente para tratar las lesiones asociadas a algunas formas de epidermólisis ampullosas es un gel cutáneo que contiene 10% de *extracto de corteza de abedul* (es decir, 100 g de gel contienen 10 g de este extracto y 90 g de aceite de girasol) [2,3]. El aceite de girasol se usa en la industria cosmética por sus propiedades emolientes [2,5].

Este gel se autorizó por primera vez en la UE en 2016, bajo la marca comercial Episalvan, como tratamiento para las lesiones cutáneas superficiales sin una causa especificada [6]. El titular del permiso de comercialización decidió no comercializar el medicamento por “*motivos comerciales*” y solicitó que se revocara el permiso, decisión que entró en vigor en 2022 [6]. En paralelo, la misma farmacéutica obtuvo el permiso de comercialización del mismo gel en Europa para tratar lesiones asociadas a la epidermólisis ampullosa, bajo la marca comercial Filsuvez, con la categoría de medicamento huérfano (lo que representa una ventaja financiera para la empresa) [2,7]. La farmacéutica no presentó estudios diseñados para mostrar que este gel tuviera algún mecanismo de acción particular contra las lesiones asociadas a la epidermólisis ampullosa [2].

¿Hasta qué grado representa el gel cutáneo con 10% de *extracto de corteza de abedul* un avance terapéutico para los pacientes con epidermólisis ampullosa en cuanto a la curación de las lesiones? ¿Hace que las lesiones se recuperen más rápidamente, que las cicatrices sean más resistentes o menos desfigurantes? ¿Alivia el dolor o reduce la frecuencia con la que es necesario atender las lesiones? ¿Previene las complicaciones, sobre todo la aparición de cicatrices incapacitantes? ¿Y cuáles son sus efectos adversos?

Un ensayo clínico aleatorizado de doble ciego con 223 pacientes. El permiso de comercialización del gel cutáneo con 10% de *extracto de corteza de abedul* para tratar la epidermólisis ampullosa se basa principalmente en un ensayo clínico aleatorizado de doble ciego (el estudio EASE) que incluyó a 223 pacientes [2,3].

El protocolo indicaba que se usarían los apósitos no adhesivos habituales, pero no se permitía usar otros emolientes (sobre todo los que contienen *parafina blanda*). Después de la aleatorización, se aplicó el gel de *extracto de corteza de abedul* o el gel comparativo a todas las lesiones asociadas a la epidermólisis ampullosa [2]. Se repitió la aplicación de los geles cada vez que se cambiaba el apósito, por lo general, cada uno o dos días [2,3].

Gel que se utilizó en el grupo comparativo con efectos adversos y, posiblemente, menos eficacia que la parafina blanda. El gel que se utilizó en el grupo comparativo también estaba hecho a base de aceite de girasol, pero además contenía cera de abejas y cera de carnaúba (cera de palma), por lo que el color y la consistencia se asemejaban a la del gel de *extracto de corteza de abedul* [3].

Un estudio evaluó este gel comparativo en 16 voluntarios que estuvieron de acuerdo en que se les infligieran dos heridas superficiales idénticas: una fue tratada con el gel comparativo y la otra con *parafina blanda*, y se aplicó un apósito no adhesivo a cada herida [2]. El día 16 del tratamiento, todas las lesiones tratadas con *parafina blanda* habían sanado, frente a 14 de las 16 lesiones tratadas con el gel comparativo, según un asesor que desconocía qué producto se había aplicado a cada herida. En promedio, las lesiones tratadas con *parafina blanda* tardaron 12,5 días en sanar, frente a 14,2 días con el gel comparativo. En un análisis estadístico, no se pudo descartar la posibilidad de que el gel comparativo sea menos eficaz que la *parafina blanda*. Además, tres voluntarios padecieron al menos un evento adverso en el lugar donde se aplicó el gel comparativo (dolor, prurito o excoiación), mientras que no se notificaron eventos adversos en las zonas donde se aplicó la *parafina blanda* [2].

En resumen, el gel comparativo que se usó en el ensayo clínico con pacientes que padecen epidermólisis ampullosa puede haber sesgado el resultado a favor del gel cutáneo con 10% de *extracto de corteza de abedul*.

Poca o ninguna diferencia en la cicatrización entre el gel de extracto de corteza de abedul y el gel comparativo. Los 223 pacientes incluidos en el ensayo clínico de doble ciego para la epidermólisis ampullosa tenían entre 6 meses y 81 años (mediana de edad de 12 años) [2,3]. El 87% padecía la forma distrófica de la enfermedad, el 12% una forma juntural (de la unión) y el 1%, otra forma. Las lesiones cubrían, en promedio, el 12% de la superficie corporal del paciente. Las lesiones evaluadas en el ensayo clínico ocupaban una superficie de 10 cm² a 49,5 cm² (19 cm² en promedio) y no había señales de infección. Habían estado presentes de 3 semanas a 13 años (7 semanas en promedio) [2,3].

El criterio principal de valoración fue la proporción de pacientes en los que se observó que la lesión había sanado completamente por primera vez durante los primeros 45 días de tratamiento, según el investigador. Esto ocurrió en aproximadamente un 41% de los pacientes en el grupo *extracto de corteza de abedul*, frente al 29% en el grupo control (una diferencia estadísticamente significativa). La solidez de esta evidencia se debilita por la falta de una gran cantidad de datos del grupo control. Después de los 45 días de tratamiento, la superficie de la lesión había disminuido, en promedio, 11,5 cm² en el grupo *extracto de corteza de abedul*, frente a 10,3 cm² en el grupo control [2,3].

Después de los 90 días de tratamiento, no hubo una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos en la proporción de pacientes cuyas lesiones habían sanado (aproximadamente un 45%), ni en la mediana del plazo hasta que las heridas cicatrizaron completamente (que se estimó en aproximadamente 93 días). Después de 90 días, el porcentaje de la superficie corporal afectada había disminuido en aproximadamente un 3% en cada grupo. El puntaje promedio del dolor que

experimentaron entre los cambios del apósito descendió 0,9 puntos (en una escala de 0 a 10) en el grupo *extracto de corteza de abedul* frente a 1,1 en el grupo control. No se observó una disminución en el dolor que experimentaron durante el cuidado de la herida; tampoco se mostró que el *extracto de corteza de abedul* fuera eficaz en la cicatrización permanente [2,3,8].

Estos resultados sobre la cicatrización son similares a las de los ensayos clínicos presentados para apoyar el primer permiso de comercialización del *extracto de corteza de abedul* para tratar las lesiones cutáneas superficiales [2].

Complicaciones de las lesiones. El 82% de los pacientes en el grupo *extracto de corteza de abedul* experimentó al menos un evento adverso, frente al 81% en el grupo control [2,3]. Ocurrió al menos un evento grave en el 6% frente al 4% de los pacientes, respectivamente [2,3].

Los eventos adversos que se notificaron con más frecuencia en el grupo *extracto de corteza de abedul* fueron principalmente “complicaciones” de las lesiones (61,5% frente al 53,5%), sobre todo apertura de las heridas que ya habían sanado (28% frente al 17%) y un aumento del tamaño de las lesiones (11% frente al 6%) [2,8].

Se notificó prurito en el 7% de los pacientes en el grupo *extracto de corteza de abedul* frente al 5% en el grupo control: se localizó en la lesión en el 4% frente al 1% de los pacientes, respectivamente [2,3].

Señales de seguridad que sugieren efectos adversos sistémicos. Se notificó anemia en el 7,3% de los pacientes en el grupo *extracto de corteza de abedul* (que se consideró grave en tres pacientes), frente al 3,5% en el grupo control (no hubo casos graves) [2,8].

El resumen europeo de las características del producto (RCP) del Filsuvez menciona reacciones de hipersensibilidad leves (erupciones, urticaria y eccema) en el 1,3% de los pacientes tratados, y reacciones de hipersensibilidad graves en el 0,4% de los pacientes tratados [9].

Según el RCP, no se hicieron estudios de interacción farmacológica “*dado que la exposición sistémica a la betulina, el componente principal, tras la aplicación cutánea es insignificante*” [9]. Sin embargo, este medicamento no se aplica sobre la piel sana, sino sobre una o más heridas, que en ocasiones son extensas, tras lo cual se cubre con un apósito. Según el RCP, después de la aplicación cutánea del gel con 10% de *extracto de corteza de abedul*, las concentraciones de *betulina* en sangre a veces fueron similares a los niveles que se miden después de ingerir alimentos que contienen *betulina* [2,9].

Se añadió un aumento del riesgo de cáncer de piel —debido al efecto que el *extracto de corteza de abedul* tiene sobre la

diferenciación y la proliferación celular— al plan europeo de gestión de riesgos, como un “posible riesgo *considerable*” [2,3].

Los estudios ejecutados en ratas preñadas mostraron malformaciones en la descendencia de las que fueron expuestas al gel con *extracto de corteza de abedul*, pero no en las que se expusieron al excipiente. Sin embargo, la farmacéutica alegó que fueron artefactos, y la EMA aceptó esa explicación [2].

En la práctica

Este gel cutáneo con 10% de *extracto de corteza de abedul* ni siquiera está cerca de satisfacer las múltiples necesidades de los pacientes con epidermolísis ampollosa. Un ensayo clínico comparativo, posiblemente sesgado, mostró que tiene una eficacia, como mucho ínfima, en el tratamiento de las heridas en el corto plazo, pero muchas heridas se vuelven a abrir o crecen. Existen algunas señales de seguridad que sugieren que tiene efectos adversos sistémicos. Finalmente, no se ha ejecutado una evaluación comparativa a largo plazo.

En la práctica, este gel no representa un avance terapéutico sobre otros emolientes que ya están disponibles.

a- Este gel con 10% de *extracto de corteza de abedul* no está autorizado para tratar la epidermolísis ampollosa adquirida, una enfermedad autoinmune rara que causa ampollas y en la que la fragilidad de la piel y de las mucosas se debe a anticuerpos contra el colágeno (ref. 10).

Revisión de la literatura hasta el 1 de agosto de 2023

En respuesta a nuestra solicitud de información, Amyrt Pharma nos envió documentación pertinente, incluyendo documentos que no habían sido publicados y elementos relacionados con el empaquetado.

1. Laimer M et al. “Epidermolysis bullosa: Epidemiology, pathogenesis, classification, and clinical features” UpToDate. www.uptodate.com accessed 8 December 2022: 93 pages.
2. EMA - CHMP “Public assessment report for Filsuvez. EMEA/H/C/005035/0000” 22 April 2022: 162 pages.
3. HAS - Commission de la Transparence “Avis-Filsuvez 10 %” 23 November 2022: 29 pages.
4. Prescrire Rédaction “Épidermolyses bulleuses congénitales: d’autres pansements remboursables” *Rev Prescrire* 2004; **24** (250): 340.
5. Académie nationale de Pharmacie “Tourmesol”. In: “Dictionnaire de l’Académie nationale de Pharmacie”. dictionnaire.acadpharm.org accessed 11 March 2023: 1 page.
6. EMA “Withdrawal of the marketing authorisation in the European Union. Episal van” 15 July 2022: 1 page.
7. Prescrire Editorial Staff “European legislation on orphan drugs and paediatric drugs” *Prescrire Int* 2022; **31** (239): 193.
8. Amryt “EASE Study. BEB-13. Clinical study report” version 1.0, 9 February 2021: 253 pages.
9. EMA “SmPC-Filsuvez” 4 October 2022.
10. Centres de référence des maladies bulleuses auto-immunes “Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS). Épidermolyse Bulleuse Acquise (EBA)” April 2016: 26 pages.

Ciproheptadina para aumentar de peso: un uso de alto riesgo (*Cyproheptadine to gain weight: a high-risk use*)
Prescrire International, 2024; 33 (256): 49

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2024; 27 (2)

En 2023, un centro regional de farmacovigilancia francés publicó el caso clínico de una adolescente de 14 años que se presentó en un servicio de urgencias con mareos, enrojecimiento, debilidad, dolor abdominal y taquicardia (130 latidos por minuto). Los síntomas habían comenzado cuatro días antes, cuando empezó a tomar *ciproheptadina* (Periactin u otras marcas) en una dosis de un comprimido tres veces por día. Los síntomas remitieron después de suspender el medicamento. La paciente afirmó que había decidido tomar *ciproheptadina* para aumentar de peso, después de ver algunos mensajes en TikTok [1].

La *ciproheptadina* es un antihistamínico sedante con efectos antimuscarínicos, antagonistas de la serotonina y bloqueadores alfa y del canal de calcio. Conlleva un riesgo de sufrir numerosos efectos adversos, por ejemplo: somnolencia; efectos antimuscarínicos (asociados a su acción alfabloqueante); y daño hepático [2-5]. Su efecto estimulante del apetito parece estar asociado al antagonismo de la serotonina [3,6].

La *ciproheptadina* se ha comercializado en Francia desde la década de 1960 [4]. Casi treinta años después, debido a la falta de datos concluyentes, ya no está autorizada para estimular el apetito, pero aún se comercializa como antihistamínico, aunque

no aporta ningún beneficio [3,6]. En 2023, no hay datos concluyentes sobre su uso a largo plazo [5].

En la práctica, los efectos adversos de la *ciproheptadina* son desproporcionados en relación con su limitado beneficio como medicamento. Se debería desaconsejar su uso.

Referencias

1. “Périactine (cyproheptadine) pour prendre du poids: un mésusage « tendance » mais dangereux!” *Echos de Pharmacovigilance* 2023; (41): 7.
2. Prescrire Rédaction “Cyproheptadine (Periactine®): usage hors AMM comme orexigène” *Rev Prescrire* 2022; 42 (463): 340.
3. “Cyproheptadine Hydrochloride”. In: “Martindale The Complete Drug Reference” The Pharmaceutical Press, London. www.medicinescomplete.com accessed 20 July 2023: 5 pages.
4. ANSM “Répertoire des spécialités pharmaceutiques - Périactine” 11 July 2023: 1 page.
5. Gupta M et al. “Off-Label Cyproheptadine in children and adolescents: Psychiatric comorbidities, interacting variables, safety, and risks of hepatotoxicity” *Cureus* January 2023 (online): 6 pages.
6. Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique “Mésusage d’un antihistaminique H1, cyproheptadine (Periactine®) pour la prise de poids” 29 March 2023: 3 pages.

CRISPR/Cas 9. La FDA aprueba una terapia génica CRISPR/Cas9 para tratar la anemia falciforme
(FDA Approval of a CRISPR/Cas9 Gene Therapy To Treat Sickle Cell Disease)

Worst Pills, Best Pills. Marzo, 2024

Traducido por Salud y Fármacos; publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2024; 27(2)

Tags: edición genómica, CRISPR/Cas9, autotemcel exagamglogénico (CASGEVY), terapia exa-cel, anemia falciforme, drepanocitosis, hemoglobina, crisis vaso-oclusiva, terapia exa-cel, células madre, edición genética “fuera del objetivo”.

En 2020, el Premio Nobel de Química fue concedido a Jennifer Doudna y Emmanuelle Charpentier por su descripción del sistema enzimático basado en bacterias que ahora se utiliza mucho durante la edición personalizada de genes humanos [1]. El trabajo, publicado por primera vez apenas 12 años antes, supuso un enorme avance en el campo de la genética. El sistema de edición genómica se conoce como CRISPR/Cas9, siglas que resumen el patrón de ADN subyacente y el complejo proteico específico.

CRISPR/Cas9 es un complejo enzimático relativamente pequeño que se puede programar para realizar cortes precisos de la doble cadena (completa) del ADN sin matar a las células reprogramadas ni a los organismos expuestos [2]. Esta técnica se utiliza con frecuencia en investigación básica y aplicada, incluyendo en el desarrollo de nuevos tratamientos para diversas enfermedades, especialmente aquellas que se pueden abordar con pequeños reordenamientos genéticos.

En diciembre de 2023, la FDA aprobó dos terapias génicas celulares para el tratamiento de la anemia falciforme. Una de las terapias, el autotemcel exagamglogénico (Casgevy), es el primer tratamiento aprobado por la FDA que utiliza la tecnología CRISPR/Cas9 y es el tema central de este artículo [3]. La terapia,

que también se conoce por el nombre abreviado de exa-cel, se utiliza para modificar las células madre hematopoyéticas (de la sangre) de los pacientes. La terapia fue aprobada para tratar la anemia falciforme en pacientes de 12 años o más con crisis vaso-oclusivas recurrentes (definidas en la siguiente sección). La segunda terapia, el autotemcel lovetibeglogeno (Lyfgenia), requiere un sistema de administración de vectores víricos y un método de inserción génica que no es CRISPR/Cas9 [4]. El lovetibeglogeno autotemcel fue aprobado para pacientes de 12 años o más con anemia falciforme y antecedentes de episodios vaso-oclusivos. Se calcula que ambas terapias costarán más de US\$2 millones cada una y su administración requiere mucho tiempo y esfuerzo físico [5].

Antecedentes de la anemia falciforme

La anemia falciforme se debe principalmente a mutaciones genéticas que alteran la hemoglobina (la proteína que transporta el oxígeno) de los glóbulos rojos, de modo que su forma se distorsiona (debido a un plegamiento aberrante de la proteína) adoptando una forma de hoz afilada en lugar de la habitual forma de disco liso [6]. La crisis vaso-oclusiva se produce cuando los glóbulos rojos falciformes bloquean suficientemente el flujo sanguíneo, privando así de oxígeno a algunos tejidos. Las consecuencias para la salud pueden ser devastadoras. Los daños en el revestimiento interno del sistema circulatorio pueden provocar coágulos sanguíneos dolorosos y peligrosos, y accidentes cerebrovasculares, así como graves daños orgánicos y los pacientes suelen morir al menos 20 años antes que en

ausencia de la enfermedad [7]. En EE UU, entre los afroamericanos, esta anemia afecta aproximadamente uno de cada 365 nacidos vivos y entre los hispanoamericanos a uno de cada 16.300 [8].

En cualquier momento, en EE UU hay alrededor de 100.000 personas con anemia falciforme. Para estos pacientes, existen pocas terapias capaces de modificar la enfermedad y prolongar la vida. Medicamentos como la hidroxiurea (Droxia, Siklos) y el crizanlizumab (Adakveo) pueden reducir la frecuencia de las crisis dolorosas y prevenir complicaciones [9]. Los trasplantes de células madre hematopoyéticas (sangre) no falciformes procedentes de donantes compatibles pueden curar a algunos pacientes que padecen la enfermedad, pero no a todos.

La terapia exa-cel

La terapia exa-cel incluye un trasplante autólogo de células editadas genéticamente, lo que significa que se extraen las células madre sanguíneas de cada paciente, se editan genéticamente y se trasplantan de nuevo al paciente [10]. El proceso de tratamiento dura meses y requiere cuatro pasos principales: 1) "Movilización" de células precursoras de la sangre a partir de la médula ósea del paciente para su extracción y el aislamiento de las células madre, 2) Edición genética de las células madre ex vivo (fuera del cuerpo) con CRISPR/Cas9 para reactivar la expresión de una forma inactiva de hemoglobina (conocida como hemoglobina fetal), 3) Preparación del paciente para recibir el trasplante con altas dosis de quimioterapia y 4) Trasplante de las células de nuevo al paciente como infusión de dosis única.

La preparación del paciente para el trasplante se conoce como acondicionamiento mieloablativo [11]. Este acondicionamiento requiere semanas de hospitalización, así como quimioterapia (busulfán [Myleran]) para eliminar las células enfermas de la médula ósea y dar paso a la infusión de células recombinantes. Transfusiones de sangre y medicamentos para prevenir las convulsiones suelen formar parte del proceso de acondicionamiento. El acondicionamiento con busulfán puede afectar negativa y permanentemente la fertilidad del paciente.

Eficacia y seguridad

La FDA aprobó la terapia exa-cel en base a los datos de un ensayo multicéntrico en curso de un solo brazo. De los 44 sujetos que habían recibido el tratamiento en el momento del análisis, 31 fueron observados durante suficiente tiempo como para ser incluidos en la evaluación [12]. Todos los sujetos tenían 36 años o menos, incluyendo siete con edades comprendidas entre los 12 y los 18 años. Todos tenían mutaciones drepanocíticas confirmadas genéticamente, el 97% con, en general, el mismo genotipo común. Para poder participar en el estudio se requería haber tenido al menos dos episodios vaso-oclusivos al año durante dos años. Los sujetos del estudio tuvieron una mediana de 3,5 episodios vaso-oclusivos al año y una mediana de dos hospitalizaciones al año relacionadas con estos episodios.

Se dió seguimiento a los 31 sujetos durante una mediana de 19 meses (intervalo: de 1 a 48 meses) a partir del momento en que se hizo el trasplante de células madre [13]. No se observó ningún caso de fracaso o rechazo del injerto. El resultado primario fue un período de 12 meses sin episodios vaso-oclusivos graves en el transcurso de 24 meses. Las hospitalizaciones fueron un

resultado secundario. Veintinueve (94%) de los sujetos tuvieron periodos de 12 meses libres de vaso-oclusión, con una mediana de duración de dichos periodos libres de crisis de 22 meses. Un paciente experimentó una hospitalización de cinco días después de 23 meses.

La seguridad del tratamiento se evaluó en los 44 sujetos [14]. Casi la mitad (45%) de ellos experimentaron reacciones adversas graves durante la fase de acondicionamiento. Las reacciones graves más comunes incluyeron coleditiasis (cálculos biliares), neumonía, dolor abdominal, estreñimiento, pirexia (fiebre), dolor torácico no cardíaco y sepsis. Un sujeto falleció por infección por covid-19 y posterior insuficiencia respiratoria.

Una de las principales preocupaciones de este tratamiento CRISPR/Cas9 -y de cualquier tratamiento de edición genética- son los cambios "fuera del objetivo" en los genes del paciente que tienen consecuencias no deseadas. En octubre de 2023, la FDA organizó una reunión de un comité asesor sobre la edición de genes fuera del objetivo en el caso específico de exa-cel [15]. Tras escuchar el testimonio de los científicos de la FDA, de otros expertos y del fabricante de exa-cel, el comité asesor concluyó que el fabricante había proporcionado pruebas exhaustivas que descartaban cualquier efecto nocivo generalizado y agudo de la edición fuera del objetivo [16]. El Grupo de Investigación en Salud de *Public Citizen* testificó que se necesitan más estudios para determinar si la edición de genes fuera del objetivo es una preocupación a corto o largo plazo para los pacientes que reciben la terapia exa-cel. Nuestro testimonio hizo énfasis en que los datos de los ensayos celulares revisados por la FDA se limitaban a nueve sujetos, de los cuales sólo tres padecían anemia falciforme [17].

Qué hacer

Si padece una enfermedad de células falciformes confirmada genéticamente, tiene crisis vaso-oclusivas recurrentes que responden mal a otras terapias y tiene 12 años o más, comente sus opciones de tratamiento con sus médicos. Las terapias génicas celulares para la anemia falciforme son nuevas y se desconoce su eficacia y seguridad a largo plazo. Aún no se ha determinado si las terapias génicas son un "avance" terapéutico inusual que ofrezca un beneficio terapéutico documentado frente a terapias más antiguas y probadas. Esta es la razón por la que el Grupo de Investigación en Salud de *Public Citizen* recomienda que muchos de los nuevos fármacos que revisamos no se utilicen durante al menos siete años después de la fecha de aprobación de la FDA.

Referencias

1. Abrams MT. CRISPR gene editing: the immediate future of bioengineering and medicine. *Health Letter*. April 2023. <https://www.citizen.org/article/crispr-gene-editing-the-immediate-future-of-bioengineering-and-medicine/>. Accessed January 8, 2023.
2. Sheridan C. The world's first CRISPR therapy is approved: who will receive it? *Nature Biotechnology*. November 21, 2023.
3. Feuerstein A. In historic decision, FDA approves a CRISPR-based medicine for treatment of sickle cell disease. *STAT*. December 8, 2023. <https://www.statnews.com/2023/12/08/fda-approves-casgevy-crispr-based-medicine-for-treatment-of-sickle-cell-disease>. January 8, 2024.
4. U.S. Food and Drug Administration. Summary basis for regulatory action: Lyfgenia. December 8,

2023. <https://www.fda.gov/media/175250/download?attachment>. Accessed January 22, 2023.
5. Nathan-Kazis. FDA approves first two sickle cell gene therapies, bluebird bio shares tumble. *Barron's*. December 8, 2023.
 6. Sedrak A, Kondamudi NP. Sickle Cell Disease. 2023 Aug 28. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-.
 7. Vichinsky EP. Overview of the clinical manifestations of sickle cell disease. *UpToDate*. November 2023.
 8. Centers for Disease Control and Prevention. Data & statistics on sickle cell disease. July 6, 2023. <https://www.cdc.gov/ncbddd/sicklecell/data.html>. Accessed January 8, 2024.
 9. U.S. Food and Drug Administration. FDA Briefing Document. BLA#125787/0. Drug name: exagamglogene autotemcel. Cellular, Tissue and Gene Therapies Advisory Committee. October 31, 2023. <https://www.fda.gov/media/173414/download>. Accessed January 12, 2024.
 10. Vertex Pharmaceuticals Incorporated. Label: exagamglogene autotemcel (CASGEVY). December 2023. <https://www.fda.gov/media/174615/download?attachment>. Accessed January 8, 2024.
 11. Vertex Pharmaceuticals Incorporated. Label: exagamglogene autotemcel (CASGEVY). December 2023. <https://www.fda.gov/media/174615/download?attachment>. Accessed January 8, 2024.
 12. *Ibid.*
 13. *Ibid.*
 14. *Ibid.*
 15. Food and Drug Administration. Committee discussion question. The 76th meeting of the Cellular, Tissue, and Gene Therapies Advisory Committee. October 31, 2023. <https://www.fda.gov/media/173416/download>. Accessed January 8, 2024.
 16. Food and Drug Administration. Meeting video recording. The 76th meeting of the Cellular, Tissue, and Gene Therapies Advisory Committee. October 31, 2023. <https://www.youtube.com/watch?v=M90IjxOdOg>. Accessed January 8, 2024.
 17. Public Citizen. Testimony before the Food and Drug Administration's Cellular, Tissue, and Gene Therapy Advisory Committee regarding exagamglogene autotemcel gene therapy for sickle cell disease (BLA# 125787/0, Vertex Pharmaceuticals). October 31, 2023. <https://www.citizen.org/article/testimony-before-the-food-and-drug-administrations-cellular-tissue-and-gene-therapy-advisory-committee-regarding-exagamglogene-autotemcel-gene-therapy-for-sickle-cell-disease-bla-125787-0/>. Accessed January 8, 2024.

Crizotinib (Xalkori) para tratar a niños con linfoma anaplásico de células grandes en recaída o refractario
(*Crizotinib (XALKORI®) in relapsed or refractory systemic anaplastic large cell lymphoma in children*)

Prescrire International 2024; 33 (258): 99

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2024; 27 (2)

Tags: tratamiento del linfoma pediátrico, linfoma no hodgkiniano, gen ALK

Nada nuevo

El linfoma anaplásico de células grandes sistémico es un tipo raro de linfoma no hodgkiniano. En los niños, las células tumorales suelen tener anomalías en el gen ALK (quinasa del linfoma anaplásico). Cuando el linfoma es refractario al tratamiento u ocurre una recaída (aproximadamente en 1 de cada 3 niños), el tratamiento se basa en una combinación de varios citotóxicos (no hay un régimen óptimo consensuado) [1,2].

En la UE, se ha autorizado al *crizotinib* (Xalkori – Pfizer) —un antineoplásico que inhibe varias tirosinas cinasas, incluyendo la ALK— en monoterapia para tratar a niños con linfoma anaplásico de células grandes en recaída o refractario con una anomalía en el gen ALK.

Esta autorización se basa en datos obtenidos de solo 32 niños que participaron en tres ensayos clínicos no comparativos, que

utilizaron principalmente criterios de valoración no clínicos, como la tasa de la respuesta tumoral evaluada radiológicamente [1-3]. Esta evaluación no se diseñó para demostrar si este tratamiento representa un avance terapéutico usando criterios de valoración clínicos y comparándolo con otro tratamiento [1,2].

En estos ensayos clínicos, la mayoría de los niños experimentaron los efectos adversos conocidos del *crizotinib*, en particular: alteraciones visuales, trastornos gastrointestinales, neutropenia grave y transaminasas hepáticas elevadas [1,2]. También se han notificado fracturas (no se proveyeron detalles) como efectos adversos del *crizotinib*, incluso en niños [2].

Revisión de la literatura hasta el 20 de octubre de 2023

1. HAS - Commission de la Transparence "Avis-Xalkori" 24 May 2023: 25 pages.
2. EMA - CHMP "Public assessment report for Xalkori. EMEA/H/C/002489/II/0072" 15 September 2022: 149 pages.
3. Brugières L et al. "Efficacy and safety of crizotinib in ALK-positive systemic anaplastic large-cell lymphoma in children, adolescents, and adult patients: results of the French AcSé-crizotinib trial" *Eur J Cancer* 2023; 191: 12 pages.

Dapagliflozina (Forxiga) para tratar la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada
(*Dapagliflozin (FORXIGA®) in chronic heart failure with preserved ejection fraction*)

Prescrire International 2024; 33 (258): 97

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2024; 27 (2)

Tags: tratamiento de insuficiencia cardíaca, Inhibidor de SGLT2, sartán, sartanes, inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina, inhibidor de la ECA, bloqueador del receptor de angiotensina II, gliflozinas

Nada nuevo

En un ensayo clínico controlado con placebo en aproximadamente 6300 pacientes, después de una mediana de seguimiento de 28 meses, la hospitalización por insuficiencia cardíaca fue menos frecuente en el grupo *dapagliflozina* (10,5% frente al 13%), pero con el riesgo de padecer los efectos adversos

de las gliflozinas que, en ocasiones, pueden ser graves. No se demostró su eficacia para reducir la mortalidad.

FORXIGA - *dapagliflozina* en comprimidos

• 5 mg o 10 mg de *dapagliflozina* por comprimido

AstraZeneca

■ **Inhibidor de SGLT2**

■ **Nueva indicación:** “*insuficiencia cardíaca sintomática*”

(ahora también incluye a la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada). [procedimiento centralizado UE]

La insuficiencia cardíaca crónica es un trastorno frecuente y grave que se presenta porque el corazón no puede proporcionar un flujo sanguíneo adecuado para cubrir las necesidades del organismo. Dependiendo de la fracción de eyección ventricular izquierda medida con una ecocardiografía, la insuficiencia cardíaca se clasifica de dos maneras: con fracción de eyección reducida (menos del 40%) o con fracción de eyección preservada (más del 50%). Los pacientes con una fracción de eyección intermedia (entre el 40% y el 50%) se suelen considerar (sobre todo en los ensayos clínicos) casos de insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada [1]. Para tratar a los pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada, los medicamentos que se usan son los que se suelen ofrecer cuando la fracción de la eyección está reducida, principalmente un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (inhibidor de la ECA) o un bloqueador del receptor de angiotensina II (BRA o un sartán) y un betabloqueante. Sin embargo, a comienzos de 2024, no se ha demostrado que ninguno de estos medicamentos tenga eficacia para alargar la supervivencia en los casos de insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada [1,2].

En la UE, se autorizó el uso de *dapagliflozina*, un inhibidor del cotransportador renal de sodio glucosa tipo 2 (SGLT2), para tratar la insuficiencia cardíaca en pacientes con fracción de eyección reducida. Para este problema, se realizó un ensayo clínico aleatorizado controlado con placebo en alrededor de 4700 pacientes que seguían sintomáticos a pesar de recibir un tratamiento optimizado. Después de una mediana de seguimiento de 18 meses, la *dapagliflozina* redujo la incidencia del criterio de valoración compuesto de muerte cardiovascular o empeoramiento de la insuficiencia cardíaca (16% con la *dapagliflozina* frente al 21% con un placebo). También pareció reducir la mortalidad por todas las causas (11,5% frente al 14%) [1,2].

Ahora, se ha autorizado a la *dapagliflozina* para tratar a pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada [2,3]. Este permiso se basa en un ensayo clínico aleatorizado, de doble ciego y controlado con placebo en 6263 pacientes (mediana de edad de 72 años) con insuficiencia cardíaca crónica sintomática a pesar del tratamiento. Su fracción de eyección superaba el 40% (54% en promedio, y casi un 34% de los pacientes tenían una fracción de eyección de entre el 40% y el

50%). El 75% de los pacientes tenían una limitación leve de la actividad física sin incomodidad en el reposo (tipo II según la Clasificación de la Asociación Cardíaca de Nueva York). Los demás tenían una limitación más marcada en el esfuerzo (tipo III). En el momento de la inscripción, el tratamiento para la insuficiencia cardíaca incluía un inhibidor de la ECA o un BRA en alrededor del 73% de los casos, y un betabloqueante en el 83%. Se añadió *dapagliflozina* o un placebo al tratamiento habitual del paciente [2,4].

Después de una mediana de seguimiento de 28 meses, la mortalidad por todas las causas fue de aproximadamente un 16%, sin diferencia entre los grupos. El criterio principal de valoración compuesto incluía muerte cardiovascular, hospitalización por insuficiencia cardíaca o una consulta no planificada urgente por la insuficiencia cardíaca. Ocurrió al menos uno de estos eventos en el 16% de los pacientes en el grupo *dapagliflozina*, frente al 19,5% en el grupo placebo ($p < 0,01$). La diferencia observada se debe principalmente a una menor frecuencia de hospitalizaciones por la insuficiencia cardíaca en el grupo *dapagliflozina*: 10,5% frente al 13% ($p < 0,01$) [2,4].

Algunos indicadores de la calidad de vida que tomaron en cuenta los síntomas de la insuficiencia cardíaca —que se evaluaron después de ocho meses de tratamiento en una escala de 0 a 100— fueron mejores en el grupo *dapagliflozina* que en el placebo. Sin embargo, la relevancia clínica de esta diferencia entre los grupos (casi 2,5 puntos) es muy incierta [2,4]. La *dapagliflozina* acarrea un riesgo de efectos adversos que, en ocasiones, son graves, e incluyen infecciones genitales y de las vías urinarias, fascitis necrosante del perineo (gangrena de Fournier), hipotensión, insuficiencia renal, cetoacidosis y, posiblemente, fracturas y cáncer [1].

El ensayo clínico descrito arriba no reveló efectos adversos que fueran desconocidos. Tres pacientes en el grupo *dapagliflozina* padecieron una infección genital que provocó que se interrumpiera el medicamento, frente a ningún caso en el grupo placebo. Hubo cinco casos de cetoacidosis en el grupo *dapagliflozina*, frente a dos en el grupo placebo [2].

Revisión de la literatura hasta el 10 de noviembre de 2023

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

1. Prescrire Editorial Staff “Empagliflozin (Jardiance®) in chronic heart failure. A second gliflozin in cardiology, without any demonstrated advantage” *Prescrire Int* 2023; **32** (246): 62-63.
2. EMA - CHMP “Public assessment report for Forxiga/Edistrade. EMEA/H/C/xxxx/ WS/2299” 15 December 2022: 81 pages.
3. EMA “SmPC-Forxiga” 30 May 2023.
4. Solomon SD et al. “Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction” *N Engl J Med* 2022; **387** (12): 1089-1098 + supplementary appendix: 44 pages.

Donislecel para diabetes tipo 1 frágil: No utilizar (*Donislecel for Brittle Type 1 Diabetes: Do Not Use*)*Worst Pills, Best Pills*. Enero, 2024Traducido por Salud y Fármacos; publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2024; 27(2)*

Tags: diabetes tipo 1, reconocimiento de hipoglucemia, episodios hipoglucémicos graves, dependencia de insulina, donislecel, terapia celular de islotes pancreáticos, trasplante de órgano, inmunosupresión, eventos adversos, transmisión de enfermedades del donante

La diabetes tipo 1 es una enfermedad autoinmune crónica que afecta la capacidad del organismo para producir insulina [1]. Los pacientes dependen de un tratamiento intensivo con insulina y deben controlar cuidadosamente sus niveles de azúcar en sangre. La insulina se administra a través de múltiples inyecciones diarias o de un pequeño dispositivo computarizado conocido como bomba de insulina (la bomba suministra insulina a través de un tubo fino situado debajo la piel) [2]. Utilizar la cantidad correcta de insulina es importante para prevenir tanto la hiperglucemia (niveles altos de azúcar en sangre) como la hipoglucemia (niveles bajos de azúcar en sangre). En casos graves, tanto la hiperglucemia como la hipoglucemia pueden poner en peligro la vida. La hiperglucemia puede causar náuseas, debilidad, confusión y coma, así como cetoacidosis diabética y otros problemas de salud graves. La hipoglucemia puede causar muchos problemas de salud, como taquicardia, sensación de debilidad, dificultad para caminar o ver con claridad, comportamiento extraño, confusión y convulsiones.

Algunos pacientes con diabetes de tipo 1 experimentan síntomas que no están bien controlados a pesar del tratamiento intensivo con insulina. Este trastorno poco frecuente se conoce como diabetes tipo 1 frágil o inestable [3]. Los pacientes con diabetes frágil presentan cambios inexplicables, graves y frecuentes en los niveles de glucosa en sangre, por lo que les resulta muy difícil determinar la cantidad correcta de insulina que se deben administrar [4]. A veces, estos pacientes también tienen dificultades para reconocer la hipoglucemia, lo que les dificulta identificar cuándo necesitan tratamiento. Los pacientes con diabetes tipo 1 frágil corren un alto riesgo de hipoglucemia grave.

En junio de 2023, la FDA aprobó donislecel (Lantidra), una terapia celular de islotes pancreáticos, para tratar a los adultos con diabetes tipo 1 que no son capaces de controlar adecuadamente su diabetes debido a episodios repetidos de hipoglucemia grave, a pesar del control intensivo de la diabetes y de haber recibido educación sobre su patología [5]. Donislecel es la primera terapia para la diabetes de este tipo que ha aprobado la FDA.

Debido a que los graves riesgos asociados al tratamiento con donislecel no compensan sus beneficios, el Grupo de Investigación en Salud de *Public Citizen* instó a la FDA a no aprobarlo [6]. Hemos designado donislecel como medicamento **No Usar**.

¿Qué es donislecel y cómo actúa?

Los islotes pancreáticos contienen las células del organismo que segregan insulina. Donislecel consiste en células de islotes que se obtienen del páncreas de un donante [7]. Los pacientes reciben entre una y tres dosis de donislecel por medio de infusiones en la vena porta hepática [8]. El objetivo de este tratamiento es que las

células infundidas produzcan insulina suficiente para que el paciente deje de depender de la administración de insulina para controlar su diabetes [9]. Si un paciente no consigue independizarse del tratamiento con insulina en el plazo de un año tras la infusión o pierde esta independencia, se puede requerir una segunda o tercera infusión. No hay datos sobre la seguridad y eficacia de más de tres infusiones.

La terapia celular de los islotes pancreáticos es una forma de trasplante de órganos, pero en EE UU está regulada como medicamento. Un trasplante de páncreas entero, que también se utiliza para tratar a pacientes con diabetes tipo 1 frágil, es un trasplante de órgano sólido. Los pacientes tratados con donislecel deben seguir un tratamiento inmunosupresor concomitante para reducir el riesgo de que el organismo rechace las células de los islotes del donante, con el consiguiente riesgo de infecciones, neoplasias y anemia grave. Los pacientes también deben seguir controlando sus niveles de glucosa en sangre y pueden seguir necesitando insulina suplementaria.

Evidencia de la eficacia y seguridad de donislecel

La aprobación de donislecel por parte de la FDA se basó en dos ensayos pequeños de un solo brazo que incluyeron a un total de sólo 30 sujetos; un ensayo (10 pacientes) se inició en 2004; el otro ensayo (20 pacientes) se inició en 2007. Los sujetos tenían entre 21 y 67 años, padecían diabetes tipo 1 y no reconocían la hipoglucemia [10]. Todos los sujetos eran de raza blanca y la mayoría (80%) eran mujeres [11].

El seguimiento a los sujetos de los ensayos duró un promedio de 6,5 años. Entre ambos ensayos, los sujetos recibieron un total de 56 infusiones, de los cuales 11 recibieron una única infusión y 19 necesitaron una segunda o tercera infusión.

De los 30 sujetos, 25 dejaron de requerir insulina suplementaria (independientes de insulina), al menos temporalmente; cuatro no requirieron usar insulina durante menos de un año. Diez sujetos fueron independientes de la insulina durante más de cinco años y cinco nunca llegaron a serlo [12].

Las reacciones adversas más frecuentes fueron náuseas, fatiga, anemia, diarrea y dolor abdominal [13]. De los 30 sujetos, 27 presentaron al menos un evento adverso grave [14]. En el año posterior a la primera infusión, los sujetos de ambos ensayos presentaron en total 75 eventos adversos graves, ocho de ellos potencialmente mortales. Durante los años siguientes se notificaron más eventos adversos graves [15].

Por ejemplo, seis de los 30 sujetos experimentaron complicaciones con el procedimiento de infusión, como laceraciones hepáticas o hemorragias internas al dañarse los vasos sanguíneos. En algunos casos, las complicaciones fueron lo suficientemente graves como para requerir una intervención quirúrgica de urgencia y hospitalizaciones prolongadas [16,17]. Sin embargo, lo más preocupante fueron los eventos adversos asociados a la inmunosupresión. Teniendo en cuenta los dos ensayos, 26 sujetos sufrieron infecciones, 24 desarrollaron anemia y 11 cáncer, incluyendo de piel, mama y tiroides.

Además, ocho sujetos dejaron de tomar inmunosupresores por problemas de salud, lo que provocó la pérdida de las células de islotes infundidas. Dos pacientes fallecieron tras el trasplante, uno durante los primeros dos años y el otro antes de los 10 años.

El tratamiento inmunosupresor entraña graves riesgos. Sin embargo, no se sabe con certeza cómo se comparan las tasas de eventos adversos en los sujetos tratados con donislecel con las de los pacientes que reciben un trasplante de páncreas; los ensayos con donislecel no incluyeron un brazo de comparación de este tipo.

En la actualidad, no existen estudios que comparen los resultados de los pacientes con diabetes tipo 1 que reciben un trasplante de páncreas con los que reciben terapia celular de islotes pancreáticos. Dado que las infusiones de células de islotes son menos invasivas que un trasplante de órgano sólido es posible que un trasplante de páncreas entero tenga un riesgo global más elevado. Sin embargo, se sabe que la tasa de éxito – entendida como independencia de la insulina - es mayor en los receptores de trasplantes de páncreas que en los que reciben terapia celular de islotes [18].

Consideraciones adicionales

Antes de la aprobación de donislecel, el trasplante de páncreas era la única opción de tratamiento para los pacientes con diabetes tipo 1 frágil, además del tratamiento intensivo de la diabetes [19]. Sin embargo, debido a los graves efectos adversos asociados al trasplante de páncreas y a la necesidad de inmunosupresión, la intervención quirúrgica sólo se suele realizar en pacientes con enfermedad renal terminal que también requieren un trasplante de riñón. No se han sugerido limitaciones similares para los trasplantes de donislecel.

A diferencia de lo que ocurre en EE UU, en muchos países, la terapia celular con islotes pancreáticos está regulada como órgano donante y no como medicamento [20]. El tratamiento con islotes pancreáticos tiene riesgos similares a los de los trasplantes de órganos. Además de la inmunosupresión, incluyen el riesgo de contagio de enfermedades transmisibles del donante y menos posibilidad de encontrar un órgano donado que sea compatible en el futuro, por los efectos inmunológicos de la terapia celular.

La FDA también señaló "problemas significativos" en relación con los datos en los que se basó la aprobación de donislecel. Por ejemplo, antes de las infusiones de donislecel, 17 de los 30 sujetos ya habían alcanzado un control razonable de su diabetes y sólo cinco habían experimentado un episodio hipoglucémico grave durante el año previo al ensayo. Por lo tanto, fue imposible determinar si donislecel ayudó a restaurar el reconocimiento de la hipoglucemia o redujo la incidencia de eventos hipoglucémicos graves. Además, dado que cada dosis de donislecel se fabrica a partir del páncreas de un donante, existen diferencias sustanciales de potencia y pureza entre las dosis [21].

Qué hacer

El Grupo de Investigación en Salud de *Public Citizen* ha clasificado donislecel como fármaco "**No usar**" y recomienda que no se utilice para el tratamiento de la diabetes tipo 1 frágil. Aunque el tratamiento con donislecel puede restaurar la independencia de la insulina en algunos pacientes, no existen

datos que identifiquen las características de los pacientes que se asocian a una mayor probabilidad de éxito [22].

Si padece diabetes tipo 1, desarrolla incapacidad para reconocer la hipoglucemia y sufre episodios hipoglucémicos graves, hable con su médico sobre la mejor forma de controlar su diabetes. Las nuevas tecnologías automatizadas, como los monitores continuos de glucosa, las bombas de insulina y los llamados sistemas híbridos de circuito cerrado que pueden funcionar como un páncreas artificial, pueden ayudar a reducir el riesgo de hipoglucemia [23].

Referencias

1. Food and Drug Administration. FDA approves first cellular therapy to treat patients with type 1 diabetes. June 28, 2023. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-cellular-therapy-treat-patients-type-1-diabetes>. Accessed November 1, 2023.
2. Food and Drug Administration. FDA briefing document. Cellular, Tissue, and Gene Therapies Advisory Committee Meeting. BLA 125734. April 15, 2021. <https://www.fda.gov/media/147525/download>. Accessed November 1, 2023.
3. Cleveland Clinic. Brittle diabetes. March 26, 2021. <https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/21499-brittle-diabetes>. Accessed November 1, 2023.
4. Food and Drug Administration. FDA approves first cellular therapy to treat patients with type 1 diabetes. June 28, 2023. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-cellular-therapy-treat-patients-type-1-diabetes>. Accessed November 1, 2023.
5. CellTrans. Label: donislecel solution (LANTIDRA). June 2023. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=24610d9f-0c5a-4f55-93b3-d456300bfd5d&type=display>. Accessed November 1, 2023.
6. Public Citizen. Letter to the FDA urging the agency not to approve the biologics license application for donislecel for the treatment of "brittle" type 1 diabetes. April 30, 2021. <https://www.citizen.org/article/letter-to-the-fda-urging-the-agency-not-to-approve-the-biologics-license-application-for-donislecel-for-the-treatment-of-brittle-type-1-diabetes/>. Accessed November 1, 2023.
7. Food and Drug Administration. FDA approves first cellular therapy to treat patients with type 1 diabetes. June 28, 2023. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-cellular-therapy-treat-patients-type-1-diabetes>. Accessed November 2, 2023.
8. CellTrans. Label: donislecel solution (LANTIDRA). June 2023. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=24610d9f-0c5a-4f55-93b3-d456300bfd5d&type=display>. Accessed November 2, 2023.
9. Robertson RP, Rickels MR. Pancreas and islet transplantation in diabetes mellitus. *UpToDate*. Updated August 2, 2023.
10. CellTrans. Label: donislecel solution (LANTIDRA). June 2023. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=24610d9f-0c5a-4f55-93b3-d456300bfd5d&type=display>. Accessed November 3, 2023.
11. Food and Drug Administration. FDA briefing document. Cellular, Tissue, and Gene Therapies Advisory Committee Meeting. BLA 125734. April 15, 2021. <https://www.fda.gov/media/147525/download>. Accessed November 3, 2023.
12. *Ibid*.
13. Food and Drug Administration. FDA approves first cellular therapy to treat patients with type 1 diabetes. June 28, 2023. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-cellular-therapy-treat-patients-type-1-diabetes>. Accessed November 3, 2023.

14. CellTrans. Label: donislecel solution (LANTIDRA). June 2023. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?etid=24610d9f-0c5a-4f55-93b3-d456300bfd5d&type=display>. Accessed November 3, 2023.
15. Food and Drug Administration. FDA briefing document. Cellular, Tissue, and Gene Therapies Advisory Committee Meeting. BLA 125734. April 15, 2021. <https://www.fda.gov/media/147525/download>. Accessed November 3, 2023.
16. *Ibidem*
17. CellTrans. Label: donislecel solution (LANTIDRA). June 2023. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?etid=24610d9f-0c5a-4f55-93b3-d456300bfd5d&type=display>. Accessed November 3, 2023.
18. Robertson RP, Rickels MR. Pancreas and islet transplantation in diabetes mellitus. UpToDate. Updated August 2, 2023.
19. Food and Drug Administration. FDA briefing document. Cellular, Tissue, and Gene Therapies Advisory Committee Meeting. BLA 125734. April 15, 2021. <https://www.fda.gov/media/147525/download>. Accessed November 3, 2023.
20. Witkowski P, Philipson LH, Kaufman DB, et al. The demise of islet allotransplantation in the United States: A call for an urgent regulatory update. *Am J Transplant*. 2021;21(4):1365-1375.
21. Food and Drug Administration. FDA Briefing Document Cellular, Tissue, and Gene Therapies Advisory Committee (CTGTAC) Meeting. Session on Product Characterization (AM Session). April 15, 2021. <https://www.fda.gov/media/147524/download>. Accessed November 3, 2023.
22. Food and Drug Administration. FDA briefing document. Cellular, Tissue, and Gene Therapies Advisory Committee Meeting. BLA 125734. April 15, 2021. <https://www.fda.gov/media/147525/download>. Accessed November 13, 2023.
23. Mayo Clinic. Type 1 Diabetes. <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/type-1-diabetes/diagnosis-treatment/drc-20353017>. Accessed November 3, 2023.

Maribavir (Livtencity) para tratar la infección por citomegalovirus refractaria

(*Maribavir (livtencity*^o) *in refractory cytomegalovirus infection*)

Prescrire International 2024; 33 (258): 93-95

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2024; 27 (2)

Tags: inhibidor de la proteína cinasa UL97 del citomegalovirus, antiviral, ganciclovir, valganciclovir, cidofovir, foscarnet, ensayo clínico Solstice, tratamiento CMV

Otro medicamento para combatir la infección por citomegalovirus (CMV), pero que interactúa con los inmunosupresores

Nada nuevo

Los datos de las evaluaciones comparativas del *maribavir* con otros antivirales anti-CMV para combatir el citomegalovirus en trasplantados infectados se obtuvieron casi totalmente de pacientes con infección asintomática. Un ensayo clínico mostró que en estos pacientes, cuya infección no responde a al menos otro antiviral, el *maribavir* tiene un efecto antiviral, pero que en términos de mejorar los resultados clínicos no es más eficaz que otros antivirales anti-CMV. El *maribavir* no parece tener un perfil de efectos adversos más favorable que otros antivirales. Además, interactúa con muchos medicamentos, incluyendo algunos inmunosupresores, lo que complica la gestión del tratamiento.

LIVTENCITY - *maribavir* en comprimidos

• 200 mg de *maribavir* por comprimido

Takeda

■ **Antiviral; inhibidor de la proteína cinasa UL97 del citomegalovirus**

■ **Indicación:** “infección por citomegalovirus o enfermedad refractaria (con o sin resistencia) a uno o más tratamientos previos, incluyendo ganciclovir, valganciclovir, cidofovir o foscarnet en adultos que se hayan sometido a un trasplante de células madre hematopoyéticas o a un trasplante de órganos sólidos”. [procedimiento centralizado UE – medicamento huérfano]

■ **Dosis:** “400 mg (...) dos veces por día (...) durante ocho semanas”. El uso de comprimidos triturados no afecta la exposición al *maribavir*.

Comparar antes de decidir

Breve resumen de la infección por citomegalovirus después de un trasplante

Las infecciones por citomegalovirus (CMV) son muy frecuentes. Por lo general, ocurren durante los primeros años de vida, y suelen ser asintomáticas. El virus permanece en el organismo en forma latente una vez que se ha resuelto la infección aguda [1].

En pacientes tratados con inmunosupresores después de haber recibido un trasplante de células madre hematopoyéticas o un trasplante de órganos, las infecciones por CMV se deben a la reactivación del virus latente o a una nueva infección, sobre todo cuando el virus se encuentra en el injerto [1-3].

A falta de una profilaxis antiviral, las infecciones por CMV suelen ocurrir durante los primeros tres meses posteriores a un trasplante, el período durante el cual la inmunosupresión es más intensa. La infección puede ser asintomática o puede provocar una variedad de manifestaciones clínicas, como el daño del órgano trasplantado u otros órganos (tracto gastrointestinal, hígado, pulmones, riñones, corazón, ojos). En ocasiones, la infección por CMV es mortal. También es un factor de riesgo para el rechazo del injerto, la enfermedad de injerto contra huésped y las infecciones bacterianas o fúngicas [1,2,4].

Antivirales anti-CMV y sus limitaciones. Los antivirales de referencia para tratar a trasplantados que sufren infección por CMV o enfermedad por CMV son los inhibidores de la polimerasa del ADN del CMV *ganciclovir*, *valganciclovir* y *foscarnet* [1-3,5]. El *ganciclovir* y el *valganciclovir* son mielotóxicos. El *foscarnet* puede provocar trastornos renales, trastornos genitales (incluyendo úlceras), alteraciones electrolíticas, prolongación del intervalo QT, convulsiones y trastornos hematológicos que afectan a los tres linajes sanguíneos [1,6]. Por lo general, estos efectos adversos limitan su uso [1].

Cuando la infección por CMV es refractaria a la primera línea de tratamiento antiviral, las opciones incluyen usar un antiviral

diferente, dosis más altas del primer antiviral o una combinación de varios antivirales. La elección se ajusta según el perfil de resistencia *in vitro* del virus, los efectos adversos y la respuesta clínica [7].

¿Qué hay de nuevo?

Un antiviral anti-CMV con un mecanismo de acción diferente

El *maribavir* es un antiviral con un mecanismo de acción diferente al de otros antivirales anti-CMV [5]. Se afirma que interfiere con la replicación del ADN del CMV inhibiendo una enzima viral llamada proteína cinasa UL97 [8]. Su desarrollo comenzó a mediados de la década de 1990, principalmente en pacientes infectados por VIH, pero nunca se lo autorizó para tratar este problema [5,8].

En la UE, el *maribavir* está autorizado para tratar la infección por CMV sintomática o asintomática en pacientes trasplantados tras el fracaso de uno o más antivirales [9].

Para tratar este problema, ¿es el *maribavir* más eficaz que otros tratamientos antivirales para reducir la mortalidad o las complicaciones clínicas de la infección por CMV? ¿Y cuáles son sus efectos adversos?

¿Es eficaz?

Su eficacia antiviral es difícil de cuantificar

Para este problema, los datos de las evaluaciones clínicas comparativas del *maribavir* con otros antivirales se obtuvieron principalmente de un ensayo clínico llamado “Solstice” [3,5,7,8].

Este ensayo clínico aleatorizado sin enmascaramiento comparó al *maribavir* con otro antiviral anti-CMV a elección del investigador en 352 adultos que habían recibido un trasplante de órganos (60% de los pacientes) o un trasplante de células madre hematopoyéticas (40%) [3]. Estos pacientes estaban infectados por CMV (confirmado al detectar el virus en la sangre); la infección se consideró refractaria al último antiviral que habían recibido durante al menos dos semanas [3,7,8]. En aproximadamente un 85% de los casos, el fármaco era *ganciclovir* o *valganciclovir* [9]. El 92% de los pacientes eran asintomáticos, y los otros padecían enfermedad por CMV, es decir, infección por CMV con manifestaciones clínicas [3,7,8].

La duración planeada del tratamiento antiviral fue de ocho semanas [3]. En el grupo control, los principales antivirales elegidos por los investigadores fueron *foscarnet* (en el 40% de los casos), *ganciclovir* (24%) o *valganciclovir* (24%). El 6% de los participantes en este grupo recibieron una combinación de antivirales [3,7].

Muchos problemas alteran los resultados (características de las infecciones, cambios al protocolo, etc.). Además de que no hubo enmascaramiento, hubo varios problemas que afectan los resultados de este ensayo clínico. En el 23% de los pacientes, el nivel de CMV en sangre estaba por debajo del umbral mínimo establecido en el criterio de inclusión (910 unidades por ml de plasma), lo que lleva a cuestionar si la infección realmente había sido refractaria a los tratamientos previos [8]. Además, el 28% de los pacientes en el grupo control recibieron *ganciclovir* o *valganciclovir*, pero estaban infectados por una cepa del CMV con una mutación que la vuelve resistente a estos antivirales. Se

podía prever que estos tratamientos no serían eficaces en esos pacientes [8].

El 22% de los pacientes en el grupo *maribavir* abandonaron el tratamiento de forma prematura, frente al 68% en el grupo control. Esta diferencia, que se debe principalmente a los eventos adversos, puede haber alterado los resultados. Se registraron desviaciones graves del protocolo en el 65% de los pacientes. La mayoría se atribuyeron al investigador, como los problemas con la recopilación de datos, la notificación de los efectos adversos y las contradicciones entre los documentos del ensayo clínico. Los resultados también se vieron afectados porque se hicieron varias modificaciones al protocolo durante el ensayo clínico, incluyendo en particular los cambios en el análisis estadístico [8].

Según los resultados clínicos, no es más eficaz que otros antivirales. Aproximadamente un 11% de los pacientes en cada grupo murió durante el ensayo clínico, y el 6% en cada grupo padeció una infección por CMV que se volvió sintomática [3,8]. La proporción de pacientes con niveles indetectables de CMV en sangre ocho semanas después de empezar el tratamiento (el criterio principal de valoración, según el protocolo) fue del 56% en el grupo *maribavir*, frente al 24% en el grupo control (diferencias estadísticamente significativas) [3,8]. La diferencia parece deberse en parte a que, en el grupo control, la proporción de pacientes que discontinuaron el tratamiento fue mayor, algunos de estos casos se contaron como fallas virológicas [7]. Después de 16 semanas (es decir, ocho semanas después del final planeado del tratamiento), la proporción de pacientes en los que se “mantenía el efecto del tratamiento” (es decir, pacientes sin niveles detectables de CMV en sangre y mejoría o ausencia de los síntomas de la infección por CMV) fue del 19% en el grupo *maribavir*, frente al 10% en el grupo control (una diferencia estadísticamente significativa) [3].

¿Cuáles son sus daños?

Un perfil de efectos adversos que se superpone con el de otros anti-CMV

La evaluación de los efectos adversos del *maribavir* que hicieron la EMA y la FDA se basa principalmente en el ensayo clínico Solstice [7,8]. La falta de enmascaramiento y los diferentes medicamentos que recibieron los pacientes reducen la calidad de estos datos.

Se notificó un evento adverso en el 97% de los pacientes en el grupo *maribavir*, frente al 91% en el grupo control. Alrededor de un tercio de los pacientes padecieron un evento adverso grave, sin diferencia entre los grupos. El 13% de los pacientes en el grupo *maribavir* interrumpieron el tratamiento debido a un evento adverso, frente al 32% en el grupo control [8].

Enfermedad de injerto contra huésped. La enfermedad de injerto contra huésped ocurrió en el 6% de los pacientes en el grupo *maribavir*, frente al 3% en el grupo control. Los investigadores atribuyeron dos casos al *maribavir* y ninguno a los otros antivirales [8].

Disgeusia y trastornos gastrointestinales. El 46% de los pacientes en el grupo *maribavir* notificó disgeusia, frente al 4% en el grupo control [3]. Por lo general, lo describieron como un sabor metálico o amargo. En algunos casos, la disgeusia pareció

persistir algunos días después de haber interrumpido el tratamiento [8]. En estudios de búsqueda de dosis, pareció que la diarrea, las náuseas y los vómitos fueron efectos adversos dependientes de la dosis de *maribavir*. En el ensayo clínico Solstice, los trastornos gastrointestinales ocurrieron con una frecuencia similar en los diferentes grupos [8].

Trastornos hematológicos. En estudios de *maribavir* con animales, se observó anemia [8].

En el ensayo clínico Solstice, se notificó anemia en el 12% de los pacientes que recibieron *maribavir* (en tres casos, grave), frente al 7% de los que recibieron *ganciclovir* o *valganciclovir* (no hubo casos graves), frente al 19% de los que recibieron *foscarnet* (no hubo casos graves) [8]. También se observó un aumento de la incidencia de la anemia en los estudios de búsqueda de dosis del *maribavir* [8]. En el ensayo clínico Solstice, se notificó neutropenia en el 10% de los pacientes en el grupo *maribavir*, frente al 39% de los que recibieron *ganciclovir* o *valganciclovir*, frente al 17% de los que recibieron *foscarnet* [8]. Tres pacientes que recibieron *ganciclovir* o *valganciclovir* padecieron neutropenia grave, frente a ninguno de los que recibieron otros antivirales [8].

Se notificaron menos casos de trombocitopenia en el grupo *maribavir* (5%) que en el grupo control (9%) [8].

Efectos adversos renales dependientes de la dosis, pero menos que con el foscarnet. Algunos efectos adversos conocidos del *foscarnet* se notificaron con menos frecuencia en pacientes que recibieron *maribavir* que en los que recibieron *foscarnet*, a saber: lesión renal aguda (8,5% frente al 21%), hipopotasemia (3% frente al 19%), hipertensión (4% frente al 13%) y parestesia (2% frente al 11%) [8].

Sin embargo, la lesión renal aguda ocurrió más frecuentemente con el *maribavir* que con el *ganciclovir* o el *valganciclovir*: 8,5% (incluyendo ocho casos graves) frente al 2% (ningún caso grave) [8]. Según los estudios de búsqueda de dosis, los trastornos renales asociados al *maribavir* son dependientes de la dosis [8].

Resistencia cruzada. Durante el ensayo clínico, en el 29% de los pacientes en el grupo *maribavir* se aisló una mutación del CMV que provoca resistencia al fármaco. No se aislaron virus con una mutación de este tipo en los pacientes del grupo control. Algunas mutaciones que provocan la resistencia al *maribavir* también conllevan resistencia contra el *ganciclovir* y el *valganciclovir* [8,9].

Se notificó la aparición de un virus con una mutación que lo hacía resistente a otros antivirales en el 13% de los pacientes en el grupo *maribavir*, frente al 5% en el grupo control [8]. Algunas de estas mutaciones también le confieren resistencia contra el *maribavir*.

Si se analizan en conjunto, estos datos muestran que el tratamiento con *maribavir* puede provocar la aparición de virus resistentes a otros antivirales anti-CMV. Y la exposición a otros antivirales anti-CMV puede provocar que surjan virus resistentes al *maribavir*.

Interacciones farmacológicas

Muchas interacciones farmacocinéticas

El *maribavir* es metabolizado en el hígado por las isoenzimas CYP3A4 y CYP1A2 del citocromo P450 [8,9]. Por lo tanto, hay un riesgo de interacción con los inhibidores de estas isoenzimas, con el consiguiente aumento de la probabilidad y la gravedad de los efectos adversos del *maribavir*, así como un riesgo de interacciones con inductores enzimáticos, con la consiguiente reducción de la eficacia antiviral del *maribavir* [7-9].

Aumento de los niveles plasmáticos de los inmunosupresores.

El *maribavir* inhibe a las isoenzimas de la subfamilia CYP3A del citocromo P450 (incluyendo a CYP3A4) y a CYP2C19, así como a algunas proteínas transportadoras, incluyendo a la glicoproteína P y a la BCRP [7-9]. Los inmunosupresores que se administran a los pacientes trasplantados (*ciclosporina*, *everolimus*, *sirolimus* y *tacrolimus*) son sustratos de estas isoenzimas y de la glicoproteína P [9]. Tienen un índice terapéutico estrecho, lo que significa que un aumento leve de su concentración plasmática, por la inhibición de su metabolismo, puede provocar efectos adversos o agravarlos. En cambio, la interrupción del *maribavir* puede reducir la eficacia de estos inmunosupresores al aumentar su metabolismo.

En el ensayo clínico Solstice, se observó un aumento de la concentración plasmática de un inmunosupresor en el 9% de los pacientes en el grupo *maribavir* (19 casos con el *tacrolimus*, 2 con el *sirolimus*; hubo 1 caso grave), frente al 1% en el grupo control [3,7,8]. En algunos pacientes, el aumento de la concentración del inmunosupresor se presentó junto con trastornos clínicos, como lesión renal aguda [8].

In vitro, el *maribavir* también es un inductor de la isoenzima CYP1A2 [8,9]. Es probable que reduzca la eficacia de los sustratos de esta isoenzima, como la *metadona* o la *clozapina* [10].

Riesgo de pérdida de la eficacia del ganciclovir y el valganciclovir. El *maribavir* inhibe a la proteína cinasa UL97 del CMV, una enzima esencial para la conversión del *ganciclovir* y el *valganciclovir* en sus formas activas [9]. Es poco probable que combinar *maribavir* con *ganciclovir* o *valganciclovir* tenga más eficacia que el *maribavir* solo. Estas combinaciones se deberían evitar.

¿Qué pasa si la paciente está embarazada?

No se tienen datos en mujeres embarazadas

No se dispone de datos sobre el uso de *maribavir* en mujeres embarazadas [9].

No se detectaron efectos teratogénicos del *maribavir* en estudios en ratas y conejos [9]. El uso de dosis tóxicas en ratas durante la gestación aumentó la incidencia de pérdida fetal y de alteraciones del desarrollo, después del nacimiento, en las crías expuestas en el útero. Se debe tener en cuenta que estas dosis fueron más bajas que las que se usan para tratar a humanos [7,9]. Si se consideran estos datos en conjunto, sugieren que se debería evitar el uso de *maribavir* durante el embarazo o en mujeres que pudieran estar o quedar embarazadas [9].

En la práctica

En adultos trasplantados que están infectados por CMV refractario a al menos un antiviral, no se demostró que el *maribavir* sea más eficaz que otros antivirales anti-CMV para mejorar los desenlaces clínicos. Tampoco parece tener un perfil de efectos adversos más favorable. El *maribavir* interactúa con muchos medicamentos, incluyendo algunos inmunosupresores, lo que complica el manejo del tratamiento. En resumen, el *maribavir* es un antiviral anti-CMV más, pero no se ha demostrado que represente un avance tangible para los pacientes.

Búsqueda bibliográfica y metodología

Nuestra búsqueda bibliográfica se basó en un monitoreo continuo prospectivo de los contenidos de las publicaciones internacionales más importantes y de los boletines que son miembros de la Sociedad Internacional de Boletines de Fármacos (ISDB) en la biblioteca de *Prescrire*, y en la consulta sistemática de los sitios de internet de la EMA y de la FDA hasta el 6 de octubre de 2023.

También investigamos en las bases de datos de Embase (1980-semana 37 de 2023), Medline (1950- 21 de septiembre de 2023), Reprotox y la biblioteca Cochrane (CDSR 2023, número 9; Central 2023, número 8) y consultamos los sitios de internet de la organización británica NICE y el registro de ensayos clínicos ClinicalTrials.gov hasta el 22 de septiembre de 2023.

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, Takeda nos envió documentos administrativos y documentos publicados, así como elementos relacionados con el empaquetado.

1. Prescrire Editorial Staff “Letermovir - Prevymis[®]. To prevent cytomegalovirus reactivation: different adverse effect profile from that of other anti-CMV drugs” *Prescrire Int* 2019; **28** (204): 119.
2. Dynamed Editorial Team and Process “Cytomegalovirus (CMV) Infection in Solid-organ Transplant Recipients”. www.dynamed.com accessed 17 April 2023.
3. 3-HAS - Commission de la Transparence “Avis-Livtency” 15 February 2023: 30 pages.
4. Prescrire Rédaction “Transplantation d’organe et maladie par cytomégalovirus. Prévenir à bon escient” *Rev Prescrire* 2000; **20** (210): 656-657.
5. Takeda “Maribavir. Sponsor briefing document. Antimicrobial Drugs Advisory Committee. October 7, 2021”: 112 pages.
6. Prescrire Rédaction “Foscarnet: attention aux insuffisances rénales” *Rev Prescrire* 2021; **41** (458): 906.
7. US FDA - CDER “Application number: 215596 Orig1s000. Integrated review” 22 December 2021: 311 pages.
8. EMA - CHMP “Public assessment report for Livtency. EMEA/H/C/005787/0000” 15 September 2022: 176 pages.
9. EMA “SmPC-Livtency” 4 July 2023.
10. Prescrire Rédaction “Inhibiteurs et substrats de l’isoenzyme CYP 1A2 du cytochrome P450, en bref” *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2023.

Olaparib (Lynparza) en combinación con abiraterona para tratar el cáncer de próstata metastásico resistente a la privación androgénica

(*Olaparib (LYNPARZA[®]) added to abiraterone in metastatic prostate cancer that is resistant to androgen deprivation therapy*) *Prescrire International* 2024; 33 (258): 98-99

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2024; 27 (2)

Tags: inhibidor de PARP, tratamiento de cáncer de próstata, tratamiento hormonal del cáncer de próstata, estudio Propel

Nada nuevo

En un ensayo clínico en 796 pacientes, no hubo una diferencia estadísticamente significativa en la mediana de la supervivencia entre los grupos *olaparib* y placebo. Añadir *olaparib* a la *abiraterona* aumentó la incidencia de efectos adversos graves, incluyendo embolia pulmonar y arritmia.

LYNPARZA - *olaparib* en comprimidos
AstraZeneca

■ **Citotóxico; inhibidor de PARP**

■ **Nueva indicación:** “en combinación con abiraterona (...) para tratar (...) el cáncer de próstata metastásico resistente a la castración [cuando] (...) la quimioterapia no está indicada a juicio del clínico”, con o sin una mutación BRCA. [procedimiento centralizado UE]

El tratamiento de referencia para los pacientes con cáncer de próstata metastásico es la privación androgénica mediante la extirpación de los testículos o el tratamiento con un agonista de la hormona que libera gonadotropina. Para los pacientes con factores que complican el pronóstico o en los que el cáncer

progresará (que se definen como resistentes a la privación androgénica) y en quienes la quimioterapia citotóxica con el taxano *docetaxel* no es apropiada (porque, por ejemplo, no hay metástasis visceral o el cáncer es levemente sintomático), la opción principal sigue siendo la privación androgénica combinada con *abiraterona*, un antiandrógeno esteroide, o un antiandrógeno no esteroide, como la *apalutamida* o la *enzalutamida* [1-5].

El *olaparib* es un citotóxico de la clase de los inhibidores de PARP (las enzimas PARP participan en la reparación de algunos daños del ADN). En la UE, su primera indicación autorizada para el cáncer de próstata fue en monoterapia, para el cáncer con mutación BRCA resistente a una combinación de privación androgénica + *abiraterona* o *enzalutamida*. No se ha demostrado que el *olaparib* represente un avance terapéutico notable para tratar este problema [2,6].

Recientemente, se autorizó al *olaparib* como complemento de la *abiraterona* para tratar el cáncer de próstata metastásico resistente a la privación androgénica, sin importar el estado de la mutación BRCA, cuando el *docetaxel* no es una opción [4].

Este permiso se basa en un ensayo clínico de doble ciego (el estudio Propel) que comparó la combinación de *olaparib*, o un

placebo, con *abiraterona* en 796 pacientes con cáncer de próstata resistente a la privación androgénica [3,4]. Ninguno de estos pacientes había recibido *abiraterona* o un citotóxico para tratar la metástasis, y solo un paciente había recibido un antiandrógeno no esteroide. Casi el 9% de los pacientes tenía una mutación BRCA. La privación androgénica se continuó en todos los casos. Se inscribió a los pacientes entre octubre de 2018 y marzo de 2020 [3,4].

Según las guías europeas de junio de 2020, hubiera sido preferible usar *docetaxel* en lugar de *abiraterona* para tratar a algunos de los pacientes en este ensayo clínico, por ejemplo, a los que tenían metástasis visceral (aproximadamente un 13%) o cáncer sintomático (aproximadamente un 23%). El tratamiento que estos pacientes recibieron puede haber sido inferior, lo que sesga los resultados al aumentar de manera artificial las diferencias entre los grupos [3].

En el análisis “final”, la mediana estimada de la supervivencia fue de 42 meses en el grupo *olaparib*, frente a 35 meses en el grupo placebo [4]. Según el protocolo, esta diferencia no es estadísticamente significativa ($p=0,054$) [3,4]. No se observó una diferencia entre los grupos en cuanto a los cambios en la puntuación del dolor o de la calidad de vida. La mediana del intervalo hasta la progresión del cáncer (determinada radiológicamente) o la muerte fue de 25 meses en el grupo *olaparib*, frente a 16 meses en el grupo placebo, cuando el cáncer había progresado en 388 pacientes y 69 pacientes habían muerto (el criterio principal de valoración según el protocolo; la diferencia fue estadísticamente significativa) [3,4].

Otro ensayo clínico aleatorizado y de doble ciego incluyó a 142 pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la privación androgénica y que ya habían recibido *docetaxel*. Este estudio también comparó al *olaparib* con un placebo, ambos como complemento de la *abiraterona*. La mediana de la supervivencia fue de alrededor de 22 meses en ambos grupos [3].

En el estudio Propel, una proporción más alta de pacientes en el grupo *olaparib* experimentó eventos adversos graves (39% frente al 30% en el grupo placebo), así como eventos adversos que provocaron que se interrumpiera el tratamiento (16% frente al 10%) o la muerte (5,8% frente al 4,5%) [4]. Este ensayo clínico

confirmó el perfil conocido de efectos adversos del *olaparib*, que se caracteriza principalmente por los siguientes: trastornos hematológicos que afectan los tres linajes de células sanguíneas, síndrome mielodisplásico, leucemia mieloide aguda, trastornos gastrointestinales, disnea y enfermedad pulmonar intersticial [2-4]. Se notificaron eventos tromboticos venosos, sobre todo embolia pulmonar, en el 7% de los pacientes en el grupo *olaparib* frente al 3% en el grupo placebo [3,6]. Los datos de farmacovigilancia revelaron trastornos hepáticos (incluyendo hepatitis) asociados al *olaparib*. Se los añadió a los efectos adversos que aparecen en el resumen de las características del producto (RCP) [7].

Es probable que el *olaparib* aumente la incidencia y la gravedad de los efectos adversos de la *abiraterona* al inhibir a la isoenzima CYP3A4 del citocromo P450 [3,8]. En los ensayos clínicos, algunos efectos adversos de la *abiraterona* se notificaron con más frecuencia en los pacientes que también recibían *olaparib* que en los que recibían un placebo, a saber: arritmia (9% frente al 6%), prolongación del intervalo QT (3% frente al 0,4%) e hipopotasemia (9% frente al 4%) [3].

Revisión de la literatura hasta el 25 de septiembre de 2023

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

1. Prescrire Editorial Staff “Docetaxel (Taxotere° or other brands) and metastatic hormone-sensitive prostate cancer” *Prescrire Int* 2021; **30** (231): 259-260.
2. Prescrire Editorial Staff “Olaparib (Lynparza°) in metastatic prostate cancer with BRCA mutation, after failure of abiraterone or enzalutamide” *Prescrire Int* 2022; **31** (236): 98-99.
3. EMA - CHMP “Public assessment report for Lynparza. EMA/H/C/003726/II/0053” 10 November 2022: 154 pages.
4. HAS - Commission de la Transparence “Avis-Lynparza” 5 April 2023: 20 pages.
5. Prescrire Rédaction “Enzalutamide (Xtandi°) et cancer de la prostate métastasé. Une alternative à l’abiraterone, aussi avant un traitement cytotoxique” *Rev Prescrire* 2015; **35** (383): 653-654.
6. EMA “SmPC-Lynparza” 15 September 2023.
7. EMA “PRAC recommendations on signals. Adopted at the 3-6 July 2023 PRAC meeting” 31 July 2023: 5 pages.
8. Prescrire Rédaction “Inhibiteurs des enzymes PARP” Interactions Médicamenteuses *Prescrire* 2023.

Olaparib (Lynparza) como tratamiento complementario para algunos cánceres de mama con mutación BRCA

(*Olaparib [LYNPARZA] as adjuvant treatment for certain breast cancers with a BRCA mutation*)

Prescrire International, 2024; 33 (256): 35-36

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2024; 27 (2)

Tags: inhibidor de PARP, tratamiento oncológico, mutación BRCA, cáncer de mama HER2

Puede ser de ayuda

Un ensayo clínico de doble ciego comparó al *olaparib* con un placebo durante un año. Incluyó a pacientes con una mutación del gen BRCA (gen sensible al cáncer de mama) y cáncer de mama que habían sido tratadas con cirugía y quimioterapia, y se consideraba que el riesgo de recaída era alto. Después de una mediana de seguimiento de 3,5 años, aproximadamente un 8% de las pacientes en el grupo *olaparib* había muerto, frente al 12% en

el grupo placebo (diferencias estadísticamente significativas). Según este ensayo clínico, el *olaparib* parece aumentar las probabilidades de supervivencia, sobre todo cuando las células tumorales no expresan receptores hormonales o después de haber recibido quimioterapia prequirúrgica. El *olaparib* provoca efectos adversos frecuentes (incluyendo vómitos y anemia) y numerosas interacciones farmacológicas, y, a largo plazo, acarrea un riesgo de mielodisplasia.

LYNPARZA - *olaparib* en comprimidos
AstraZeneca

■ Citotóxico; inhibidor de PARP

■ **Nueva indicación:** en “*monoterapia o en combinación con un tratamiento endocrino como tratamiento complementario para pacientes adultas con mutación BRCA1/2 germinal que padecen cáncer de mama HER2 negativo en etapa temprana, que hayan sido tratadas con quimioterapia prequirúrgica o complementaria*”. [procedimiento centralizado UE]

■ **Dosis:** 300 mg dos veces al día, hasta un año. La dosis se puede reducir a 250 mg, 200 mg, 150 mg o incluso 100 mg, dos veces por día, para gestionar los efectos adversos o el riesgo de interacciones farmacológicas.

El componente principal del tratamiento para las pacientes con cáncer de mama en “etapa temprana” (que se define principalmente por la ausencia de metástasis) es la cirugía [1,2]. Se suele ofrecer el tratamiento citotóxico prequirúrgico (para encoger el tumor y facilitar la cirugía) o el tratamiento complementario (después de la cirugía, para disminuir el riesgo de recaídas). Si el tumor expresa receptores hormonales, el tratamiento endocrino complementario administrado durante varios años tiene un balance riesgo-beneficio positivo. Sin embargo, el riesgo de recaídas persiste y aumenta, por ejemplo, en pacientes con afectación ganglionar, menores de 40 años, con un tumor que mide más de 3 cm, con invasión linfovascular y con un grado histológico que indique un mal pronóstico [1,2].

El *olaparib* es un citotóxico que inhibe las poli (adenosina difosfato ribosa) polimerasas (PARP). Ya está autorizado para tratar algunos cánceres de mama inoperables con una mutación BRCA, pero no se ha demostrado que represente un avance terapéutico para este problema [3,4]. También está autorizado para tratar a pacientes con una mutación BRCA y cáncer de mama que hayan sido tratadas con cirugía y quimioterapia prequirúrgica o complementaria cuando se considera que el riesgo de recaída es alto [2,4].

Un único ensayo clínico controlado con placebo. Este permiso se basa principalmente en un ensayo clínico aleatorizado de doble ciego que comparó al *olaparib* con un placebo durante un año, con 1830 mujeres y 6 hombres que reunían los criterios de la indicación autorizada [2,4]. Los pacientes tenían entre 22 y 78 años (promedio de edad de 43 años). El 61% de las mujeres estaba en la premenopausia. El 18% tenía un cáncer que expresaba receptores hormonales, de los cuales el 90% recibía un tratamiento complementario endocrino. El tratamiento con *olaparib* o un placebo comenzó dentro de las 12 semanas después de la cirugía o del último tratamiento citotóxico recibido. De acuerdo con el protocolo, el tratamiento con un medicamento que inhibiera la isoenzima CYP3A4 del citocromo P450 o un inductor enzimático fue un criterio de exclusión, debido al riesgo de interacciones con el *olaparib*, que es metabolizado por esta isoenzima [2,4].

Mortalidad más baja. En un análisis preliminar planeado en el protocolo, cuando se había dado seguimiento a la mitad de los pacientes durante al menos 3,5 años, aproximadamente un 8% de los que estaban en el grupo *olaparib* había muerto, frente al 12% en el grupo placebo (una diferencia estadísticamente significativa) [2,4]. El análisis de los subgrupos de pacientes formados antes de la aleatorización (estratificación) sugiere que el *olaparib* aumenta la probabilidad de supervivencia, sobre todo cuando las células tumorales no expresan receptores hormonales,

después de la quimioterapia prequirúrgica o en pacientes que no hayan recibido un compuesto de platino [4].

Se notificó la recaída del cáncer, un nuevo cáncer o la muerte (el criterio principal de valoración según el protocolo del estudio) en el 14,5% de los pacientes en el grupo *olaparib*, frente al 23% en el grupo placebo (una diferencia estadísticamente significativa) [4].

Efectos adversos frecuentemente molestos y síndrome mielodisplásico.

Se notificó un evento adverso que provocó la interrupción permanente del tratamiento en el 11% de los pacientes en el grupo *olaparib*, frente al 5% en el grupo placebo [4]. Se notificó un evento que causó que se redujera la dosis diaria en el 23% frente al 4% de los pacientes, respectivamente. Los efectos adversos notificados fueron los que ya se conocían del *olaparib*, que incluyen: náuseas (57% frente al 23%), vómitos (23% frente al 8%), estomatitis (9% frente al 4%), anemia (24% frente al 4%), neutropenia (16,5% frente al 7%) y disgeusia (12% frente al 4%) [4].

Además, en un ensayo clínico con pacientes con cáncer de ovario, después de una mediana de seguimiento de alrededor de 5,5 años, cuando se había tratado con *olaparib* al 45% de ellos durante al menos dos años, se notificó síndrome mielodisplásico en el 8% de los pacientes en el grupo *olaparib*, frente al 4% en el grupo placebo [5,6]. Se añadió el eritema nudoso y el angioedema a los efectos adversos que se mencionan en el resumen europeo de las características del producto (RCP) de Lynparza, basándose en los datos obtenidos después de su comercialización [4]. A mediados de 2023, la EMA estaba analizando una señal de seguridad de lesión hepática asociada al *olaparib* [7].

Al igual que todos los inhibidores del PARP, el *olaparib* es fetotóxico y teratogénico [8]. Dado que también es posible que sea genotóxico, las mujeres que pudieran quedar embarazadas deberían usar anticonceptivos no hormonales eficaces durante todo el tratamiento y hasta seis meses después de tomar la última dosis. Los hombres también deberían utilizar métodos anticonceptivos hasta tres meses después de la última dosis [6]. Es posible que el *olaparib* reduzca la eficacia de los anticonceptivos hormonales a través de la inducción enzimática [6].

Revisión de la literatura hasta el 28 de julio de 2023

En respuesta a nuestra solicitud de información, AstraZeneca nos envió documentos administrativos y artículos publicados.

1. Prescrire Rédaction “Patients ayant un cancer du sein” Interactions Médicamenteuses Prescrire 2023.
2. HAS - Commission de la Transparence “Avis-Lynparza 100 et 150 mg Nouvelle indication” 18 January 2023: 19 pages.
3. Prescrire Editorial Staff “Olaparib - Lynparza® and certain inoperable breast cancers with BRCA mutation” *Prescrire Int* 2020; **29** (219): 233.
4. EMA - CHMP “Public assessment report for Lynparza. EMEA/H/C/003726/ II/0051/G” June 2022: 138 pages.
5. Prescrire Editorial Staff “Olaparib monotherapy in ovarian cancer after at least two lines of chemotherapy” *Prescrire Int* 2022; **31** (234): 34.
6. EMA “SmPC + PIL-Lynparza” 30 March 2023.
7. EMA - PRAC “Minutes of PRAC meeting on 13-16 March 2023” 12 June 2023: 100 pages.

8. Prescrire Rédaction “Inhibiteurs des enzymes PARP: olaparib, etc.”
Interactions Médicamenteuses Prescrire 2023.

Olaparib (Lynparza) como tratamiento de “mantenimiento” para algunos cánceres de ovario avanzados después de la quimioterapia de primera línea

(*Olaparib [LYNPARZA] as “maintenance” therapy for certain advanced ovarian cancers after first-line chemotherapy*)
Prescrire International, 2024; 33 (256): 37-38

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2024; 27 (2)

Tags: cáncer de ovario. Inhibidor de PARP, tratamiento de cáncer de ovario, BRCA, inestabilidad genómica

**En monoterapia – En 2020: Se reserva la valoración
En 2023: Ofrece una ventaja**

En un ensayo clínico controlado con placebo que incluyó a 391 pacientes con cáncer de ovario con mutación BRCA positiva que estaba en remisión tras recibir quimioterapia de primera línea basada en platino, el tratamiento de “mantenimiento” con *olaparib* alargó varios años la mediana del intervalo antes de la exposición a otro antineoplásico (y a sus efectos adversos). Es probable que también haya alargado la supervivencia en varios meses —otros ensayos clínicos llegaron a la misma conclusión—, pero a costa de una exposición prolongada a los efectos adversos graves del *olaparib*. En contraste, añadir *olaparib* al *bevacizumab* —un medicamento que no tiene un beneficio demostrado como tratamiento de “mantenimiento” para el cáncer de ovario— no sirve para justificar el uso de *bevacizumab* para tratar este problema, pero dados los efectos adversos, en ocasiones graves, de estos medicamentos disminuye la calidad de vida de las pacientes.

LYNPARZA - olaparib en comprimidos

• **100 mg o 150 mg** de *olaparib* por comprimido

AstraZeneca

■ **Citotóxico; inhibidor de PARP**

■ **Indicación:** tratamiento de mantenimiento para pacientes adultas con cáncer epitelial avanzado de alto grado de ovario, de trompas de Falopio o peritoneal primario, con respuesta parcial o completa:

– después de la quimioterapia de primera línea basada en platino, cuando las células tumorales tienen una mutación *BRCA1/2*, en monoterapia;

– después de la quimioterapia de primera línea basada en platino, en combinación con *bevacizumab*, cuando las células tumorales tienen una mutación *BRCA1/2* o “inestabilidad genómica”.

[procedimiento centralizado UE]

En la UE, el *olaparib* está autorizado para muchas indicaciones, incluyendo el tratamiento de “mantenimiento” (durante dos años o más) de las mujeres con cáncer de ovario con una mutación del gen BRCA 1 o 2, y que están en remisión completa o tras la quimioterapia de primera línea que incluyó a un compuesto de platino [1]. También está autorizado como tratamiento de “mantenimiento” en combinación con *bevacizumab*, tras la quimioterapia de primera línea que incluyó un compuesto de platino + *bevacizumab*, cuando las células tumorales tengan un gen BRCA1/2 mutado o exista “inestabilidad genómica” (otro tipo de anomalía cromosómica). El *bevacizumab*, un anticuerpo que inhibe la angiogénesis, no ha demostrado aportar un beneficio clínico cuando se lo añade a la quimioterapia y se lo

continúa como tratamiento de mantenimiento, pero sí tiene muchos efectos adversos graves [2].

Para cada una de estas indicaciones, la evaluación inicial por la que recibió el permiso de comercialización se basó en un único ensayo clínico aleatorizado y de doble ciego, con un análisis preliminar que no mostró una reducción de la mortalidad tras una mediana de seguimiento de aproximadamente 40 meses. En el ensayo clínico controlado con placebo que evaluó al *olaparib* en monoterapia, aumentó varios años la mediana del intervalo hasta la exposición a otro antineoplásico (y a sus efectos adversos). En el ensayo clínico en el que se añadió *olaparib* al *bevacizumab*, alargó la mediana del intervalo hasta la progresión del cáncer en 15 meses [1,2]. Los resultados a largo plazo de ambos estudios estuvieron disponibles a mediados de 2023 [3,4].

En monoterapia: es muy probable que la supervivencia sea más larga, según un análisis preliminar que no estaba planeado en el protocolo. El ensayo clínico Solo 1, que comparó al *olaparib* en monoterapia con un placebo, incluyó a 391 pacientes. Según el protocolo del estudio, la mortalidad por todas las causas era un criterio secundario de valoración, y el análisis estadístico “final” se realizaría una vez que el 60% de las participantes hubieran muerto: se predijo que esta condición se alcanzaría a finales de 2023 [3,5]. Sin embargo, durante el transcurso del ensayo clínico, la empresa farmacéutica notó que la mortalidad general era más baja de lo esperado, y decidieron modificar el protocolo para incluir un análisis estadístico adicional de los datos de la mortalidad recopilados hasta marzo de 2022, después de una mediana de seguimiento de 88 meses. En ese momento, la mediana de la duración del tratamiento con *olaparib* era de aproximadamente 25 meses, frente a 14 meses con el placebo [3].

En el artículo en el que se informaron estos datos, la empresa declaró explícitamente que la modificación del protocolo no había sido planeada, por lo que el nivel de significancia estadística de este análisis se tuvo que fijar en $p < 0,0001$ [3]. El 32% de las pacientes en el grupo *olaparib* había muerto, frente al 50% en el grupo placebo. La diferencia en la mortalidad entre los grupos fue aparente después de una mediana de seguimiento de cinco años. La mediana de la supervivencia en el grupo *olaparib* no se pudo calcular porque la tasa de la mortalidad estaba muy por debajo del 50% en el momento de hacer el análisis, pero fue de 75 meses en el grupo placebo. La diferencia entre los grupos no es estadísticamente significativa según el nivel de significancia que se estableció para este análisis ($p = 0,0004$) [3].

En combinación con bevacizumab: un control que se debe evitar. El ensayo clínico Paola-1, que comparó al *olaparib* + *bevacizumab* con un placebo + *bevacizumab*, incluyó a 806 pacientes. El 30% tenía una mutación en el gen BRCA1/2, una

característica que se tomó en cuenta antes de la aleatorización (un factor de estratificación). La “inestabilidad genómica” se detectó en aproximadamente la mitad de las pacientes del ensayo clínico. El *bevacizumab* fue una elección cuestionable como control para la etapa de mantenimiento, dado que su eficacia no se ha demostrado [2,4].

En el análisis final, planeado en el protocolo y ejecutado cuando se había dado seguimiento a la mitad de las pacientes durante al menos cinco años, se observó una tasa de mortalidad de aproximadamente un 56% y una mediana de la supervivencia de aproximadamente 54 meses en ambos grupos. El artículo que informó estos datos incluye los resultados de los subgrupos de pacientes, pero, como no se detectó una diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia durante el análisis de la población total del ensayo clínico, carecen de valor como evidencia. Además, en el protocolo no se indicó ningún valor límite de *p* para la significancia estadística en los análisis de subgrupo, ya que fueron meramente “*exploratorios*”. En las pacientes con una mutación BRCA1/2, la mediana de la supervivencia fue de 75 meses en el grupo *olaparib* + *bevacizumab*, frente a 67 meses en el grupo control. Los resultados de las pacientes con “inestabilidad genómica” —un factor que no se tomó en cuenta antes de la aleatorización— también carecen de valor como evidencia [4].

No hay nuevas señales de seguridad. Los efectos adversos del *olaparib* incluyen los mismos de todos los citotóxicos [1,3,6]. En el ensayo clínico que lo evaluó como monoterapia, el 21% de las pacientes en el grupo *olaparib* experimentó al menos un evento adverso grave, frente al 14% en el grupo placebo. El más frecuente fue la anemia grave: se observó en el 7% de las pacientes en el grupo *olaparib* frente a ninguno en el grupo placebo. Se notificó leucemia mieloide o síndrome mielodisplásico en el 1,5% frente al 0,8% de las pacientes, respectivamente. No se informaron efectos adversos que previamente fueran desconocidos [3].

En el ensayo clínico del *olaparib* + *bevacizumab*, 9 pacientes (1,7%) en el grupo *olaparib* + *bevacizumab* presentaron leucemia mieloide aguda o síndrome mielodisplásico, frente a 6 pacientes (2,2%) en el grupo control. El 4,1% frente al 3% de las pacientes padeció otro cáncer. Se notificaron trastornos pulmonares inflamatorios en 7 pacientes (1,3%) en el grupo *olaparib* + *bevacizumab*, frente a 2 pacientes (0,7%) en el grupo control [4].

El *olaparib* es metabolizado por las isoenzimas CYP3A4 y CYP3A5 del citocromo P450. También es un inhibidor e inductor de algunas isoenzimas, e inhibe varios transportadores. Por lo tanto, es posible que ocurran muchas interacciones farmacológicas [6].

En la práctica, solo la monoterapia aporta un beneficio clínico. La evaluación del *olaparib* en monoterapia en pacientes en remisión tras la quimioterapia de primera línea basada en platino mostró una mortalidad inferior a la del grupo placebo. Aunque este resultado no es estadísticamente significativo, coincide con otros datos que indican que la supervivencia es más larga con el *olaparib* como tratamiento de mantenimiento para el cáncer de ovario: en un ensayo clínico la mediana de la supervivencia aumentó en alrededor de un año después de dos o

más líneas de tratamiento [2]; y en los resultados del ensayo clínico Paola-1 obtenidos en el subgrupo de pacientes con una mutación BRCA1/2. Es improbable que la coherencia de estos resultados se deba únicamente a la casualidad: sugieren que este aumento de la supervivencia se debe atribuir al uso de *olaparib*. A mediados de 2023, parece razonable ofrecer este medicamento a las pacientes que parecen capaces de tolerar los efectos adversos, que en ocasiones son graves, y a los que se expondrán durante todo el tratamiento.

Revisión de la literatura hasta el 28 de julio de 2023

En respuesta a nuestra solicitud de información, AstraZeneca nos envió varios documentos publicados.

1. Prescrire Editorial Staff “Olaparib tablets - Lynparza^o as maintenance therapy for ovarian cancer after first-line chemotherapy” *Prescrire Int* 2020; **29** (219): 232-233.
2. Prescrire Editorial Staff “Olaparib (Lynparza^o) in combination with bevacizumab and ovarian cancer” *Prescrire Int* 2022; **31** (234): 33-35.
3. DiSilvestro P et al. “Overall survival with maintenance olaparib at a 7-year follow-up in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer and a BRCA mutation: The SOLO1/GOG 3004 trial” *J Clin Oncol* 2023; **41** (3): 609-617 + proto col: 179 pages.
4. Ray-Coquard I et al. “Olaparib plus bevacizumab first-line maintenance in ovarian cancer: final overall survival results from the PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial” *Ann Oncol* 2023; **34** (8): 681-692 + appendix: 19 pages.
5. HAS - Commission de la Transparence “Avis-Lynparza” 11 December 2019: 30 pages.
6. Prescrire Rédaction “Inhibiteurs des enzymes PARP: olaparib, etc.” *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2023.

Opinión de los editores de Prescrire (EDITORS' OPINION)
Prescrire International, 2024; 33 (256): 38

Datos nuevos

En ocasiones, los datos que respaldan el permiso de comercialización de un medicamento son preliminares, escasos o están incompletos. En algunos casos, los únicos datos disponibles son los resultados de un ensayo clínico no comparativo, o los resultados preliminares de un único ensayo clínico comparativo cuyos resultados “finales” se esperan en el futuro. Por lo tanto, el balance riesgo-beneficio de un medicamento se debe reevaluar periódicamente.

Al reevaluar el *olaparib*, tomamos en cuenta datos nuevos a largo plazo para reevaluar su balance riesgo-beneficio en monoterapia como tratamiento de “mantenimiento” para algunos cánceres de ovario en remisión después del tratamiento de primera línea. Los resultados disponibles a mediados de 2023, tras un seguimiento de siete años, muestran un aumento de la supervivencia con el *olaparib*: esto no se conocía la primera vez que se le otorgó el permiso de comercialización en base a los datos del seguimiento de tres años. Como resultado, ahora se puede considerar que su balance riesgo-beneficio para tratar este problema es favorable.

Otro ejemplo de esto son los inhibidores de la Janus quinasa que se usan para tratar algunas enfermedades inflamatorias crónicas. Desde que se empezaron a comercializar, se ha observado una incidencia mayor de muerte y de efectos adversos graves que con los inhibidores del FNT (factor de necrosis tumoral) alfa: ahora,

su balance riesgo-beneficio está más cerca de ser desfavorable (*Prescrire Int* n° 248).

El balance riesgo-beneficio de un medicamento puede cambiar con el tiempo. Tras un seguimiento más largo, la nueva evidencia

puede inclinar la balanza hacia uno u otro lado. Por eso es importante hacer una búsqueda activa de nuevos datos, tanto sobre la eficacia como sobre los efectos adversos. Esto es lo que hace *Prescrire* para ayudar a mejorar la atención al paciente.

Osimertinib (Tagrisso) como tratamiento complementario para algunos cánceres pulmonares (*Osimertinib (TAGRISSO) as adjuvant treatment in certain lung cancers*)

Prescrire International 2024; 33 (257): 66

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2024; 27 (2)

Tags: cáncer de pulmón, inhibidor de las tirosinas cinasas, inhibidor del receptor del factor de crecimiento epidérmico EGFR

En 2022: Se reserva la valoración

En 2023: Ofrece una ventaja

En un ensayo clínico en pacientes que se habían sometido a una cirugía por un cáncer pulmonar no microcítico con algunas mutaciones EGFR, la proporción de pacientes que seguían con vida a los cinco años se estimó en el 88% después de recibir un tratamiento complementario con *osimertinib*, frente al 78% con un placebo. Las modificaciones que se hicieron al protocolo reducen la calidad de la evidencia que aportan estos resultados. El *osimertinib* acarrea un riesgo de efectos adversos que, en ocasiones, son graves, incluyendo insuficiencia cardíaca, enfermedad pulmonar intersticial y anemia aplásica.

TAGRISSO - *osimertinib* en comprimidos

AstraZeneca

■ **Antineoplásico; inhibidor de las tirosinas cinasas, incluyendo la del receptor del factor de crecimiento epidérmico EGFR (*Epidermal growth factor receptor*)**

■ **Indicación:** “tratamiento complementario tras una resección completa del tumor en pacientes adultos con cáncer pulmonar no microcítico en estadio IB-IIIa cuyos tumores presentan mutaciones de delección del exón 19 o sustitución del exón 21 (L858R) del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR)”. [procedimiento centralizado UE]

■ **Dosis:** en general, 80 mg una vez por día hasta que haya una recaída o que se presenten efectos adversos inaceptables. No se ha estudiado lo que sucede si la duración del tratamiento es superior a tres años.

Para los pacientes que se han sometido a una cirugía para un cáncer pulmonar no microcítico, cuando el tumor está localizado y mide entre 3 cm y 5 cm (estadio IB) o cuando hay invasión local o afectación de los ganglios linfáticos (estadio II o III), la quimioterapia tras la cirugía (tratamiento complementario) con *cisplatino* combinado con alcaloides de la vinca aumenta la proporción de pacientes con vida a los cinco años en aproximadamente un 4% en comparación con quienes no reciben quimioterapia. Las recaídas son frecuentes [1].

El *osimertinib* es un inhibidor de las tirosinas cinasas, incluyendo a las del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) [1]. En la UE, fue autorizado en 2021 como tratamiento complementario para pacientes que se hubieran sometido a una cirugía para un cáncer pulmonar no microcítico en estadio IB o IIIa, cuando las células tumorales portan algunas mutaciones EGFR. Este permiso se basó principalmente en un ensayo clínico

aleatorizado, de doble ciego y controlado con placebo en 682 pacientes (ensayo clínico Adaura). Después de una mediana de seguimiento de 25 meses, un análisis preliminar que no estaba planeado en el protocolo mostró una reducción de la incidencia del criterio de valoración compuesto de recaída del cáncer o muerte (lo que ocurriera primero) en el grupo *osimertinib*: 11% frente al 46% en el grupo placebo ($p < 0,0001$). La reducción en la mortalidad no fue estadísticamente significativa (2,7% frente al 5,8%) [1].

A mediados de 2023, se publicó otro análisis de la supervivencia, después de un seguimiento más largo. Se añadió al protocolo después del análisis preliminar, lo que reduce la calidad de la evidencia que aportan estos resultados [2].

Este nuevo análisis se realizó después de una mediana de seguimiento de cinco años. La proporción de pacientes con vida a los cinco años se estimó en el 88% en el grupo *osimertinib* frente al 78% en el grupo placebo (diferencias estadísticamente significativas). La eficacia del *osimertinib* para alargar la supervivencia pareció ser mayor en los pacientes con cáncer en estadio IIIa (el estadio más avanzado en este ensayo clínico) y en aquellos cuyas células tumorales expresaban una delección del exón 19 del gen EGFR. Estos subgrupos de pacientes se establecieron antes de la aleatorización (mediante estratificación) [2].

Se notificó un evento adverso grave en el 20% de los pacientes en el grupo *osimertinib*, frente al 14% en el grupo placebo. El 13% de los pacientes en el grupo *osimertinib* interrumpió el tratamiento debido a un evento adverso, frente al 3% en el grupo placebo [2].

Como se podía esperar, los eventos adversos, que se notificaron con más frecuencia en el grupo *osimertinib* que en el grupo placebo, fueron principalmente los siguientes: trastornos gastrointestinales, incluyendo diarrea (47% frente al 20%, respectivamente); inflamación alrededor de la uña (paroniquia) (27% frente al 1%); trastornos cutáneos como sequedad de la piel (25% frente al 7%) y acné (12% frente al 5%); mucositis oral (18% frente al 4%); insuficiencia cardíaca (6% frente al 3%); prolongación del intervalo QT (9% frente al 2%); y enfermedad pulmonar intersticial (3% frente al 0%). Los demás efectos adversos conocidos del *osimertinib* incluyen, en particular, queratitis, perforación gastrointestinal, y síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica [2-4].

También se ha notificado anemia aplásica mortal atribuida al *osimertinib*. Este efecto adverso se ha añadido al resumen

europeo de las características del producto (RCP) de Tagrisso [3,5].

Revisión de la literatura hasta el 4 de septiembre de 2023

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

1. Prescrire Editorial Staff “Osimertinib (Tagrisso) as adjuvant treatment of certain lung cancers” *Prescrire Int* 2023; **32** (245): 45.

2. Tsuboi M et al. “Overall survival with osimertinib in resected EGFR-mutated NSCLC” *N Engl J Med* 2023; **389** (2): 137-147 + protocol: 399 pages + supplementary appendix: 39 pages.
3. European Commission “SmPC-Tagrisso” 26 July 2023.
4. Prescrire Rédaction “Inhibiteurs de tyrosine kinases liées à l’EGFR: géfitinib, etc.” *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2023.
5. EMA - CHMP “Scientific conclusions and grounds for the variation to the terms of the marketing authorisation(s) for osimertinib. EMEA/H/C/PSUSA/00010472/202111” 21 July 2022: 2 pages.

Pembrolizumab (Keytruda) como tratamiento de segunda o siguientes líneas para varios tipos de cáncer con defectos de la reparación del ADN

(*Pembrolizumab (KEYTRUDA*) as second- or subsequent-line treatment for various cancers with DNA repair defects) *Prescrire International*, 2024; 33 (256): 44

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2024; 27 (2)

Tags: problemas reparación ADN, anticuerpo inmunoestimulante, receptor PD-1, cáncer colorrectal, errores de apareamiento, cáncer intestino delgado

Nada nuevo

El *pembrolizumab* (Keytruda – MSD) es un anticuerpo inmunoestimulante que se dirige contra el receptor PD-1. Entre otras indicaciones, está autorizado como tratamiento de primera línea para el cáncer colorrectal metastásico cuando las células tumorales tienen un defecto genético denominado inestabilidad de microsátélites alta (MSI-H) o deficiencias en la reparación de errores de apareamiento (dMMR) del ADN. Ahora también se lo autorizó como tratamiento de segunda o siguientes líneas para tratar a algunos pacientes con cáncer colorrectal, de estómago, del intestino delgado, biliar o endometrial avanzado o inoperable con este tipo de defectos genéticos [1,2].

Para estos problemas, el *pembrolizumab* se evaluó principalmente en dos ensayos clínicos no comparativos, uno con 124 pacientes con cáncer colorrectal y otro que incluyó a un grupo de 183 pacientes con cáncer endometrial, de estómago, del intestino delgado o biliar [1,2]. Después de una mediana de

seguimiento de 14 a 53 meses, dependiendo del tipo de cáncer, la tasa de supervivencia a los dos años fue del 50% al 67% [1]. Como no hubo una comparación con grupos control, estos ensayos clínicos no pueden demostrar si el *pembrolizumab* representa un avance terapéutico para estos tipos de cáncer.

Estos ensayos clínicos no revelaron efectos adversos desconocidos del *pembrolizumab*, que, principalmente, provoca trastornos autoinmunes que afectan varios órganos [1,3]. Alrededor de un 7% de los pacientes en los dos ensayos clínicos mencionados arriba experimentaron al menos un efecto adverso grave del *pembrolizumab* [1]. Además, se añadió el hipoparatiroidismo a la lista de efectos adversos del resumen europeo de las características del producto (RCP) [4].

Revisión de la literatura hasta el 28 de julio de 2023

1. EMA - CHMP “Public assessment report for Keytruda. EMEA/H/C/003820/II/0109” 24 March 2022: 127 pages. 2- HAS - Commission de la Transparence “Avis-Keytruda” 4 January 2023: 32 pages.
2. “Anti-PCD-1 et anti-PCD-L1: nivolumab, etc.” *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2023.
3. EMA “Procedural steps taken and scientific information after authorisation for Keytruda” 28 April 2023: 50 pages.

Sufentanilo sublingual (Dzuevo) para el dolor agudo (*Sublingual sufentanil (DZUVEO*) for acute pain)

Prescrire International, 2024; 33 (256): 45-46

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2024; 27 (2)

Tags: opioide, opiáceo, tratamiento del dolor, analgésico potente

Nada nuevo

Una evaluación no ética —dado que el control era un placebo— que no intentó demostrar si el *sufentanilo* sublingual representa un avance terapéutico sobre la *morfina* inyectable. Esta forma de *sufentanilo* provee una flexibilidad menor que la analgesia controlada por el paciente en lo que concierne a los ajustes de las dosis y a los intervalos entre las dosis.

DZUVEO - *sufentanilo* en comprimidos sublinguales
• **30 microgramos** de *sufentanilo* por comprimido. Cada comprimido se suministra en un aplicador desechable Aguettant

■ Analgésico opioide

■ **Indicación:** “*dolor agudo de moderado a grave*” en adultos. [procedimiento centralizado UE]

■ **Dosis:** la dosis se ajusta según la intensidad del dolor, sin sobrepasar un comprimido por hora. La duración máxima del tratamiento es de 48 horas. Debe ser administrado únicamente por un profesional de la salud, según lo indica el resumen de las características del producto (RCP).

■ **Condiciones de conservación:** “*conservar en el empaque original para protegerlo de la luz y el oxígeno*”.

El medicamento de elección para tratar el dolor agudo moderado es el *paracetamol*. Otra alternativa son los antiinflamatorios no esteroides (AINE), como el *ibuprofeno* o el *naproxeno*, excepto en el caso de mujeres que están o pudieran quedar embarazadas.

Cuando la eficacia de estos tratamientos es débil o dura poco, o cuando el dolor es grave desde el inicio, el medicamento de referencia es la *morfina* (un opioide) por vía oral, en la dosis eficaz más baja [1,2].

Para la analgesia posoperatoria, la *morfina* por vía intravenosa — o, como alternativa, la *morfina* por vía subcutánea— provee un alivio rápido del dolor. Un profesional de la salud administra las dosis iniciales. Las dosis siguientes suelen ser autoadministradas, un método que se conoce como “analgesia controlada por el paciente” (ACP): el paciente activa dosis predeterminadas que se administran en forma de émbolos a través de una bomba. Un profesional de la salud preprograma la dosis de *morfina* por bolo y el intervalo mínimo entre dos bolos, y los ajusta a cada paciente. En estos casos, es raro que se desarrolle una dependencia a los opioides [3].

El *sufentanilo* también es un opioide. Los comprimidos sublinguales que contienen 15 microgramos de *sufentanilo* se autorizaron en la UE en 2015 para tratar el dolor posoperatorio agudo, a pesar de que no se había demostrado que representaran un avance terapéutico en comparación con la analgesia a base de *morfina* controlada por el paciente. Este producto se retiró del mercado francés en 2021 [2,3]. En la UE, se han autorizado otros comprimidos sublinguales que contienen 30 microgramos de *sufentanilo* para tratar a pacientes con dolor agudo de moderado a grave provocado por cualquier causa [4,5].

Su evaluación para tratar este problema no se basó en ensayos clínicos aleatorizados que lo compararan con la *morfina* ni con otras formas de *sufentanilo* , sino principalmente en dos ensayos clínicos aleatorizados, de doble ciego y controlados con placebo en los que se administró después de una cirugía, y un estudio no comparativo ejecutado en un servicio de urgencias [2,4]. La falta de un tratamiento activo en estos ensayos clínicos aleatorizados es inaceptable e impide determinar si este medicamento representa un avance terapéutico.

La indicación autorizada, avalada por la EMA, es muy amplia. La opinión publicada por la HAS (Autoridad de Salud de Francia) enfatizó que, “ *en muchas situaciones en las que hay dolor agudo de moderado a grave, la administración oral de un analgésico opioide débil o incluso un analgésico no opioide puede ser suficiente y, por tanto, más apropiado en la indicación para la que se autorizó este producto* ”. Como resultado, su uso en los hospitales franceses se limita al “ *dolor agudo que no se alivia con medicamentos que se consideran de menor eficacia en la escala de los analgésicos* ”. La indicación autorizada por la FDA de EE UU es más limitada que la europea: “ *dolor agudo lo suficientemente grave como para requerir un analgésico opioide y para el que los tratamientos alternativos no son adecuados* ” [2].

El perfil de efectos adversos de los opioides consiste principalmente en los siguientes: trastornos gastrointestinales frecuentes, sobre todo náuseas, vómitos y estreñimiento; trastornos neuropsiquiátricos frecuentes, incluyendo somnolencia, confusión y mareos; dependencia; y depresión respiratoria, que puede ser grave, sobre todo en caso de sobredosis. A diferencia de la *morfina* , el *sufentanilo* es metabolizado principalmente por la isoenzima CYP3A4 del citocromo P450, por lo que es necesario adoptar una estrategia

diferente para el manejo de las interacciones farmacológicas [1,3,6].

Los comprimidos de Dzuveo son muy pequeños, y cada uno se suministra dentro de un aplicador desechable [5]. Después de quitar el cierre de seguridad del pulsador, se ubica la punta del aplicador bajo la lengua del paciente, tras lo cual se libera el comprimido presionando el pulsador. El resumen europeo de las características del producto (RCP) recomienda que los pacientes no coman ni beban y que hablen lo menos posible durante los diez minutos posteriores a la administración del comprimido. El RCP indica que un profesional de la salud debe administrar los comprimidos para controlar los efectos adversos y prevenir las sobredosis y el abuso. Estas condiciones de administración proveen menos flexibilidad que la analgesia controlada por el paciente, en relación con la adaptación de las dosis y los intervalos entre las dosis según el dolor que experimenta el paciente [5].

Revisión de la literatura hasta el 1 de agosto de 2023

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

1. Prescrire Rédaction “Douleur nociceptive chez un adulte” Premiers Choix Prescrire, updated January 2022: 6 pages.
2. HAS - Commission de la Transparence “Avis-Dzuveo” 14 September 2022: 35 pages.
3. Prescrire Editorial Staff “Sufentanil sublingual tablets and postoperative analgesia. Not sufficiently flexible to meet patients’ needs” *Prescrire Int* 2017; **26** (182): 117-118.
4. EMA - CHMP “Public assessment report for Dzuveo. EMEA/H/C/004335/0000” 26 April 2018: 85 pages.
5. European Commission “SmPC-Dzuveo” 24 March 2023.
6. Prescrire Rédaction “Opioides: morphine, etc.” Interactions Médicamenteuses Prescrire 2023.

Opinión de los editores de Prescrire

Prescrire International , 2024; 33 (256): 45

¡Otro permiso de comercialización basado en una evaluación no ética!

El permiso de comercialización europeo para los comprimidos sublinguales con 30 microgramos de *sufentanilo* , que se comercializan bajo la marca Dzuveo, se basa en dos ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo que incluyeron a pacientes con dolor posoperatorio grave.

La falta de un control activo en estos ensayos clínicos aleatorizados es inaceptable, dado que los pacientes en el grupo control recibieron un placebo a pesar de que existen analgésicos eficaces (aun cuando los pacientes podían recibir *morfina* como tratamiento de rescate si no había alivio del dolor). Esta evaluación viola la ética de los ensayos clínicos, que estipula que los pacientes en el grupo control deben recibir los mejores tratamientos disponibles [1].

Este es un ejemplo más de un permiso de comercialización otorgado en base a un ensayo clínico éticamente inaceptable, al igual que sucedió con las inyecciones mensuales de *risperidona* para tratar la esquizofrenia [2]. Al actuar de esta manera, la EMA simplemente pone los intereses de la industria farmacéutica primero, en detrimento de la calidad del cuidado del paciente.

Además, esto anima a las farmacéuticas a seguir ejecutando este tipo de ensayos clínicos.

1. Prescrire Rédaction “Déclaration d’Helsinki de l’Association médicale le mondiale” *Rev Prescrire* 2008; **28** (298): 570-573.
2. Prescrire Editorial Staff “Risperidone as monthly injections (Okedi°)” *Prescrire Int* 2023; **32** (252): 242.

Teclistamab (Tecvayli) para tratar el mieloma múltiple después de varias líneas de tratamiento

(*Teclistamab (TECVAYLI°) in multiple myeloma after several lines of treatment*)

Prescrire International, 2024; 33 (256): 42

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2024; 27 (2)

Tags: anticuerpos anti-CD3, anticuerpos anti-BCMA, CAR-T, tratamiento del mieloma múltiple

Otro medicamento dirigido contra la proteína BCMA que se evaluó en un ensayo clínico no comparativo, con efectos adversos que, a menudo, son graves y, a veces, mortales.

TECVAYLI - *teclistamab* en solución para inyección subcutánea • **30 mg/3 ml** (10 mg/ml) o **153 mg/1,7 ml** (90 mg/ml) de *teclistamab* por vial

Janssen-Cilag

■ **Inmunoterapia; anticuerpos anti-CD3 y anti-BCMA**

■ **Indicación:** “pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída y refractario que hayan recibido al menos tres tratamientos previos, incluyendo un inmunomodulador, un inhibidor de la proteasoma y un anticuerpo anti-CD38, que hayan sufrido una progresión de la enfermedad después del último tratamiento” en monoterapia. [procedimiento centralizado UE; permiso condicional]

■ **Dosis:** 1.^a inyección de 0,06 mg/kg; 2.^a inyección de 0,3 mg/kg de 2 a 7 días después; 3.^a inyección de 1,5 mg/kg de 2 a 7 días después, y, posteriormente, 1,5 mg/kg una vez por semana. La dosis de 30 mg/3 ml se usa para preparar las primeras dos dosis, y la dosis de 153 mg/1,7 ml se usa para las dosis posteriores. El volumen máximo por inyección es de 2 ml. Las dosis que requieren una administración de más de 2 ml se deben dividir en volúmenes iguales e inyectar en lugares diferentes.

■ **Condiciones de conservación:** entre 2°C y 8°C. Una vez extraída la solución con la jeringa, se puede almacenar hasta 20 horas entre 2°C y 30°C.

No existe un tratamiento consensuado para los pacientes con mieloma múltiple que presentan progresión de la enfermedad, a pesar de haber recibido varias líneas de tratamiento [1]. Para este problema, hay dos opciones que posiblemente alarguen la supervivencia de los pacientes en una condición suficientemente buena como para tolerar sus efectos adversos: el tratamiento con células CAR T que se dirige contra el antígeno de maduración de células B (BCMA) o el *belantamab mafodotina*, un citotóxico combinado con un anticuerpo anti-BCMA [1-3].

El *teclistamab* es un anticuerpo que se dirige simultáneamente contra la proteína CD3, que está presente en la superficie de las células T, y el BCMA, presente en la superficie de las células B malignas [2]. Se afirma que, al acercar las células T a las células malignas, el *teclistamab* provoca la destrucción de las células del mieloma. El *teclistamab* ha sido autorizado en la UE para tratar a adultos con mieloma múltiple en progresión después de al menos tres líneas de tratamiento [2].

Para este problema, se lo evaluó principalmente en un ensayo clínico no comparativo con 165 pacientes, con un promedio de edad de 64 años [2,3]. Casi todos podían realizar sus actividades diarias normales, exceptuando las más extenuantes. Pocos pacientes padecieron complicaciones graves asociadas al mieloma. En otras palabras, la condición de los pacientes en general era tan buena como para tolerar tratamientos con efectos adversos graves. Ninguno había recibido un tratamiento dirigido contra la BCMA previamente [2,3]. Tras haber dado seguimiento a la mitad de los pacientes durante al menos 14 meses, la mediana de la supervivencia se estimó en 18 meses [2,3]. Dado que este ensayo clínico no incluyó un grupo control, no pudo mostrar si el *teclistamab* alarga la supervivencia [3].

Los principales efectos adversos del *teclistamab* que se notificaron en este ensayo clínico fueron los siguientes: síndrome de liberación de citosinas (en el 72% de los pacientes); trastornos hematológicos, incluyendo neutropenia (71%), anemia (55%), trombocitopenia (40%) y linfopenia (35%); e infecciones [3]. Los otros efectos adversos incluyeron trastornos neurológicos, incluyendo neuropatía periférica (16%) y encefalopatía (10%); aumento de las enzimas hepáticas (10%); y diferentes trastornos autoinmunes. Casi un 30% de los pacientes experimentaron al menos un efecto adverso grave, de los cuales 5 murieron a causa de insuficiencia hepática, leucoencefalopatía multifocal progresiva (una infección viral oportunista) u otra infección [2,3]. El *teclistamab* se administra en inyecciones subcutáneas. Las primeras tres dosis se administran durante un período de 5 a 15 días. Se recomienda que los pacientes “permanezcan cerca de un centro de salud” y que se los controle diariamente durante dos días después de cada dosis debido al riesgo de efectos adversos. Posteriormente, los pacientes reciben una inyección por semana [4].

Revisión de la literatura hasta el 11 de julio de 2023

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

1. Prescrire Editorial Staff “Ciltacabtagene autoleucel (Carvykti°) in multiple myeloma after failure of several treatments” *Prescrire Int* 2023; **32** (253): 259.
2. HAS - Commission de la Transparence “Avis-Tecvayli” 9 March 2023: 18 pages.
3. EMA - CHMP “Public assessment report for Tecvayli. EMEA/H/C/005865/0000” 21 July 2022: 144 pages.
4. European Commission “SmPC-Tecvayli” 23 August 2022.

Tildrakizumab (Ilumetri) para tratar la psoriasis en placas: 200 mg en una jeringa precargada y 100 mg en una pluma precargada (*Tildrakizumab (ILUMETRI®) in plaque psoriasis: 200 mg in a pre-filled syringe and 100 mg in a pre-filled pen*)*Prescrire International* 2024; 33 (257): 64Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2024; 27 (2)**Tags:** inhibidor de la interleucina-23, inmunosupresor, tratamiento de la psoriasis, psoriasis**Nada nuevo**

El beneficio de una dosis de 200 mg de *tildrakizumab* es incierto, ya que no se ha demostrado que esta dosis sea más eficaz que una dosis inyectable de 100 mg, ni siquiera en pacientes que pesan 90 kg o más. Para la dosis de 100 mg, la nueva presentación en plumas precargadas podría ser más práctica para algunos pacientes que las jeringas precargadas.

ILUMETRI - *tildrakizumab* en solución para inyecciones subcutáneas

- **100 mg** o **200 mg** de *tildrakizumab* por jeringa precargada
- **100 mg** de *tildrakizumab* por pluma precargada

Almirall

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

■ **Indicación:** “adultos con psoriasis en placas moderada a severa que sean candidatos para recibir terapia sistémica”. [procedimiento centralizado UE]

■ **Dosis:** 100 mg mediante inyección subcutánea en las semanas 0 y 4, y después cada 12 semanas. “En pacientes con alta carga de enfermedad [es decir, enfermedad muy activa] o en pacientes con un peso corporal superior a 90 kg, una dosis de 200 mg podría ser más eficaz”.

Cuando se considera un tratamiento sistémico para pacientes con psoriasis en placas moderada a severa, los medicamentos de primera elección son la *acitretina* (un retinoide) o el *metrotexato* (un inmunosupresor). Si estos medicamentos no son suficientemente eficaces, otra opción es un inmunosupresor de la clase de los inhibidores del FNT alfa, como el *etanercept* [1,2].

Los anticuerpos anti-interleucina, particularmente aquellos dirigidos contra la interleucina-23, como el *tildrakizumab* y *guselkumab*, son inmunosupresores con una eficacia ligeramente superior a la de los inhibidores del FNT alfa, pero con un menor historial de uso. Su perfil de efectos adversos es similar al de los inhibidores del FNT alfa: consiste principalmente en infecciones, reacciones alérgicas, reacciones en el lugar de la inyección,

trastornos cardiovasculares (incluyendo insuficiencia cardíaca) y posiblemente cáncer [2].

En la Unión Europea, la solución inyectable subcutánea de *tildrakizumab* fue autorizada inicialmente en jeringas precargadas que contenían 100 mg de *tildrakizumab* [2]. En 2023, se empezó a comercializar en jeringas precargadas que contenían 200 mg de *tildrakizumab* [3]. El resumen europeo de las características del producto (RCP) de Ilumetri afirma que “en pacientes con alta carga de enfermedad [es decir, enfermedad muy activa] o en pacientes con un peso corporal superior a 90 kg, una dosis de 200 mg podría ser más eficaz” [3]. Según el informe de evaluación de la EMA que se hizo público, esta hipótesis se basa principalmente en datos farmacocinéticos [4]. Esta dosis no se menciona en la información para la prescripción disponible en EE UU [5]. Los expertos de la FDA de EE UU consideraron que la inyección de una dosis de 200 mg no había demostrado aportar ningún beneficio clínico adicional con respecto a la dosis de 100 mg, ni siquiera en pacientes que pesaban más de 90 kg [6]. En resumen, el beneficio de esta dosis es incierto.

Además, las plumas precargadas que contienen 100 mg de *tildrakizumab* también se han autorizado en la Unión Europea [3]. A algunos pacientes les pueden resultar un poco más fáciles de usar que las jeringas.

Búsqueda bibliográfica hasta el 1 de septiembre de 2023

En respuesta a nuestra solicitud de información, Almirall no nos proporcionó ningún documento ni información sobre su producto.

1. Prescrire Editorial Staff “Bimekizumab (Bimzelx®) in plaque psoriasis” *Prescrire Int* 2023; **32** (245): 45.
2. Prescrire Rédaction “Tildrakizumab (Ilumetri®) et psoriasis en plaques” *Rev Prescrire* 2021; **41** (453): 492-493.
3. EMA “SmPC-Ilumetri” 9 August 2023.
4. EMA - CHMP “Public assessment report for Ilumetri. EMEA/H/C/004514/0000” 26 July 2018: 126 pages.
5. FDA “Full prescribing information-Ilumetri” December 2022.
6. FDA - CDER “Application number: 761067Orig1s000. Multi-discipline review” 25 April 2018: 266 pages.

Trastuzumab deruxtecán (Enhertu) para los cánceres gástricos HER-2 positivos tras el fracaso de la quimioterapia combinada con trastuzumab*(Trastuzumab deruxtecán (enhertu®) in HER2-positive gastric cancers after failure of chemotherapy combined with trastuzumab)**Prescrire International* 2024; 33 (257): 67-68Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2024; 27 (2)**Tags:** anticuerpo anti-HER 2, tratamiento de cáncer de estómago, trastuzumab, paclitaxel.**Puede ser de ayuda**

Un ensayo clínico que lo comparó con un citotóxico en pacientes que ya habían recibido dos o más líneas de quimioterapia (incluyendo al menos una combinada con *trastuzumab*) mostró

un aumento de 3,5 meses en la mediana de la supervivencia en el grupo *trastuzumab deruxtecán*. A finales de 2025, se espera conocer los resultados de un ensayo clínico que lo compara con un citotóxico tras el fracaso de una única línea de tratamiento combinado con *trastuzumab*. El *trastuzumab deruxtecán* expone a los pacientes a los efectos adversos graves de un inhibidor HER2, así como a los de un citotóxico similar al *irinotecán*.

ENHERTU - *trastuzumab deruxtecán* en polvo para concentrado para solución para infusión intravenosa

• **100 mg** de *trastuzumab deruxtecán* por vial

Daiichi Sankyo

■ **Antineoplásico; anticuerpo anti-HER2 conjugado con un citotóxico**

■ **Nueva indicación:** “en monoterapia (...) para tratar a pacientes adultos con adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica HER-2 positivo que hayan recibido tratamiento previo a base de *trastuzumab*”. [procedimiento centralizado – permiso condicional]

■ **Nueva dosis:** 6,4 mg/kg una vez cada tres semanas hasta que progrese la enfermedad o que ocurran efectos adversos inaceptables.

En aproximadamente un 20% de los pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica, las células tumorales sobreexpresan la proteína HER2. En estos pacientes, cuando el cáncer progresa durante o después de la quimioterapia citotóxica combinada con *trastuzumab* (un anticuerpo anti-HER2), no existe un tratamiento consensuado. Se usan diferentes tipos de quimioterapia, sobre todo las que se basan en *irinotecán* o *paclitaxel*, que extienden la mediana de la supervivencia en aproximadamente dos o tres meses en comparación con el cuidado paliativo solo [1-3]. En ensayos clínicos comparativos, el *ramucirumab* (un anticuerpo anti-VEGF), solo o en combinación con *paclitaxel*, alargó la supervivencia en uno o dos meses en comparación con un placebo o con la combinación de un placebo + *paclitaxel* [3]. El cuidado paliativo sin quimioterapia es otra opción [1].

El *trastuzumab deruxtecán* está compuesto por *trastuzumab* conjugado con un citotóxico similar al *irinotecán* [4]. Ya estaba autorizado en la UE para tratar algunos tipos de cáncer de mama, y, recientemente, se lo autorizó para tratar a pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica que sobreexpresan la proteína HER2 y que haya progresado tras al menos una línea de quimioterapia combinada con *trastuzumab* [2].

Alargó la mediana de la supervivencia en aproximadamente 3,5 meses en un ensayo clínico, después de dos o más líneas de tratamiento. El permiso de comercialización del *trastuzumab deruxtecán* para tratar este problema se basa en dos ensayos clínicos: uno comparativo y uno no comparativo [2].

El ensayo clínico comparativo aleatorizado sin enmascaramiento evaluó al *trastuzumab deruxtecán* en monoterapia con el *irinotecán* (el 88% de los pacientes en el grupo control) o *paclitaxel*. Incluyó a 188 pacientes asiáticos que ya habían recibido al menos dos líneas de quimioterapia, y por lo menos una había sido combinada con *trastuzumab*. Casi la mitad de los pacientes ya habían recibido más de dos líneas de quimioterapia. Casi todos tenían cáncer metastásico [2,5].

En un análisis realizado después de la muerte de 133 pacientes, la mediana de la supervivencia se estimó en 12,5 meses en el grupo *trastuzumab deruxtecán*, frente a 8,9 meses en el grupo control (una diferencia estadísticamente significativa) [2].

La evaluación del *trastuzumab deruxtecán* no incluye ensayos clínicos comparativos en pacientes que hubieran recibido una

única línea de quimioterapia combinada con *trastuzumab*. El Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMA enfatizó que no existe certeza de que los resultados del ensayo clínico en pacientes asiáticos se puedan extrapolar totalmente a los pacientes que viven en Europa. Esto se debe a los siguientes factores: en los pacientes que viven en Asia, el cáncer se suele diagnosticar en una etapa temprana, por lo que habrán recibido más líneas de quimioterapia cuando el tumor esté en una etapa avanzada; en Asia, la prevalencia relativa del cáncer en la unión gastroesofágica en comparación con el cáncer gástrico es menor; y los protocolos de quimioterapia son en parte diferentes entre los dos continentes. Para obtener un permiso de comercialización pleno para esta indicación, la empresa deberá enviar a la EMA los resultados de un ensayo clínico que compare al *trastuzumab deruxtecán* con el *ramucirumab* + *paclitaxel* en pacientes con cáncer gástrico tras el fracaso de una única línea de quimioterapia combinada con *trastuzumab*. Se espera conocer estos resultados a finales de 2025 [2].

El ensayo clínico no comparativo incluyó a 79 pacientes que residían en Europa o EE UU y que habían recibido una única línea de quimioterapia combinada con *trastuzumab*. Dado que no hubo un grupo control, este ensayo clínico no se diseñó para mostrar que el *trastuzumab deruxtecán* represente un avance terapéutico [2].

Aumento de la incidencia de efectos adversos graves y de la interrupción del tratamiento. El *trastuzumab deruxtecán* expone a los pacientes tanto a los efectos adversos del *trastuzumab* (que incluyen insuficiencia cardíaca y enfermedad pulmonar intersticial) como a los del *deruxtecán* (que incluyen diarrea grave, trastornos hematológicos, mucositis, trombosis y alopecia) [4].

Los ensayos clínicos en pacientes con cáncer gástrico no revelaron efectos adversos del *trastuzumab deruxtecán* que hubieran sido desconocidos [2]. En el ensayo clínico comparativo sin enmascaramiento, se notificó un efecto adverso grave en el 24% de los pacientes en el grupo *trastuzumab deruxtecán* frente al 8% en el grupo control de *irinotecán* o *paclitaxel*. La frecuencia de la interrupción permanente del tratamiento debido a un evento adverso fue del 18% frente al 6%, respectivamente [2]. En el ensayo clínico no comparativo, un paciente murió por enfermedad pulmonar intersticial atribuida al *trastuzumab deruxtecán* [2].

Revisión de la literatura hasta el 1 de septiembre de 2023

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

1. Prescrire Rédaction “Trifluridine + tipiracil (Lonsurf®) et cancer gastrique inopérable” *Rev Prescrire* 2020; **40** (445): 819-820.
2. EMA - CHMP “Public assessment report for Enhertu. EMEA/H/C/005124/II/0012” 10 November 2022: 188 pages.
3. Prescrire Editorial Staff “Ramucirumab. Gastric cancer: very little efficacy” *Prescrire Int* 2016; **25** (171): 126.
4. Prescrire Rédaction “Trastuzumab déruxtecán” *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2023.
5. Shitara K et al. “Trastuzumab deruxtecán in previously treated HER2-positive gastric cancer” *N Engl J Med* 2020; **382** (25): 2419-2430.

Vacuna neumocócica 20-valente (Apexxnar) para adultos (*20-valent pneumococcal conjugate vaccine [apexxnar] in adults*)
Prescrire International, 2023; 33 (255):8

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2024; 27 (2)*

Tags: vacuna neumocócica conjugada, prevención de la neumonía, vacuna neumocócica 20-valente, vacuna neumocócica 13-valente

Nada nuevo

No se ha evaluado en estudios con criterios de valoración clínicos, y su perfil de efectos adversos es similar al de otras vacunas neumocócicas

APEXXNAR - polisacáridos purificados de *Streptococcus pneumoniae* conjugados con la proteína CRM197 en suspensión para inyección intramuscular

• Una dosis de 0,5 ml contiene: **2,2 microgramos** de polisacáridos del serotipo 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 8, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F y 33F
 + **4,4 microgramos** de polisacáridos del serotipo 6B
 Pfizer

■ Vacuna neumocócica conjugada

■ **Indicación:** “*inmunización activa para prevenir la enfermedad invasiva y la neumonía causadas por el *Streptococcus pneumoniae* en personas de 18 años y mayores*”. [procedimiento centralizado de la UE]

■ **Dosis:** Una única dosis, preferiblemente en el músculo deltoides. No se dispone de datos sobre el uso de una dosis de refuerzo de Apexxnar. Antes de la inyección, se debe agitar vigorosamente la jeringa para producir una suspensión homogénea.

■ **Conservación:** entre 2°C y 8°C, en posición horizontal para minimizar el tiempo de resuspensión. Se mantiene estable durante cuatro días entre 8°C y 25°C.

En Francia, se recomienda la inmunización con una vacuna antineumocócica 13-valente conjugada para los adultos con riesgo alto de padecer la enfermedad neumocócica invasiva, sobre todo los adultos que están inmunodeprimidos o tienen ciertas enfermedades crónicas [1]. Una vacuna 23-valente no conjugada, de menor inmunogenicidad, se recomienda únicamente como refuerzo, al menos dos meses después de administrar una vacuna conjugada [1]. Una vacuna conjugada 15-valente contiene los serotipos 22F y 33F, además de los que cubre la vacuna 13-valente. Genera una respuesta inmunitaria contra estos dos serotipos añadidos, al igual que la vacuna 23-valente no conjugada cuando se administra como refuerzo. La evaluación de esta vacuna 15-valente conjugada no incluyó ningún estudio con criterios de valoración clínicos, como la incidencia de la enfermedad invasiva [2]. Fue autorizada en la UE sin evidencia de que represente un avance terapéutico, aunque a mediados de 2023 aún no estaba comercializada en Francia.

En la UE, se ha autorizado una vacuna neumocócica 20-valente conjugada que contiene los serotipos 8, 10A, 11A, 12F, 15B, 22F y 33F, además de los que están presentes en la vacuna 13-valente conjugada [2,3]. Estos siete serotipos también están presentes en la vacuna 23-valente no conjugada. En Europa, se ha demostrado que estos serotipos (especialmente el serotipo 8) causan infecciones neumocócicas invasivas. También se los asocia con un aumento de la resistencia a los antibióticos (serotipos 11A y

15B), a los brotes (8 y 12F) y a un aumento del riesgo de infecciones graves (10A, 11A y 22F) [3].

La vacuna 20-valente conjugada se evaluó en seis estudios de inmunogenicidad en personas con suficiencia inmunitaria, pero no en estudios con criterios de valoración clínicos, como la incidencia de infecciones neumocócicas [3,4]. La correlación entre una respuesta inmunitaria demostrada *in vitro* y la eficacia contra las infecciones neumocócicas graves es incierta [2,3].

En el estudio que incluyó a más participantes —un ensayo clínico aleatorizado doble ciego que la comparó con la vacuna 13-valente conjugada e incluyó a 3902 adultos que nunca habían recibido una vacuna neumocócica (tres cuartos de los cuales tenían más de 60 años)— la respuesta inmune contra los 13 serotipos cubiertos por ambas vacunas pareció ser un poco más débil con la vacuna 20-valente un mes después de la vacunación [3].

Un mes después de la vacunación primaria —todavía con doble enmascaramiento—, los participantes mayores de 60 años y que habían recibido la vacuna 20-valente conjugada recibieron una inyección con un placebo, mientras que los que habían recibido la vacuna 13-valente conjugada recibieron la vacuna 23-valente no conjugada [3]. Para 6 de los 7 serotipos adicionales presentes en la vacuna 20-valente conjugada, la respuesta inmune fue al menos tan buena en el grupo que recibió la vacuna 20-valente conjugada + un placebo que en el que recibió la vacuna 13-valente conjugada + la vacuna 23-valente no conjugada como refuerzo. La respuesta inmune al serotipo 8 pareció ser más débil con la vacuna 20-valente conjugada [3].

Otro ensayo clínico aleatorizado doble ciego con 444 participantes que comparó la vacuna 20-valente conjugada (+ un placebo un mes después) con la vacuna 13-valente conjugada (+ la vacuna 23-valente no conjugada un mes después) mostró que la respuesta inmune había disminuido considerablemente un año después de la vacunación secuencial y en un grado similar en los dos grupos [3].

El perfil de efectos adversos de la vacuna 20-valente conjugada fue similar al descrito con la vacuna 13-valente, que consiste principalmente en reacciones en el lugar de la inyección, dolor muscular, cefalea y fatiga [3,4].

Revisión de la literatura hasta el 10 de julio de 2023

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

1. Haut Conseil de Santé Publique “Avis relatif aux recommandations vaccinales contre les infections à pneumocoque pour les adultes” 10 March 2017: 13 pages.
2. Prescrire Rédaction “Vaccin pneumococcique conjugué à 15 valences (Vax
3. neuvance^o) chez les adultes” *Rev Prescrire* 2022; **42** (470): 898-899.
4. EMA - CHMP “Public assessment report for Apexxnar. EMEA/H/C/005451/0000” 16 December 2021: 120 pages.
5. EMA “SmPC-Apexxnar” 1 December 2022.

Vacunas contra el virus respiratorio sincitial (VRS) para adultos mayores de 60 años y para proteger a los recién nacidos*(Respiratory Syncytial Virus (RSV) Vaccines for Adults Ages 60 and Older and to Protect Newborns)**Worst Pills, Best Pills. Enero, 2024*Traducido por Salud y Fármacos; publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2024; 27(2)*

Tags: virus respiratorio sincitial, VRS, RSV, enfermedad de vías respiratorias inferiores, vacunas, adultos de 60 o más años, factores de riesgo, recién nacidos, mujeres embarazadas, Arexvy, Abrysvo, estudios posteriores a la comercialización, eventos adversos graves, parto prematuro

La infección grave por virus respiratorio sincitial (VRS) es una causa importante de hospitalización entre los muy ancianos y los muy jóvenes. En 2019, los países industrializados registraron 470.000 hospitalizaciones asociadas al VSR y 33.000 muertes intrahospitalarias entre adultos de 60 años o más [1]. En EE UU, las estimaciones anuales de hospitalizaciones infantiles (<5 años de edad) son de 58.000 a 80.000 casos [2]. Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) reconocen que el VSR es la principal causa de hospitalización infantil.

En 2023, la FDA aprobó dos vacunas (Arexvy y Abrysvo) para prevenir la enfermedad de las vías respiratorias bajas por VRS en adultos de 60 años y mayores. Poco después de esas aprobaciones, los CDC recomendaron que las personas embarazadas y los adultos mayores consultaran con sus médicos acerca de vacunarse de una de estas dos vacunas en previsión de la temporada de resfriados y gripe.

Una de las vacunas (Abrysvo de Pfizer) también se aprobó para ser administrada durante las semanas 32 a 36 del embarazo y así proteger a los recién nacidos de infecciones graves de las vías respiratorias bajas por VRS, desde el nacimiento hasta los 6 meses de edad.

Antecedentes del VRS

El VRS es un virus que se transmite por el aire y que puede causar enfermedades de las vías respiratorias bajas y síntomas como tos, secreción nasal, dolor de cabeza, fiebre y, en los casos más graves, dificultad para respirar [3]. En la mayoría de los pacientes, el virus se manifiesta como un resfriado que dura menos de 5 días. El periodo de contagio suele abarcar desde dos días antes de la aparición de los síntomas hasta ocho días después de su inicio [4].

El desarrollo de la vacuna contra el VRS ha sido todo un reto. Recientemente, hubo un gran avance en la ingeniería de una vacuna que utiliza como ingrediente clave partes del virus antes a su fusión, en lugar de posteriores a la misma. La fusión se refiere a la capacidad del virus para adherirse a las células que infecta. La forma pre-fusión de la proteína de superficie es diferente de la forma post-fusión, y esa diferencia es importante para desarrollar un antígeno útil para fabricar una vacuna. Un antígeno es cualquier sustancia que hace que el sistema inmunitario produzca anticuerpos contra ella; los anticuerpos ayudan al organismo a combatir futuros ataques de organismos que contengan ese antígeno, en este caso el virus VRS.

Las dos vacunas, Arexvy y Abrysvo, contienen antígenos de prefusión [5-7]. Ambas vacunas se administran mediante inyección intramuscular y contienen el mismo antígeno; Abrysvo contiene además un segundo antígeno, por lo que es bivalente [8].

Eficacia y seguridad de las vacunas contra el VRS

En un ensayo aleatorizado para evaluar la eficacia de Arexvy para prevenir la enfermedad asociada al VRS en personas de 60 años o más participaron 12.467 sujetos que recibieron la vacuna y 12.499 que recibieron una vacuna placebo. Alrededor del 8% de los sujetos tenían 80 años o más. Por cada 1.000 personas observadas durante un promedio de un año tras la inmunización, se estimó que hubo 7 (0,7%) casos de enfermedad de vías respiratorias bajas asociada al VRS en el grupo de Arexvy, frente a 40 (4%) casos de este tipo en el grupo de placebo [9]. En este estudio, la enfermedad de las vías respiratorias bajas se definió como la presencia de al menos dos síntomas o signos (tos, expectoración, dificultad para respirar, sibilancias, aumento de la frecuencia respiratoria). Las reacciones adversas más frecuentes fueron dolor en el punto de inyección, fatiga, dolores musculares, cefalea y rigidez articular.

Los datos clínicos que sirvieron de apoyo para que la FDA aprobar Arexvy provienen de otros dos ensayos con 2.500 sujetos de 60 años o más. En uno de ellos, Arexvy se administró junto con una vacuna antigripal. En el ensayo de la vacuna combinada contra el VRS y la gripe, dos participantes desarrollaron encefalomiелitis diseminada, una rara inflamación que afecta al cerebro y la médula espinal, y uno de estos pacientes falleció. En el segundo ensayo, con la vacuna VRS sola, se observó un caso de síndrome de Guillain-Barré (un raro trastorno inmunitario que daña los nervios causando debilidad muscular y parálisis). Estos hallazgos llevaron a la FDA a exigir un estudio posterior a la comercialización de Arexvy que evaluara más a fondo el riesgo de tales eventos adversos graves.

La eficacia de Abrysvo en comparación con el placebo se evaluó en un ensayo aleatorizado de doble ciego en adultos de 60 años o más; 17.197 sujetos recibieron Abrysvo y 17.186 sujetos recibieron placebo. El 6% de los participantes tenía 80 años o más. El criterio primario de valoración fue la aparición de enfermedad de las vías respiratorias bajas asociada al VRS con al menos dos síntomas. En base a los datos evaluables pertenecientes a 16.300 sujetos de cada grupo, y una mediana de seguimiento de siete meses tras la vacunación, se estimó que la vacuna Abrysvo redujo de 33 a 11 el número de casos de enfermedad de las vías respiratorias bajas asociada al VRS. A diferencia del gran ensayo de Arexvy, una limitación del gran ensayo de Abrysvo es que excluyó a los individuos inmunodeprimidos.

En un segundo ensayo aleatorizado, doble ciego, se comparó Abrysvo con placebo en personas embarazadas; 3.495 personas embarazadas recibieron Abrysvo y 3.480 personas embarazadas recibieron placebo. Seis meses después del nacimiento, se produjo una enfermedad grave de las vías respiratorias bajas causada por el VRS en 19 lactantes expuestos in útero a Abrysvo y en 62 lactantes expuestos a placebo. La frecuencia de hospitalizaciones relacionadas con el VRS entre los recién nacidos también fue significativamente menor en el grupo Abrysvo.

En personas de 60 años o más, las reacciones adversas notificadas con más frecuencia fueron fatiga, dolor de cabeza, dolor en el lugar de la inyección y dolor muscular. En mujeres embarazadas, las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron dolor en el punto de inyección, dolor de cabeza, dolor muscular y náuseas.

También se evaluó la seguridad de Abrysvo en mujeres embarazadas. Desde la vacunación hasta 6 meses después del parto, la hipertensión arterial y la preeclampsia maternas fueron más frecuentes en el grupo que recibió Abrysvo que en el grupo placebo. Los partos prematuros también fueron más frecuentes en el grupo Abrysvo (n=202) que en el que recibió placebo (n=169), aunque sólo 83 y 80 bebés, respectivamente, requirieron una hospitalización prolongada por este motivo. Los datos disponibles se consideraron "insuficientes para establecer o excluir una relación causal entre el parto prematuro y Abrysvo". En consecuencia, la FDA ha exigido al fabricante que realice estudios posteriores a la comercialización sobre el posible riesgo de parto prematuro [10].

Hasta la fecha, los estudios sobre la administración conjunta de la vacuna contra el VRS y la gripe u otras (tétanos, difteria, tosferina) no han sido concluyentes. Hasta que se disponga de más datos, puede ser preferible recibir la vacuna VRS separada de otras vacunas [11].

Qué hacer

Si tiene 60 años o más o está embarazada, consulte con su médico para determinar si debe vacunarse contra el VRS. Los adultos mayores corren un riesgo especialmente alto de contraer el VRS grave si padecen enfermedades crónicas, como enfermedades pulmonares, cardíacas, renales, hepáticas, neurológicas, inmunodepresión o diabetes, o si residen en una residencia de ancianos [12]. Durante el embarazo, la vacunación contra el VRS se recomienda durante las semanas 32 a 36, pero no antes para mitigar las preocupaciones sobre los partos

Vacuna VRSpreF (Abrysvo) durante el embarazo para prevenir la infección por VRS en el recién nacido

(RSVpreF vaccine (abrysvo^o) during pregnancy to prevent RSV infection in the woman's child after birth)
Prescrire International 2024; 33 (258): 89-92

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2024; 27 (2)

Tags: vacuna contra el VRS, virus respiratorio sincitial, protección de lactantes, vacunas en embarazadas

Menos infecciones graves y hospitalizaciones, pero más partos prematuros y mucha incertidumbre

La vacuna RSVpreF se administra a mujeres embarazadas para que produzcan anticuerpos contra la proteína F del VRS y que estos anticuerpos maternos ingresen al torrente sanguíneo del feto a través de la placenta. En un ensayo clínico aleatorizado, de doble ciego y controlado con placebo en 7392 embarazadas, la vacuna RSVpreF redujo el riesgo de que el recién nacido sufriera un caso grave de enfermedad por VRS durante los primeros seis meses de vida. También redujo el riesgo de hospitalización, pero no se demostró que redujera la mortalidad. La vacuna RSVpreF expone a la madre a los efectos adversos asociados a todas las vacunas y aumenta la incidencia del parto prematuro. Su balance riesgo-beneficio parece favorable cuando se administra entre las

prematuros.

Referencias

1. Papi A, Ison MG, Langley JM, et al. Respiratory syncytial virus prefusion F protein vaccine in older adults. *N Engl J Med*. 2023;388(7):595-608.
2. U.S. Centers for Disease Control and Prevention. Respiratory syncytial virus infection (RSV). August 4, 2023. <https://www.cdc.gov/rsv/high-risk/infants-young-children.html>. Accessed October 30, 2023.
3. Melgar M, Britton A, Roper LE, et al. Use of respiratory syncytial virus vaccines in older adults: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2023. *Am J Transplant*. 2023;23(10):1631-1640.
4. Linder KA. RSV infection in older adults. *JAMA*. 2023;330(12):1200.
5. GlaxoSmithKline Biologicals. Label: respiratory syncytial virus vaccine, adjuvanted (AREXVY). May 2023. https://gskpro.com/content/dam/global/hcpportal/en_US/Prescribng/Information/AREXVY/pdf/AREXVY.PDF. Accessed October 30, 2023.
6. U.S. Food and Drug Administration News Release. FDA approves first respiratory syncytial virus (RSV) vaccine. May 3, 2023. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-respiratory-syncytial-virus-rsv-vaccine>. Accessed October 30, 2023.
7. Pfizer. Label: respiratory syncytial virus vaccine (ABRYSVO). August 2023. <https://www.fda.gov/media/171482/download?attachment>. Accessed October 16, 2023.
8. Two vaccines (Arexvy and Abrysvo) for prevention of RSV disease. *Med Lett Drugs Ther*. 2023;65(1686):155-156.
9. Papi A, Ison MG, Langley JM, et al. Respiratory syncytial virus prefusion F protein vaccine in older adults. *N Engl J Med*. 2023;388(7):595-608.
10. Harris E. Medical news in brief. FDA approves maternal RSV vaccine. *JAMA*. 2023;330(11):1029.
11. Two vaccines (Arexvy and Abrysvo) for prevention of RSV disease. *Med Lett Drugs Ther*. 2023;65(1686):155-156.
12. Linder KA. RSV infection in older adults. *JAMA*. 2023;330(12):1200.

semanas 32 y 36 de gestación —lo que minimiza las consecuencias del parto prematuro— y cuando la fecha de parto es poco antes del comienzo de la temporada del VRS. Es una alternativa a administrar el anticuerpo monoclonal anti-VRS directamente al recién nacido, aunque no se ha establecido cuál es la estrategia preventiva óptima.

ABRYSVO - **vacuna RSVpreF** en polvo y solvente para solución para inyección intramuscular

• **60 microgramos** de *antígeno F del subgrupo A del VRS*
+ **60 microgramos** de *antígeno F del subgrupo B del VRS* por vial. Una vez reconstituido, el vial contiene una dosis de 0,5 ml, que se debe extraer con una jeringa.

Pfizer

■ Vacuna contra el VRS

■ **Indicación:** "protección pasiva contra la enfermedad de las vías respiratorias bajas causada por el virus respiratorio sincitial (VRS) en lactantes desde el nacimiento hasta los seis

meses de edad tras la inmunización materna durante el embarazo”. [procedimiento centralizado UE]

■ **Dosis:** una única dosis de 0,5 ml entre las semanas 24 y 36 de gestación.

■ **Condiciones de conservación:** almacenar los viales cerrados entre 2°C y 8°C, y por un máximo de 5 días entre 8°C y 30°C. Una vez reconstituida, administrar la vacuna inmediatamente “o hasta cuatro horas después si se conserva entre 15°C y 30°C”.

Comparar antes de decidir

Breve descripción del virus respiratorio sincitial

En los lactantes, el VRS es el responsable de la mayoría de los casos de bronquiolitis y neumonía. En las zonas templadas del hemisferio norte, las infecciones por VRS suelen ocurrir durante los brotes estacionales entre noviembre y marzo (a) [1].

Las infecciones por VRS rara vez son graves en los lactantes sanos nacidos a término. Los principales factores de riesgo para padecer la enfermedad por VRS son los siguientes: tener tres meses o menos durante un brote; parto prematuro antes de la semana 35 de gestación; enfermedad respiratoria crónica; o cardiopatía congénita. La enfermedad por VRS grave puede requerir hospitalización, donde también puede ser necesario tener que utilizar tratamientos invasivos como entubación o respiración asistida. Puede ser mortal [1-4].

Administración de anticuerpos anti-VRS a lactantes: menos casos de enfermedad por VRS grave. El *nirsevimab* y el *palivizumab* son anticuerpos monoclonales que se dirigen contra la proteína de fusión del VRS (proteína F). Esta proteína participa en el mecanismo de fusión mediante el cual el virus ingresa a la célula huésped. Estos anticuerpos monoclonales están autorizados en la UE para prevenir la infección por VRS en lactantes. En los que tienen factores de riesgo para padecer la enfermedad grave, el *nirsevimab*, cuyo uso es más conveniente que el del *palivizumab*, reduce la incidencia de la enfermedad por VRS grave y de hospitalización asociada a ella. Se obtuvieron resultados similares en un ensayo clínico aleatorizado, de doble ciego y controlado con placebo en el que se administró *nirsevimab* a lactantes sanos nacidos a término. Los principales efectos adversos del *nirsevimab* y el *palivizumab* son las reacciones de hipersensibilidad (incluyendo reacciones anafilácticas muy poco frecuentes), reacciones locales, fiebre y trombocitopenia [1,5].

¿Qué hay de nuevo?

Una vacuna que contiene la proteína F del VRS, sin adyuvantes, para administrar a mujeres embarazadas

La vacuna *SRVpreF* se autorizó en la UE a mediados de 2023 para embarazadas entre las semanas 24 y 36 de gestación, para prevenir la infección por VRS en sus hijos desde el nacimiento hasta los seis meses (b) [6].

La vacuna *RSVpreF* contiene la proteína F del VRS en la forma que tiene antes de que el virus se fusione con una célula huésped (la llamada conformación “prefusión”, o preF). Esta vacuna no contiene adyuvantes [4-6].

Se vacuna a las embarazadas con el objetivo de que la madre genere una respuesta inmunitaria a la proteína F del VRS, para que sus anticuerpos pasen al torrente sanguíneo del feto a través de la placenta. Es una estrategia de inmunización policlonal

pasiva: es pasiva porque conlleva la transferencia de anticuerpos de una persona inmunizada a otra que no lo está, y policlonal porque los anticuerpos de la madre se dirigen contra una variedad de antígenos de la proteína F. La inmunización con *palivizumab* o *nirsevimab* también es pasiva, pero en esos casos los anticuerpos se inyectan directamente a la persona no inmunizada. Y es monoclonal porque los anticuerpos se dirigen contra un único antígeno de la proteína F, con un mayor riesgo de que el virus desarrolle la resistencia [6-9].

El uso de la vacuna *VRSPreF* en embarazadas ¿reduce el riesgo de que los lactantes, después del nacimiento, desarrollen enfermedad por VRS grave y sufran los riesgos asociados a ella (hospitalización, uso de respiración asistida y muerte)? La eficacia de la vacuna ¿depende del intervalo entre la vacunación y el parto? ¿Es beneficiosa la vacunación materna para los lactantes cuyo nacimiento no coincide con un brote de VRS? La vacunación materna durante el embarazo ¿proporciona una protección más eficaz que administrar anticuerpos monoclonales anti-VRS al lactante después del nacimiento? ¿Cuáles son los efectos de la vacunación materna durante el embarazo y de administrar posteriormente un anticuerpo monoclonal al lactante? ¿Cuáles son los efectos adversos de esta vacuna para las embarazadas y para sus hijos?

¿Es eficaz?

No se evaluó específicamente en lactantes con riesgo de padecer la enfermedad por VRS grave

Dado que la vacuna *RSVpreF* y el *nirsevimab* se estaban desarrollando al mismo tiempo, no se los ha comparado en un ensayo clínico. Los datos de las evaluaciones clínicas de esta vacuna provienen principalmente de un ensayo clínico aleatorizado, de doble ciego y controlado con placebo [4,5,10].

Un ensayo clínico aleatorizado que excluyó algunas situaciones en las que aumenta el riesgo de padecer la enfermedad grave. Este ensayo clínico, que se ejecutó en 18 países de ambos hemisferios, incluyó a 7392 embarazadas, inscritas entre junio de 2020 y septiembre de 2022, que recibieron una única inyección intramuscular de la vacuna *RSVpreF* o un placebo. Según el protocolo del ensayo clínico, la inyección se debía administrar entre las semanas 24 y 36 de gestación. Cuando recibieron la inyección, las mujeres tenían una mediana de edad de 29 años, y la mitad habían alcanzado o superado la semana 31 de gestación. Se excluyó a embarazadas con antecedentes de complicaciones durante el embarazo o con factores de riesgo para padecerlas, como embarazos múltiples. Sin embargo, estas mujeres son las que tienen un riesgo alto de parto prematuro, lo que aumenta el riesgo de que el lactante padezca la enfermedad por VRS grave [4].

El protocolo del ensayo clínico indicaba que se excluiría del análisis a los lactantes cuya madre hubiera recibido la vacuna o el placebo durante los 14 días previos al parto. Se incluyó a un total de 6975 lactantes en el análisis de eficacia.

Aproximadamente un 95% nacieron a término, es decir, en la semana 37 de gestación o después. Los documentos que identificamos en nuestra búsqueda bibliográfica a comienzos de octubre de 2023 no aportaron información sobre los demás factores de riesgo para padecer la enfermedad por VRS grave, sobre todo la edad de los lactantes durante un brote [4,10].

Menos casos de enfermedad por VRS grave durante los primeros tres a seis meses de vida. El protocolo del ensayo clínico para evaluar la *vacuna RSVpreF* no incluyó la mortalidad infantil entre los criterios de valoración [4].

El criterio principal de valoración fue la incidencia de la enfermedad por VRS grave entre los lactantes, tratada por un profesional de la salud y confirmada con una prueba de laboratorio. Cuando se había dado seguimiento a casi la mitad de los lactantes durante aproximadamente nueve meses, se había registrado lo siguiente: 6 casos de enfermedad por VRS grave (0,2%) durante los primeros tres meses de vida en el grupo de la vacuna, frente a 33 casos (0,9%) en el grupo placebo, lo que corresponde a una reducción del riesgo relativo de aproximadamente un 82% (intervalo de confianza [IC] del 99,5%: 41%-96%); y 19 casos (0,5%) frente a 62 casos (1,8%), respectivamente, durante los primeros seis meses de vida, lo que corresponde a una reducción del riesgo relativo del 69% (IC de aproximadamente 97,6%: 44%-84%). Según el protocolo del estudio, estas diferencias son estadísticamente significativas [4].

En un análisis que no estaba planeado en el protocolo —que, por tanto, solo aporta evidencia de baja calidad— la reducción del riesgo de padecer la enfermedad por VRS grave durante los primeros seis meses de vida pareció mayor cuando la vacuna se administraba entre las semanas 32 y 36 de gestación en lugar de las semanas 24 y 27 [4,5].

Menos hospitalizaciones asociadas al VRS durante los primeros seis meses de vida, pero no al año. Se notificaron hospitalizaciones asociadas al VRS en 10 lactantes (0,3%) durante los primeros tres meses de vida en el grupo de la vacuna, frente a 31 (0,9%) en el grupo placebo, es decir, una reducción del riesgo relativo de alrededor del 68% (IC de aproximadamente 99,2%: 16%-90%); y en 19 lactantes (0,5%) frente a 44 lactantes (1,3%), respectivamente, durante los primeros seis meses de vida, es decir, una reducción del riesgo relativo del 57% (IC de aproximadamente 99,2%: 10%-81%). Según el protocolo del ensayo clínico, estas diferencias son estadísticamente significativas [4].

Sin embargo, cuando se toma en cuenta todo el primer año de vida, no se observa una reducción del riesgo relativo estadísticamente significativa en las hospitalizaciones asociadas al VRS [4].

Los anticuerpos maternos alcanzan el valor máximo 14 días después de la vacunación. Un ensayo clínico aleatorizado y controlado con placebo en 579 embarazadas evaluó diferentes dosis y composiciones de la *vacuna RSVpreF* (en particular, la versión con adyuvante versus la que no lo tiene), administrada entre las semanas 24 y 36 de gestación [5].

En este ensayo clínico, la cantidad de anticuerpos anti-VRS neutralizantes en el torrente sanguíneo de la madre aumentó gradualmente durante las primeras dos semanas después de la vacunación y llegó al punto máximo el día 14. Las mujeres que recibieron la misma vacuna que se ha autorizado tenían 22 veces más anticuerpos neutralizantes en su torrente sanguíneo que las que recibieron un placebo, tras lo cual el nivel descendió gradualmente, aunque seguía siendo cinco veces más alto que en el grupo placebo seis meses después del parto [5].

La cantidad de anticuerpos neutralizantes presentes en el torrente sanguíneo del lactante al nacer era 13 veces mayor en el grupo de la vacuna que en el grupo placebo. Seis meses después del nacimiento, el nivel había descendido y era 7 veces mayor que en el grupo placebo [5].

Cuando se había vacunado a la madre menos de dos semanas antes del parto, al parecer se transfirieron niveles más bajos de anticuerpos al lactante que cuando se vacunó a la madre en semanas previas y, por tanto nacieron después de que la producción materna de anticuerpos hubiera alcanzado el nivel más alto [5].

¿Cuáles son sus daños?

Incidencia más alta de parto prematuro

Los efectos adversos previsibles de la *vacuna RSVpreF* son los comunes a todas las vacunas, a saber: reacciones locales en el lugar de la inyección y reacciones sistémicas que incluyen fiebre, escalofríos, fatiga, cefalea y mialgia. También es recomendable estar atentos a la aparición de enfermedades autoinmunes, como el síndrome de Guillain-Barré, ya que se han notificado pocos casos con algunas vacunas [11].

Efectos adversos comunes a todas las vacunas: dolor en el lugar de la inyección, fatiga, cefalea, mialgia.

En el ensayo clínico que incluyó a 7392 embarazadas, se notificaron reacciones en el lugar de la inyección hasta siete días después de la vacunación en el 43% de las mujeres en el grupo de la vacuna, frente al 10% en el grupo placebo [4]. De estas, la más frecuente fue el dolor en el lugar de la inyección. Se notificaron reacciones sistémicas en el 64% de las mujeres en el grupo de la vacuna, frente al 59% en el grupo placebo, e incluyeron fatiga (46% frente al 44%), cefalea (31% frente al 28%) y mialgia (27% frente al 17%). Por lo general, estas reacciones locales y sistémicas fueron de leves a moderadas y persistieron al menos dos días en la mitad de las mujeres [4].

Parto prematuro, bajo peso al nacer. Se notificaron eventos adversos graves que ocurrieron entre la vacunación y los seis meses posteriores al parto en el 16% de las mujeres en el grupo de la vacuna, frente al 15% en el grupo placebo. Los eventos adversos que ocurrieron con más frecuencia en el grupo vacunado incluyeron preeclampsia (1,8% frente al 1,4%) y síndrome de sufrimiento fetal (1,8% frente al 1,6%). Los investigadores del ensayo clínico consideraron que cuatro eventos adversos graves en el grupo vacunado se relacionaron con la vacuna, frente a uno en el grupo placebo. Los cuatro eventos en el grupo vacunado fueron los siguientes: dolor grave en los miembros; alerta por un parto prematuro que finalmente fue un nacimiento a término; lupus eritematoso sistémico; y eclampsia a las 38 semanas de gestación que mejoró después del tratamiento, aunque no se proporcionó información sobre las consecuencias para el feto. Una mujer en el grupo de la vacuna murió a causa de una hemorragia posparto —los investigadores consideraron que no se relacionó con la vacuna—; no se notificaron muertes en el grupo placebo [4].

El 5,7% de las mujeres en el grupo de la vacuna dieron a luz prematuramente, frente al 4,7% en el grupo placebo. La mayoría de los partos prematuros ocurrieron después de la semana 34 de gestación. Se obtuvieron datos similares en los ensayos clínicos de inmunogenicidad en 579 mujeres, donde el 5,3% de las que

recibieron la misma vacuna que se ha autorizado dieron a luz de forma prematura, frente al 2,6% en el grupo placebo. En vista de este riesgo, en EE UU el uso de esta vacuna solo está autorizado entre las semanas 32 y 36 de gestación [4,12].

En el ensayo clínico en 7392 embarazadas, el 5,1% de los recién nacidos en el grupo vacunado nacieron con un peso bajo (menor o igual a 2500 g), frente al 4,4% en el grupo placebo [4].

Un lactante prematuro muerto: ¿se relaciona con la vacuna?

Se notificó un evento adverso entre el nacimiento y los dos años en el 41% de los lactantes en el grupo de la vacuna, frente al 39% en el grupo placebo. Incluyeron “trastornos durante el período del embarazo, el puerperal o el perinatal” (17% frente al 16%), disnea (1,9% frente al 1,8%) e ictericia neonatal (7,2% frente al 6,8%) [4].

Se notificaron 18 muertes fetales: 10 (0,3%) en el grupo de la vacuna frente a 8 (0,2%) en el grupo placebo. Los investigadores de la FDA no consideraron que ninguna de estas se relacionara con la vacuna [4].

Diecisiete lactantes murieron entre el parto y los dos años: 5 (0,1%) en el grupo vacunado frente a 12 (0,3%) en el grupo placebo. Los investigadores no consideraron que ninguna de estas muertes se relacionara con la vacuna. Sin embargo, un lactante en el grupo de la vacuna que nació en la semana 27 murió por complicaciones relacionadas con su nacimiento extremadamente prematuro. Según la FDA, no se puede descartar que exista un vínculo entre este nacimiento prematuro y la vacuna [4].

¿Interacciones farmacológicas?

Evite su administración con otras vacunas

En un ensayo clínico aleatorizado en mujeres que no estaban embarazadas, la administración simultánea de la *vacuna RSVpreF* y de la *vacuna contra difteria/tétanos/tos ferina acelular* provocó una respuesta inmune menor a la tosferina que cuando estas vacunas se administraron por separado. La respuesta inmune al VRS después de la administración simultánea de estas dos vacunas no era muy diferente a la observada con la administración por separado [4,6].

En un ensayo clínico aleatorizado en adultos de 65 años o mayores, la *vacuna RSVpreF* y una vacuna contra la gripe estacional se administraron simultáneamente o por separado. La respuesta inmune al VRS y al virus de la gripe fue menor después de la administración simultánea que después de la administración por separado. Sin embargo, la disminución no fue estadísticamente significativa según el protocolo del ensayo clínico [6].

Se desconocen las consecuencias clínicas de estas observaciones, pero sería aconsejable adoptar una estrategia prudente al considerar administrar varias vacunas a una embarazada [4]. El resumen europeo de las características del producto (RCP) recomienda un intervalo mínimo de dos semanas entre la administración de la *vacuna RSVpreF* y la administración de una *vacuna contra difteria/tétanos/tosferina acelular*. Parece prudente aplicar el mismo intervalo con otras vacunas, aunque esto no se indica en el RCP [6].

Ningún estudio ha investigado la eficacia de la *vacuna RSVpreF* en embarazadas que están tomando un inmunosupresor. Es probable que en esos casos la vacuna sea menos eficaz [4].

Facilidad de uso

Cada vial contiene una única dosis que se debe reconstituir antes del uso

La *vacuna RSVpreF* se debe reconstituir antes del uso añadiendo un solvente (que se suministra en una jeringa precargada) al vial con el polvo para formar una solución. Después de reconstituirla, el vial contiene una única dosis de 0,5 ml de la vacuna, que se debe extraer con una jeringa [6].

Se administra una única dosis en una inyección intramuscular en el brazo.

En la práctica

Otra opción que reduce el riesgo de padecer la enfermedad por el VRS grave, con muchas limitaciones e incógnitas

Un ensayo clínico aleatorizado en aproximadamente 7000 embarazadas sanas mostró que la *vacuna RSVpreF* reduce el riesgo de padecer la enfermedad por VRS grave y el riesgo de hospitalización asociada al VRS durante los primeros seis meses de vida, a costa de riesgos que consisten principalmente en reacciones en el lugar de la inyección y, en ocasiones, parto prematuro. No se demostró que redujera el riesgo de hospitalización asociada al VRS después de los seis meses de vida. Este ensayo clínico no se diseñó para mostrar si la *vacuna RSVpreF* reduce la mortalidad infantil. Se desconocen los efectos a largo plazo de la vacuna.

A finales de 2023, no estaba claro el lugar adecuado para esta vacuna o para un anticuerpo monoclonal anti-VRS en la prevención, y tampoco si era útil combinar ambas. Sobre todo, se desconoce si es beneficioso vacunar a las mujeres que tengan un riesgo mayor de sufrir complicaciones durante el embarazo porque se las excluyó del ensayo clínico a pesar de que son las que tienen más probabilidades de dar a luz de manera prematura y, por tanto, de dar a luz a un hijo con un riesgo alto de padecer la enfermedad por VRS.

En la práctica, basándose en los datos de las evaluaciones clínicas disponibles —algunas de las cuales solo aportan evidencia de baja calidad— y en los datos epidemiológicos disponibles sobre las infecciones por VRS en Europa, la *vacuna RSVpreF* parece tener un balance riesgo-beneficio favorable cuando se administra entre las semanas 32 y 36 de gestación. Sin embargo, parece prudente usarla solo en embarazadas que estén por dar a luz justo antes o durante la temporada de VRS. Se debería informar a los padres de los beneficios, riesgos e incógnitas asociadas a esta vacuna y a los anticuerpos monoclonales disponibles, para que puedan tomar una decisión informada al elegir entre vacunar a la madre durante el embarazo o inyectar anticuerpos monoclonales al lactante después de nacer. Una ventaja de escoger la vacuna durante el embarazo es que puede disminuir el riesgo de desarrollar resistencia viral, mientras que elegir esperar hasta el nacimiento permite que la profilaxis esté mejor dirigida, administrando únicamente anticuerpos monoclonales a los lactantes con factores de riesgo para padecer la enfermedad por VRS grave.

Notas

a- En este artículo, el término “lactantes” se refiere a todos los niños menores de dos años, incluyendo a los recién nacidos hasta los 28 días.

b- La vacuna RSVpreF también está autorizada para adultos de 60 años y mayores, al igual que una vacuna similar (RSVpreF3) [refs. 6,13]. En otro artículo, analizaremos los datos de las evaluaciones de estas vacunas para tratar este problema.

Análisis producido por el equipo editorial de Prescrire de manera colectiva: sin conflictos de interés.

Búsqueda bibliográfica y metodología

Nuestra búsqueda bibliográfica se basó 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 Fármacos (ISDB), y en la consulta sistemática de los sitios en línea de la EMA y de la FDA hasta el 16 de octubre de 2023.

También investigamos en las bases de datos Embase (1980-semana 37 de 2023), Medline (1950-21 de septiembre de 2023), la biblioteca Cochrane (CDSR 2023, número 9; Central 2023, número 8) y Reprotox hasta el 21 de septiembre de 2023, y consultamos los sitios en línea de ECDC, NICE, Santé Publique France y el registro de ensayos clínicos ClinicalTrials.gov hasta el 22 de septiembre de 2023.

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 múltiples controles de calidad.

Nirsevimab para la prevención de la enfermedad de las vías respiratorias bajas causada por el virus respiratorio sincitial (VRS) en lactantes y niños de hasta 24 meses de edad (News Brief: Nirsevimab for Prevention of Respiratory Syncytial Virus (RSV) Lower Respiratory Tract Disease in Infants and Children Up to 24 Months of Age).

Worst Pills, Best Pills. Abril, 2024

Traducido por Salud y Fármacos; publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2024; 27(2)*

Tags: Virus Respiratorio Sincitial, VRS, enfermedad de vías respiratorias inferiores, lactantes, Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, CDC, nirsevimab, Beyfortus, temporada del VRS.

En 2023, la FDA aprobó el nirsevimab (Beyfortus), un anticuerpo para prevenir la infección por el virus respiratorio sincitial (VRS), que los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) han recomendado para algunos lactantes y niños pequeños [1,2]. El anticuerpo actúa en una proteína de superficie del VRS antes de fusionarse (antes de que el VRS ataque la célula) y se administra mediante una única inyección intramuscular. Su aprobación se basó principalmente en los datos de dos ensayos clínicos aleatorios, uno con 1.453 lactantes y otro con 1.490 lactantes. Ambos ensayos fueron controlados con placebo e incluyeron lactantes prematuros y nacidos a término.

Ambos ensayos encontraron que el nirsevimab protegía a los lactantes y niños pequeños de la enfermedad de vías respiratorias bajas por VRS durante al menos 150 días. Conjuntamente, estos estudios hallaron que el 2% de los lactantes que recibieron

En respuesta a nuestra solicitud de información, Pfizer nos envió documentos publicados.

1. Prescrire Editorial Staff “Nirsevimab (Beyfortus[®]) to prevent RSV infection in infants. For infants at risk of developing severe disease: more convenient than palivizumab” *Prescrire Int* 2023; **32** (254): 285-287.
2. Piedimonte G and Anderson M “Respiratory syncytial virus infection” *BMJ Best Practice* 24 November 2022: 66 pages.
3. Prescrire Rédaction “Bronchiolite chez un nourrisson” *Premiers Choix Prescrire*, updated July 2022: 5 pages.
4. US FDA - CBER “STN 125768/0. BLA Clinical review memorandum” 21 August 2023: 90 pages.
5. EMA - CHMP “Public assessment report for Abrysvo. EMEA/H/C/0060027/0000” 20 July 2023: 151 pages.
6. European Commission “SmPC-Abrysvo” 23 August 2023.
7. Prescrire Rédaction “Anticorps monoclonaux: leur intérêt en pratique médicale” *Rev Prescrire* 1984; **4** (40): 14.
8. Ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec “Immunologie de la vaccination. Fonctionnement du système immunitaire”. www.mss.gouv.qc.ca accessed 27 September 2023: 6 pages.
9. Prescrire Editorial Staff “Omicron variant BQ.1.1: nirmatrelvir + ritonavir retains activity, monoclonal antibodies do not” *Prescrire Int* 2023; **32** (247): 94-95.
10. Kampmann B et al. “Bivalent prefusion F vaccine in pregnancy to prevent RSV illness in infants” *N Eng J Med* 2023; **388** (16): 1451-1464 + supplementary appen dix: 39 pages + protocol: 434 pages. doi.org/1056/NEJMoa2216480.
11. Prescrire Editorial Staff “The covid-19 messenger RNA vaccine tozinameran (Comirnaty[®], from Pfizer and BioNTech) in elderly patients: limited data, many uncertainties” 23 December 2020.
12. US FDA “Full prescribing information-Abrysvo” August 2023.
13. European Commission “SmPC-Arexyv” 6 June 2023.

nirsevimab presentaron un VRS lo suficientemente grave como para requerir atención médica, en comparación con el 7% de los que recibieron placebo. Teniendo en cuenta los resultados de ambos estudios, alrededor del 1% de los lactantes presentaron reacciones adversas, en su mayoría de gravedad leve a moderada.

Los CDC recomiendan que los recién nacidos y los lactantes que nazcan durante su primera temporada del VRS (de otoño a primavera), o entrando en ella, reciban una dosis única de nirsevimab en el plazo de una semana tras el nacimiento [3]. La mayoría de los recién nacidos cuyas madres recibieron la vacuna contra el VRS durante el embarazo no necesitan nirsevimab [4]. Los lactantes que nazcan fuera de la temporada del VRS y que tengan menos de ocho meses al entrar en su primera temporada del VRS deben recibir una dosis única poco antes de que empiece la estación o pueden recibir una dosis en cualquier momento durante la misma.

En octubre de 2023, los CDC emitieron una alerta de escasez de nirsevimab para la temporada 2023-2024 de VSR y recomendaron priorizar la administración del medicamento a

lactantes menores de seis meses que hubieran nacido prematuramente (<29 semanas) o a lactantes que presentaran afecciones inmunitarias, cardíacas, pulmonares o neuromusculares significativas que los expusieran a un mayor riesgo de infección de las vías respiratorias bajas [5]. En enero de 2024, después de que el fabricante liberara dosis adicionales, los CDC aconsejaron a los médicos que volvieran a las recomendaciones originales sobre el uso de nirsevimab en niños pequeños.[6]

Referencias

1. U.S. Food and Drug Administration News Release. FDA approves new drug to prevent RSV in babies and toddlers. July 17, 2023. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-drug-prevent-rsv-babies-and-toddlers>. Accessed November 9, 2023.
2. AstraZeneca. Label: nirsevimab-alip (BEYFORTUS). July 2023. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/761328s000lbl.pdf. Accessed November 9, 2023. [p.1 under indication]

3. U.S. Center for Disease Control and Prevention. Respiratory syncytial virus infection (RSV). August 4, 2023. <https://www.cdc.gov/rsv/clinical/index.html#immunizations-protect-infants>. Accessed November 9, 2023.
4. Fleming-Dutra KE, Jones JM, Roper LE, et al. Use of the Pfizer respiratory syncytial virus vaccine during pregnancy for the prevention of respiratory syncytial virus-associated lower respiratory tract disease in infants: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2023. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2023;72(41):1115-1122.
5. CDC Health Alert Network. Limited Availability of Nirsevimab in the United States—Interim CDC Recommendations to Protect Infants from Respiratory Syncytial Virus (RSV) during the 2023–2024 Respiratory Virus Season. October 23, 2023.
6. U.S. Center for Disease Control and Prevention. Updated guidance for healthcare providers on Increased supply of nirsevimab to protect young children from severe respiratory syncytial virus (RSV) during the 2023–2024 respiratory virus season. January 5, 2024. <https://emergency.cdc.gov/newsletters/coca/2024/010524a.html>. Accessed February 28, 2024.

Voxelotor (Oxbryta) para tratar la enfermedad de células falciformes (*Voxelotor (oxbryta°) in sickle-cell disease*) *Prescrire International* 2024; 33 (257): 61-63

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2024; 27 (2)

Tags: anemia falciforme, tratamiento de anemia falciforme, defecto de la hemoglobina, Inhibidor de la polimerización de la hemoglobina S, enfermedad de la sangre, crisis vasooclusivas, hidroxycarbamida, drepanocitosis

Aumentó los niveles de hemoglobina, pero no se demostró que aporte una ventaja clínica

Nada nuevo

En un ensayo clínico controlado con placebo de 72 semanas de duración que incluyó a 274 pacientes con enfermedad de células falciformes y anemia hemolítica crónica, no se demostró que el *voxelotor* mejore los resultados clínicos, como la frecuencia de la exacerbación aguda de la anemia, las transfusiones de sangre o las crisis vasooclusivas. Los efectos adversos conocidos del *voxelotor* consisten principalmente en trastornos gastrointestinales, reacciones cutáneas, reacciones de hipersensibilidad (en ocasiones, graves) y embolia pulmonar. En 2023, el tratamiento aceptado para la anemia ocasionada por la enfermedad de células falciformes seguía siendo la *hidroxycarbamida*, junto con el uso cuidadoso de las transfusiones de sangre.

OXBRYTA - *voxelotor* en comprimidos

• **500 mg** de *voxelotor* por comprimido

Pfizer

■ **Inhibidor de la polimerización de la hemoglobina S**

■ **Indicación:** “anemia hemolítica provocada por la enfermedad de células falciformes en adultos y en pacientes pediátricos de 12 años y mayores, en monoterapia o en combinación con *hidroxycarbamida*”. [procedimiento centralizado UE – medicamento huérfano]

■ **Dosis:** 1500 mg por vía oral, una vez por día. Para tratar a pacientes con insuficiencia hepática grave, se usa una dosis más baja, de 1000 mg una vez por día.

Comparar antes de decidir

Breve resumen de la anemia hemolítica provocada por la enfermedad de células falciformes

La enfermedad de células falciformes es un trastorno genético provocado por la “mutación falciforme” en el gen que codifica las cadenas beta de la hemoglobina. Esta mutación provoca que se produzca una hemoglobina anómala, llamada hemoglobina S [1,2]. En ciertas condiciones, la hemoglobina S se aglomera cuando se desoxigena (como en la hipoxia o la deshidratación) y provoca que los eritrocitos se deformen y adopten una forma falciforme, lo que ocasiona que se destruyan prematuramente [1,3].

Existen otros defectos genéticos, además de la mutación falciforme, que provocan una producción anómala de cadenas beta, por ejemplo, en la beta talasemia. Los pacientes con mutación falciforme homocigótica (es decir, que tienen esta mutación en ambas copias del gen de la beta globina) padecen una forma más grave de la enfermedad de células falciformes. Los que tienen una mutación heterocigótica, con una mutación falciforme y otra mutación diferente en la segunda copia del gen de la beta globina, también padecen la enfermedad grave [1,2,4]. Los pacientes con enfermedad de células falciformes grave tienen anemia hemolítica crónica, que provoca fatiga, taquicardia, mareos, etc. [1,3]. También suelen tener trastornos agudos frecuentes, que por lo general requieren atención médica urgente o la hospitalización, a saber: el empeoramiento rápido de la anemia, que afecta su estado general de salud; y las crisis vasooclusivas que persisten varios días y pueden afectar varios sitios, en ocasiones, con complicaciones graves (posible síndrome torácico agudo mortal, priapismo, falla multiorgánica y dolor intenso) [1,2]. Otras complicaciones incluyen insuficiencia cardíaca, hipertensión pulmonar arterial, úlceras en las piernas, insuficiencia renal, ictus e infecciones [3,5].

Para algunos pacientes, hidroxycarbamida y transfusiones de sangre. A finales de 2023, la única cura conocida para la enfermedad de células falciformes es un trasplante de células

madre hematopoyéticas, siempre que se disponga de un donante de médula ósea compatible [3,4]. Sin embargo, debido a sus efectos adversos frecuentes y graves, se suele ofrecer principalmente a niños y adolescentes con las formas más graves de la enfermedad [3,4].

El objetivo de algunos tratamientos es reducir la frecuencia y la gravedad de los trastornos y las complicaciones clínicas asociadas a la enfermedad de células falciformes; este es el caso principalmente del citotóxico *hidroxicarbamida* (también conocido como *hidroxiurea*) y de las transfusiones de sangre, con o sin exanguinotransfusión. La *hidroxicarbamida* reduce la incidencia de las crisis vasooclusivas, el síndrome torácico agudo y la hospitalización [1,2]. Suele sumar 1g/dl o 2 g/dl al nivel de hemoglobina [3]. Sus principales efectos adversos suelen ser la leucopenia y la trombocitopenia graves [1,2].

Las transfusiones de sangre se administran para minimizar las consecuencias de la anemia. El objetivo de la exanguinotransfusión es reemplazar las células falciformes con eritrocitos normales [2]. Las transfusiones de sangre se usan de la siguiente manera: ocasionalmente, por ejemplo, para tratar la exacerbación aguda de la anemia o el síndrome torácico agudo persistente; o frecuentemente, cuando la anemia crónica no se tolera bien [3,4].

Las transfusiones de sangre acarrear un riesgo de episodios hemolíticos agudos por la isoimmunización, y de sobrecarga de hierro, que en ocasiones provoca hemocromatosis [2,3]. En adultos con enfermedad de células falciformes, se deberían evitar los niveles de hemoglobina superiores a 10 g/dl y 11 g/dl, debido al riesgo de complicaciones asociadas a la hiperviscosidad de la sangre [3].

Por lo general, no se recomiendan las transfusiones de sangre a los pacientes con anemia crónica estable y relativamente bien tolerada y que tienen una hemoglobina de entre 7 g/dl y 9 g/dl [3].

¿Qué hay de nuevo?

Un antiagregante de la hemoglobina S

El *voxelotor* es un medicamento que se une a la hemoglobina y aumenta su afinidad por el oxígeno, lo que retrasa la aglomeración de la hemoglobina S desoxigenada. Se afirma que esto previene la falciformación y la destrucción prematura de los eritrocitos. En presencia del *voxelotor*, se esperaría una reducción de la liberación de oxígeno por parte de la hemoglobina [4,5].

En la UE, se ha autorizado al *voxelotor* para tratar a adultos y adolescentes con anemia hemolítica provocada por la enfermedad de células falciformes, en monoterapia o en combinación con *hidroxicarbamida* [6].

Para este problema, ¿corrige el *voxelotor* los efectos clínicos de la anemia? ¿Reduce la necesidad de transfusiones, o la incidencia de las crisis vasooclusivas o cualquier otra complicación de la enfermedad de células falciformes? ¿Y cuáles son sus efectos adversos?

¿Es eficaz?

Un ensayo clínico controlado con placebo en pacientes con una mediana de hemoglobina de 8,5 g/dl

Nuestra búsqueda bibliográfica no identificó ningún ensayo clínico que comparara al *voxelotor* con la *hidroxicarbamida* en pacientes con enfermedad de células falciformes. Los datos de las evaluaciones clínicas comparativas del *voxelotor* provienen principalmente de un ensayo clínico aleatorizado de doble ciego que lo comparó con un placebo (ensayo clínico Hope) en 274 pacientes [3-5]. Los pacientes tenían entre 12 y 64 años (mediana de edad de 24 años). Tres cuartos tenían una mutación falciforme homocigótica. Sus niveles iniciales de hemoglobina iban de los 6 g/dl a los 11 g/dl, con una mediana de 8,5 g/dl. Todos los pacientes habían padecido al menos una crisis vasooclusiva durante el año previo, y aproximadamente un 60% habían tenido dos o más. Alrededor del 65% de los pacientes estaban tomando *hidroxicarbamida*, tratamiento que continuarán durante el ensayo clínico. Se excluyó a los pacientes que recibían transfusiones sanguíneas con regularidad o que habían padecido más de 10 crisis vasooclusivas el año previo, y que habían sido hospitalizados o habían acudido a un servicio de urgencias [3-5]. Se aleatorizó a los pacientes para que recibieran, durante un máximo de 72 semanas, 900 mg de *voxelotor* por día, 1500 mg de *voxelotor* por día o un placebo [3,4]. Este artículo no informó los resultados del grupo que recibió 900 mg de *voxelotor* por día, dado que esta dosis no está autorizada en la UE [6].

Los resultados del ensayo clínico se ven afectados por las diferentes modificaciones que se hicieron al protocolo durante su ejecución, en particular con respecto a la inscripción de pacientes, los métodos estadísticos y los criterios de valoración [3,4]. Dado que el estudio duró menos de un año y medio, se desconocen los efectos a largo plazo del *voxelotor* [3,4].

No se demostró que reduzca la frecuencia de la exacerbación aguda de la anemia, la frecuencia de las transfusiones de sangre o de las crisis vasooclusivas. Durante el ensayo clínico de 72 semanas, ocurrieron dos muertes en cada grupo, de las cuales una en cada grupo se debió a anemia aguda [3].

Veinticuatro semanas después del inicio del tratamiento, 4 de 90 pacientes en el grupo *voxelotor* (aproximadamente un 4%) había padecido al menos una exacerbación aguda de la anemia (definida como una disminución de la hemoglobina de al menos 2 g/dl), frente a 11 (12%) de 92 pacientes en el grupo placebo. Como el protocolo original no mencionaba este criterio de valoración, no se hizo un análisis estadístico de estos resultados, y representan evidencia de baja calidad [4,7]. Dos pacientes en cada grupo padecieron anemia grave (definida como una hemoglobina inferior a 5,5 g/dl), un criterio de valoración planeado en el protocolo [3,4]. Durante el tratamiento, el 36% de los pacientes en cada grupo recibió transfusiones de sangre (una transfusión cada uno, en promedio), sin diferencia entre los grupos [3,7]. La incidencia estimada de las crisis vasooclusivas fue de aproximadamente 2,5 anuales por paciente en cada grupo [3,4,7].

La proporción de pacientes cuya hemoglobina había aumentado en más de 1 g/dl después de 24 semanas de tratamiento (el criterio de valoración principal, según el protocolo) fue del 51% en el grupo *voxelotor*, frente al 7% en el grupo placebo [3-5]. La diferencia es estadísticamente significativa. El efecto se mantuvo

durante las 72 semanas de duración del ensayo clínico. Sin embargo, no se ha demostrado la relevancia clínica de este criterio de valoración indirecto o subrogado. Existe incertidumbre respecto a si este aumento en la concentración de hemoglobina mejora la oxigenación tisular, dado que la hemoglobina que se une al *voxelotor* parece liberar oxígeno con menos facilidad, dada su alta afinidad por el oxígeno [3,4].

La calidad de vida se evaluó principalmente con el cuestionario para evaluar la gravedad de la enfermedad de células falciformes (SCDSM) que desarrolló una farmacéutica y que toma en cuenta algunos de los síntomas de la enfermedad [3]. No se detectó una diferencia en esta puntuación entre los grupos [3,5].

¿Cuáles son sus daños?

Trastornos gastrointestinales, reacciones de hipersensibilidad y mucha incertidumbre

Los efectos adversos del *voxelotor* se analizaron principalmente usando los datos del ensayo clínico Hope [3-5].

El 40% de los pacientes en el grupo *voxelotor* experimentó al menos un evento adverso que los investigadores atribuyeron al medicamento, frente al 26% en el grupo placebo. De los pacientes, el 3,4% frente al 1,1%, respectivamente, experimentaron un efecto adverso grave. El 10% de los pacientes en el grupo *voxelotor* abandonó el tratamiento debido a un evento adverso, frente al 7% con el placebo [3,4].

Trastornos gastrointestinales y de otros tipos. Se notificaron eventos adversos gastrointestinales en una proporción más alta de pacientes en el grupo *voxelotor*, a saber, en el 62% frente al 55% en el grupo placebo. Fueron principalmente diarrea (23% frente al 11%), náuseas (19% frente al 10%) y dolor abdominal (15% frente al 11%) [3,4]. Los otros eventos adversos que se notificaron con más frecuencia en el grupo *voxelotor* fueron los siguientes: cefaleas (32% frente al 25%), artralgia (22% frente al 14%), dorsalgia (17% frente al 13%) y fiebre (15% frente al 8%) [4].

Erupciones y síndrome DRESS. Se notificaron erupciones, generalmente leves, en el 15% de los pacientes en el grupo *voxelotor*, frente al 11% en el grupo placebo. Un paciente en el grupo *voxelotor* padeció una reacción de hipersensibilidad grave que los investigadores consideraron que se relacionaba al medicamento. Consistió en erupción generalizada, disnea leve, hinchazón en el rostro, fiebre, cefalea y diarrea. Los síntomas reaparecieron cuando se retomó el *voxelotor*. Se notificó otra reacción de hipersensibilidad atribuida al *voxelotor* en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática. Se han registrado algunos casos de reacción adversa grave con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome DRESS) fuera del contexto de los ensayos clínicos [3-5,8].

Embolia pulmonar. Se notificó embolia pulmonar en dos pacientes en el grupo *voxelotor*, frente a un paciente en el grupo placebo. Los investigadores consideraron que un caso se relacionaba con el *voxelotor* [3-5]. Un caso clínico describió a un paciente con múltiples tromboembolias venosas y embolias pulmonares, atribuidas al *voxelotor*, después de usar este medicamento durante 20 días [9].

En el ensayo clínico comparativo, se notificó derrame pleural en dos pacientes en el grupo *voxelotor*, frente a ninguno en el grupo placebo [3-5].

Empeoramiento al retirar el medicamento. En el grupo *voxelotor*, ocurrieron más crisis vasooclusivas durante los 28 días después de interrumpir el tratamiento, es decir, 0,45 por paciente, frente a 0,37 en el grupo placebo. La interrupción del *voxelotor* puede ser una de las causas de esta diferencia [4].

En un paciente, se describió el empeoramiento de la enfermedad de células falciformes —en dos ocasiones diferentes— algunos días después de abandonar el *voxelotor* [10].

¿Priapismo y síndrome torácico agudo? El priapismo y el síndrome torácico agudo (complicaciones de la enfermedad de células falciformes) se notificaron con más frecuencia en el grupo *voxelotor* que en el grupo placebo: el priapismo, en el 14% frente al 2%, y el síndrome torácico agudo, en el 14% frente al 7%. La comparación se ve afectada por el hecho de que, en el grupo *voxelotor*, había más pacientes con antecedentes de priapismo o de síndrome torácico agudo que en el grupo placebo. Sin embargo, a falta de datos más sólidos, este descubrimiento sugiere que el *voxelotor* podría participar en la aparición de estos eventos adversos [3,4].

¿Infecciones? En el ensayo clínico, se notificó una disminución más leve del recuento de leucocitos en el grupo *voxelotor* que en el grupo placebo: no hay consecuencias clínicas documentadas. En estudios con animales, se notificaron efectos inmunosupresores del *voxelotor* [4].

A finales de agosto de 2020, casi 2500 pacientes habían recibido al menos una dosis de *voxelotor* en EE UU desde que se lo autorizó a finales de 2019. Según una revisión de los datos de farmacovigilancia, no se habían identificado efectos adversos que hubieran sido desconocidos [4].

¿Interacciones farmacológicas?

Múltiples interacciones farmacológicas

El *voxelotor* es metabolizado por diferentes sistemas enzimáticos, incluyendo los siguientes: las isoenzimas del citocromo P450, en especial la CYP3A4 y las isoenzimas de la UDP-glucuroniltransferasa (UGT1A1, UGT1A9).

El *voxelotor* inhibe a la isoenzima CYP3A4 del citocromo P450. También inhibe a CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 y CYP2C19 y a varios transportadores de aniones orgánicos. Por lo tanto, es probable que el *voxelotor* produzca muchas interacciones farmacocinéticas.

Se debería evitar el uso simultáneo de *voxelotor* con inductores de CYP3A4 (por ejemplo, *rifampicina*, *fenobarbital*, *carbamazepina*, *fenitoína* o *hierba de San Juan*) o de sustratos de CYP3A4 que tengan un margen terapéutico estrecho (por ejemplo, el *sirolimus* o el *tacrolimus*) [4-6, 11,12].

¿Y si la paciente está embarazada?

No se tienen datos de mujeres embarazadas. En estudios del *voxelotor* en animales, no se demostró que tenga efectos teratogénicos. En los animales expuestos en el útero se notificó un aumento de la incidencia de abortos espontáneos o muerte a

los días de nacer, y de reducción del crecimiento [5,6]. Dado que no se tienen datos del balance riesgo-beneficio del *voxelotor* en mujeres embarazadas, es prudente evitar su uso en mujeres que están o que podrían quedar embarazadas [4,6].

En la práctica

No tiene beneficios clínicos demostrados

Los pacientes con enfermedad de células falciformes pueden presentar complicaciones graves y, en ocasiones, mortales. Los datos de las evaluaciones clínicas del *voxelotor* para tratar este problema provienen principalmente de un ensayo clínico controlado con placebo cuyos resultados se ven afectados por fallas metodológicas. No se ha demostrado que el *voxelotor* reduzca la incidencia de las exacerbaciones agudas de la anemia o las crisis vasooclusivas, ni la necesidad de recibir transfusiones de sangre. Tampoco se demostró que mejore la calidad de vida de los pacientes.

En la práctica, a finales de 2023, el tratamiento aceptado de la anemia en pacientes con enfermedad de células falciformes sigue siendo la *hidroxicarbamida* y el uso cuidadoso de las transfusiones de sangre.

Búsqueda bibliográfica y metodología

Nuestra búsqueda bibliográfica se basó en el control 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 4 de septiembre de 2023. También investigamos en las bases de datos Embase (1980-semana 32 de 2023), Medline (1950-17 de agosto de 2023), Reprotox y la biblioteca Cochrane (CDSR: 2023, número 8, Central: 2023, número 7) y consultamos los sitios en línea del NICE y el registro de ensayos clínicos en clinicaltrials.gov hasta el 18 de agosto de 2023. 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 varios controles de calidad.

En respuesta a nuestra solicitud de información, Pharma Blue, la empresa que comercializaba este medicamento en Francia hasta el 12 de marzo de 2023, nos envió datos publicados y elementos relacionados con el empaquetado.

En respuesta a nuestra solicitud de información, Pfizer, la titular del permiso de comercialización desde el 8 de junio de 2023, no nos envió documentación sobre su producto.

1. Prescrire Editorial Staff “Crizanlizumab (Adakveo®) to prevent vaso-occlusive crises in sickle-cell disease. No proven clinical advantages, either as an adjunct to or instead of hydroxycarbamide” *Prescrire Int* 2022; **31** (233): 5-8.
2. Prescrire Rédaction “Principes de suivi des patients drépanocytaires” *Rev Prescrire* 2016; **36** (389): 197-203.
3. HAS - Commission de la Transparence “Avis-Oxbryta” 20 July 2022: 59 pages.
4. EMA - CHMP “Public assessment report for Oxbryta. EMEA/H/C/004869/0000” 16 December 2021: 161 pages.
5. US FDA - CDER “Application number 213137Orig1s000. Multi-discipline review” 25 November 2019: 259 pages.
6. European Commission “SmPC + PIL-Oxbryta” 8 June 2023.
7. Howard J et al. “Voxelotor in adolescents and adults with sickle cell disease (HOPE): long-term follow-up results of an international, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial” *Lancet Haematol* 2021; **8** (5): e323-e333.
8. Lee M et al. “First case of DRESS (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) associated with voxelotor” *Am J Hematol* 2021; **96** (11): e436-e439.
9. Lemon N et al. “Acute venous thromboembolism after initiation of voxelotor for treatment of sickle cell disease” *Am J Emerg Med* 2022; **55** (225): e1-e3.
10. Nagalapuram V and Kanter J “Multi-organ dysfunction secondary to abrupt discontinuation of voxelotor in a patient with severe sickle cell disease” *Am J Hematol* 2022; **97**: E318-E320.
11. Prescrire Rédaction “Les inducteurs enzymatiques en bref” *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2023.
12. Prescrire Rédaction “Fiche P1a. Inhibiteurs et substrats de l'isoenzyme CYP 3A4 du cytochrome P450 en bref” *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2023.

Cannabis Medicinal

Asociación entre el consumo de cannabis y la salud cardiovascular en los adultos estadounidenses

(Association of Cannabis Use With Cardiovascular Outcomes Among US Adults)

Jeffers AM, Glantz S, Byers AL, Keyhani S

Journal of the American Heart Association. 2024;13:e030178

<https://doi.org/10.1161/JAHA.123.030178>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2024; 27 (2)

Tags: cannabis, marihuana, efectos adversos del cannabis, cannabis y cardiopatía, problemas cardiovasculares

Resumen

Antecedentes. Estudiamos la asociación entre el consumo de cannabis y la salud cardiovascular en la población general, entre los no fumadores y entre los individuos más jóvenes.

Métodos y resultados. Se trata de un estudio poblacional transversal de datos recogidos entre 2016 y 2020 a través de la Encuesta de Vigilancia de Factores de Riesgo Conductuales (*Behavioral Risk Factor Surveillance Survey*) que se realiza en

27 estados y 2 territorios estadounidenses. Evaluamos la asociación del consumo de cannabis (número de días de consumo de cannabis en los últimos 30 días) con los resultados cardiovasculares autoinformados (enfermedad coronaria, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y una medida compuesta de esos tres) en modelos de regresión multivariable, ajustando por consumo de tabaco y otras características, en la población adulta de 18 a 74 años.

Se repitió este análisis para solo a los no fumadores, para los hombres <55 años y para las mujeres <65 años con riesgo de enfermedad cardiovascular prematura. Entre los 434.104

encuestados, la prevalencia de consumo diario y no diario de cannabis fue del 4% y el 7,1%, respectivamente. La odds ratio ajustada (aOR) para la asociación del consumo diario de cannabis y cardiopatía coronaria, infarto de miocardio, ictus y el resultado compuesto (cardiopatía coronaria, infarto de miocardio e ictus) fue de 1,16 (IC 95%, 0,98-1,38), 1,25 (IC 95%, 1,07-1,46), 1,42 (IC 95%, 1,20-1,68) y 1,28 (IC 95%, 1,13-1,44), respectivamente, con logaritmo de odds (*log odds*) proporcionalmente menores para los días de consumo entre 0 y 30 días al mes.

Entre los no fumadores, el consumo diario de cannabis también se asoció con el infarto de miocardio (aOR, 1,49 [IC 95%, 1,03-2,15]), el ictus (aOR, 2,16 [IC 95%, 1,43-3,25]) y la combinación de cardiopatía coronaria, infarto de miocardio e ictus (aOR, 1,77 [IC 95%, 1,31-2,40]). Las relaciones entre el consumo de cannabis y los resultados cardiovasculares fueron similares para los hombres <55 años y las mujeres <65 años.

Conclusiones

El consumo de cannabis se asocia a resultados cardiovasculares adversos, y un consumo más intenso (más días al mes) se asocia a una mayor probabilidad de eventos adversos.

Resistencia Antimicrobiana

Las bacterias pueden desarrollar resistencia a medicamentos con los que no se han topado antes: los científicos lo descubrieron hace décadas en un experimento clásico (*Bacteria can develop resistance to drugs they haven't encountered before – scientists figured this out decades ago in a classic experiment*)

Qi Zheng

The Conversation, 22 de febrero de 2024

<https://theconversation.com/bacteria-can-develop-resistance-to-drugs-they-havent-encountered-before-scientists-figured-this-out-decades-ago-in-a-classic-experiment-220283>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2024; 27 (2)

Tags: resistencia antimicrobiana, desarrollo de la resistencia antimicrobiana, capacidad para responder a infecciones, antibioterapia, bacteriófagos

¿Las bacterias mutan al azar o con un propósito? Los investigadores llevan más de un siglo dándole vueltas a este enigma [1].

En 1943, el microbiólogo Salvador Luria y el físico que se convirtió en biólogo, Max Delbrück, inventaron un experimento para argumentar que las bacterias mutaban sin un objetivo [2]. Utilizando su prueba, otros científicos demostraron que las bacterias podían adquirir resistencia a antibióticos con los que no se habían topado antes.

El experimento de Luria y Delbrück [3] ha tenido un efecto importante en la ciencia. Sus hallazgos ayudaron a Luria y Delbrück a ganar el Premio Nobel de Fisiología o Medicina en 1969 [4], y hoy en día los estudiantes aprenden este experimento en las aulas de biología [5]. Llevo más de 20 años estudiando este experimento en mi trabajo como bioestadístico [6].

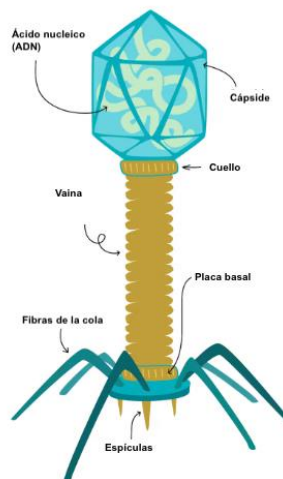
Décadas después, este experimento ofrece lecciones que siguen siendo relevantes hoy en día, porque sugiere que las bacterias pueden desarrollar resistencia a antibióticos que aún no se han desarrollado.

Máquinas tragamonedas y un momento de inspiración

Imagine un tubo de ensayo que contiene bacterias viviendo en un caldo nutritivo. El caldo está turbio debido a la alta concentración de bacterias que contiene. La adición al tubo de un virus que infecta a las bacterias (también conocido como fago [7]), mata a la mayoría de las bacterias y hace que el caldo se vuelva más claro.

Los bacteriófagos son virus que infectan específicamente a las bacterias. Kristina Dukart/iStock via Getty Images Plus

BACTERIÓFAGO



Sin embargo, si se mantiene el tubo de ensayo en condiciones favorables para el crecimiento de las bacterias, el caldo se volverá a hacer turbio con el tiempo. Esto indica que las bacterias desarrollaron resistencia contra los fagos y pudieron proliferar.

¿Qué papel desempeñaron los fagos en este cambio?

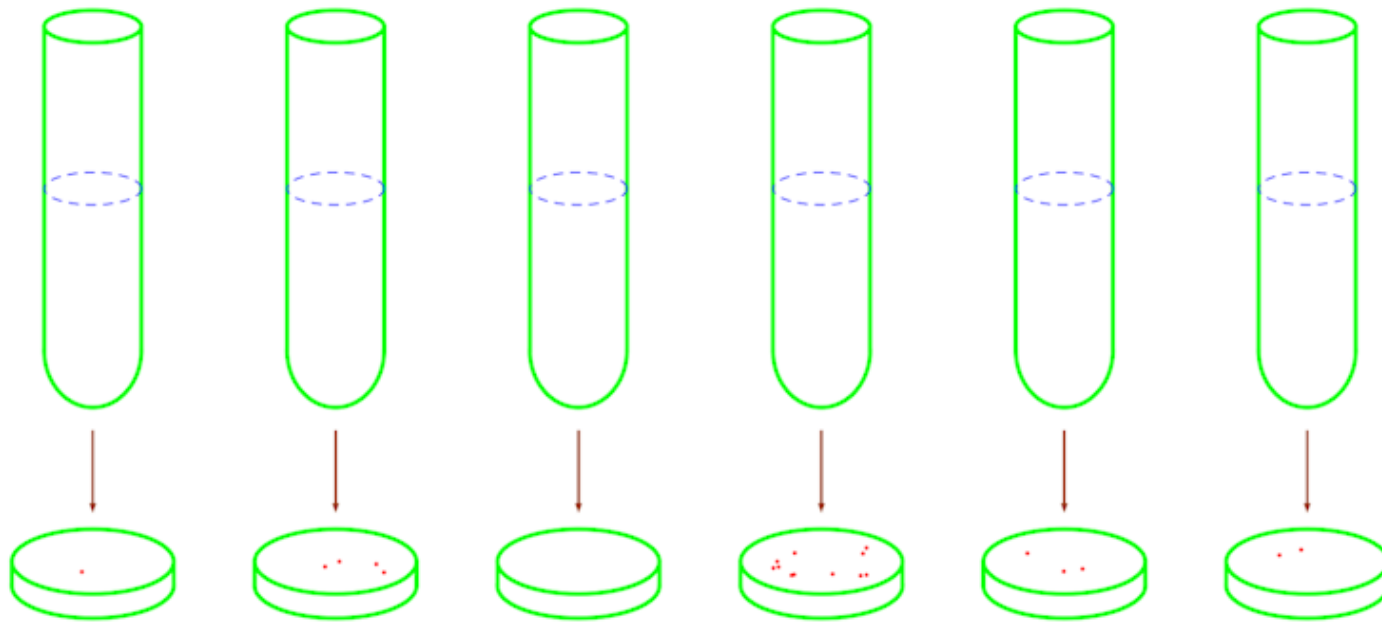
Algunos científicos creen que los fagos incitaron a las bacterias a mutar para sobrevivir. Otros han sugerido que las bacterias mutan de forma rutinaria al azar, y que el desarrollo de variantes resistentes a los fagos fue simplemente un resultado afortunado [8]. Luria y Delbrück habían estado trabajando juntos durante meses para resolver este enigma, pero ninguno de sus experimentos había tenido éxito.

La noche del 16 de enero de 1943, a Luria se le ocurrió una idea para descifrar el misterio mientras veía a un colega ganar el

premio mayor en una máquina tragamonedas. A la mañana siguiente, regresó apresuradamente a su laboratorio.

El experimento de Luria consistía en unos cuantos tubos y placas. Cada tubo contenía caldo nutritivo que ayudaría a la

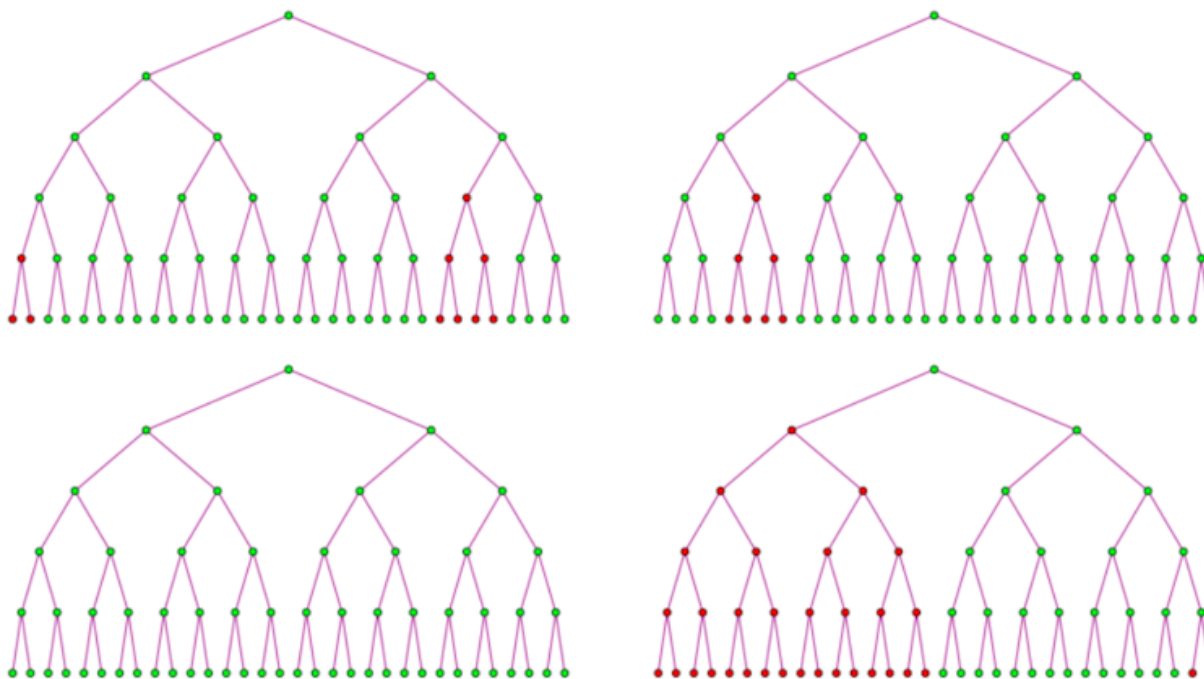
bacteria *E. coli* a multiplicarse, mientras que cada placa contenía material recubierto con fagos. Colocó unas cuantas bacterias en cada tubo y les dio dos oportunidades para generar variantes resistentes a los fagos. Podrían mutar en los tubos en ausencia de fagos, o podrían mutar en las placas en presencia de fagos.



Este diagrama del experimento de Luria y Delbrück muestra colonias de variantes de *E. coli* resistentes a los fagos (en rojo) que se desarrollan en placas de Petri. Qi Zheng, CC BY-SA

Si las bacterias desarrollan resistencia contra los fagos al interactuar con ellos, ninguna de las bacterias de los tubos debería presentar mutaciones. Por otro lado, solo algunas de las bacterias —digamos, 1 de cada 10 millones de bacterias— deberían generar variantes resistentes cuando se transfieren a una placa que contiene fagos. Cada variante resistente a los fagos se convertiría en una colonia, pero el resto de las bacterias morirían a causa de la infección.

Al día siguiente, Luria transfirió las bacterias de cada tubo a una placa llena de fagos. Al otro día, contó el número de colonias bacterianas resistentes que había en cada placa.



Si las bacterias desarrollan resistencia, independientemente de la interacción con los fagos, algunas de las bacterias de los tubos presentarán mutaciones. Esto se debe a que cada vez que una bacteria se divide en un tubo, tiene una pequeña probabilidad de engendrar una variante resistente. Si la generación inicial de bacterias es la primera en mutar, al menos la mitad de las bacterias serán resistentes en generaciones posteriores. Si una bacteria de la segunda generación es la primera en mutar, al menos una octava parte de las bacterias serán resistentes en generaciones posteriores.

Las mutaciones que confieren resistencia contra los fagos (en rojo) al principio generarán un gran número de variantes resistentes a los fagos, mientras que las mutaciones que se producen más tarde generarán solo unas pocas variantes resistentes. Qi Zheng, CC BY-SA

Al igual que los premios menores de las máquinas tragamonedas, las mutaciones de generaciones tardías son más frecuentes, pero generan menos variantes resistentes. Al igual que ocurre con los premios mayores, las mutaciones de primera generación son poco frecuentes, pero dan lugar a un gran número de variantes. Las mutaciones de primera generación son raras porque al principio solo hay un pequeño número de bacterias disponibles para mutar.

Por ejemplo, en un experimento de 20 generaciones, una mutación que se produjera en la 10ª generación de bacterias daría 1.024 variantes resistentes a los fagos. Una mutación que se produjera en la 17ª generación solo daría cuatro variantes resistentes a los fagos.

El número de colonias resistentes en los experimentos de Luria mostró un patrón similar al de los premios de las máquinas tragamonedas. La mayoría de las placas no contenían colonias mutantes o contenían un número reducido de ellas, pero varias contenían un gran número de colonias mutantes que Luria consideraba premios mayores. Esto significaba que las bacterias desarrollaban variantes resistentes antes de interactuar con los fagos en las placas.

El legado de un experimento

Luria envió una nota a Delbrück tras finalizar su experimento, pidiéndole que revisara su trabajo. Los dos científicos trabajaron juntos para escribir un artículo clásico [9] en el que describían el protocolo del experimento y un marco teórico para medir los índices de mutación bacteriana.

Otros científicos realizaron experimentos similares sustituyendo los fagos por penicilina [10] y por fármacos antituberculosos

[11]. Asimismo, descubrieron que las bacterias no necesitaban encontrarse con un antibiótico para adquirir resistencia a él.

Durante millones de años, las bacterias han recurrido a mutaciones aleatorias para hacer frente a entornos hostiles y en constante cambio [12]. Sus incesantes mutaciones aleatorias las llevarán inevitablemente a desarrollar variantes resistentes a los antibióticos del futuro.

La farmacoresistencia es una realidad de la vida que tendremos que aceptar y contra la que tendremos que seguir luchando.

Referencias

1. Penfold, W. J. On the Specificity of Bacterial Mutation, with a Résumé of the Results of an Examination of Bacteria found in Faeces and Urine, which undergo Mutation when grown on Lactose Media. *Journal of Hygiene*. 1912; 12(2), 195–217. <https://doi.org/10.1017/s0022172400017125>
2. Zheng, Q. The Luria-Delbrück Distribution: Early statistical thinking about evolution. *CHANCE*, 2010; 23(2), 15–18. <https://doi.org/10.1080/09332480.2010.10739800>
3. Zheng, Q. The Luria-Delbrück Distribution: Early statistical thinking about evolution. *CHANCE*, 2010b; 23(2), 15–18. <https://doi.org/10.1080/09332480.2010.10739800>
4. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1969. NobelPrize.org. (n.d.). <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1969/summary/>
5. Zheng, Q. What are we missing in teaching the Luria-Delbrück experiment? *Journal of Microbiology & Biology Education*. 2024. <https://doi.org/10.1128/jmbe.00161-23>
6. Zheng, Q. Progress of a half century in the study of the Luria–Delbrück distribution. *Mathematical Biosciences*. 1999; 162(1–2), 1–32. [https://doi.org/10.1016/s0025-5564\(99\)00045-0](https://doi.org/10.1016/s0025-5564(99)00045-0)
7. Erill, I. Viruses are both the villains and heroes of life as we know it. *The Conversation*. October 19, 2021. <https://theconversation.com/viruses-are-both-the-villains-and-heroes-of-life-as-we-know-it-169131>
8. Lewis, I. M. Bacterial Variation with Special Reference to Behavior of Some Mutable Strains of Colon Bacteria in Synthetic Media. *Journal of Bacteriology*, 1934; 28(6), 619–639. <https://doi.org/10.1128/jb.28.6.619-639.1934>
9. Luria, S. E., & Delbrück, M. Mutations of Bacteria from Virus Sensitivity to Virus Resistance. *Genetics*, 1943; 28(6), 491–511. <https://doi.org/10.1093/genetics/28.6.491>
10. Demerec, M. (). Production of staphylococcus strains resistant to various concentrations of penicillin. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1945; 31(1), 16–24. <https://doi.org/10.1073/pnas.31.1.16>
11. David, H. L. Probability Distribution of Drug-Resistant Mutants in Unselected Populations of Mycobacterium tuberculosis. *Applied Microbiology*, 1970; 20(5), 810–814. <https://doi.org/10.1128/am.20.5.810-814.1970>
12. Erill, I. Antibiotic resistance is not new – it existed long before people used drugs to kill bacteria. *The Conversation*. June 5, 2019. <https://theconversation.com/antibiotic-resistance-is-not-new-it-existed-long-before-people-used-drugs-to-kill-bacteria-115836>

Ante el creciente impacto de la resistencia a los antimicrobianos, el Grupo de liderazgo mundial (Global Leaders Group) exhorta a los estados miembros de la ONU a tomar medidas audaces y específicas (*Amid the escalating impact of antimicrobial resistance, the Global Leaders Group calls on UN Member States to take bold and specific action*)

WHO, Comunicado de prensa 4 de abril de 2024

<https://hq.worldhealthorganizationdepartmentofcommunications.cmail19.com/t/d-e-eyhjhc-iltldisq-m/>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2024; 27 (2)

Tags: resistencia a los antimicrobianos, prevenir la resistencia a los antibióticos, impacto de la resistencia antimicrobiana, RAMI, Una Salud, One Health, gestión apropiada de los antibióticos

En nombre del Grupo de liderazgo mundial (GLG o *Global Leaders Group*) sobre resistencia a los antimicrobianos, a

continuación, encontrará el siguiente comunicado de prensa y enlaces útiles.

Ginebra, 4 de abril de 2024 - Los resultados de un estudio económico confirman que el impactante número de víctimas humanas de la resistencia a los antimicrobianos (RAMI) que tenemos actualmente se verá agravado por un golpe catastrófico a la economía mundial, a menos que se tomen medidas más audaces y urgentes, ha declarado hoy el Grupo de liderazgo mundial sobre la RAMI.

La RAMI es ya una de las principales causas de muerte en el mundo, directamente responsable de 1,27 millones de fallecimientos al año, uno de cada cinco son niños menores de cinco años, principalmente en países de ingresos bajos y medios.

Se prevé que la RAMI no controlada reduzca la esperanza de vida y provoque gastos en materia de salud y pérdidas económicas sin precedentes

El estudio económico muestra que, sin una respuesta más contundente, se producirá una pérdida media de 1,8 años de esperanza de vida en todo el mundo, de aquí a 2035. El estudio también estima que la RAMI costará al mundo US\$412.000 millones al año en gastos adicionales de atención médica y US\$443.000 millones al año en pérdida de productividad de la mano de obra.

Las herramientas para hacer frente a la RAMI existen, pero su aplicación se debe ampliar de manera drástica

El estudio económico muestra que un conjunto de intervenciones intersectoriales contra la resistencia a los antimicrobianos costaría una media de US\$46.000 millones al año si se aplicara en todo el mundo, pero generaría un rendimiento de hasta US\$13 por cada US\$1 gastado, de aquí a 2050.

"Tenemos las herramientas para mitigar la crisis de la RAMI, y estos datos apuntan a un futuro devastador si no tomamos medidas más audaces ahora", afirma la presidenta del Grupo de liderazgo mundial sobre la RAMI, Mia Amor Mottley, primera ministra de Barbados. "Por eso, el Grupo de liderazgo mundial está haciendo recomendaciones y proponiendo objetivos para impulsar una respuesta mundial sólida frente a la RAMI y salvar millones de vidas".

El Grupo de liderazgo mundial pide a los estados miembros de la ONU que actúen con determinación

En un nuevo informe publicado hoy, el Grupo de liderazgo mundial insta a los dirigentes políticos a asumir compromisos específicos en la reunión de alto nivel sobre la resistencia a los antimicrobianos, que se celebrará en la Asamblea General de las Naciones Unidas el 26 de septiembre. El informe del Grupo de liderazgo mundial "en busca de compromisos y medidas concretas en respuesta a la resistencia a los antimicrobianos" [1] insta a los estados miembros de la ONU a garantizar que haya financiación suficiente, previsible y sostenible, procedente de fuentes nacionales y externas, para hacer frente a la resistencia a los antimicrobianos, en particular para resolver la disminución de los programas para la investigación y desarrollo de nuevos antibióticos. El Grupo de liderazgo mundial propone que los instrumentos de financiación existentes amplíen su alcance para incluir la resistencia a los antimicrobianos y aumenten las inversiones para apoyar la implementación de planes de acción

nacionales multisectoriales, especialmente en países de ingresos bajos y medios.

El informe señala como fundamental el contar con una gobernanza multisectorial responsable, eficaz y funcional para coordinar una respuesta mundial frente a la RAMI y aplicar con éxito las intervenciones. Para lograrlo, el Grupo de liderazgo mundial propone que se establezca un panel independiente para que monitoree la ciencia y la evidencia relacionadas con la resistencia a los antimicrobianos y elabore documentos al respecto, con el fin de informar las exigencias de soluciones y la acción, y que se formalice la Secretaría Conjunta Cuatripartita para facilitar la acción colaborativa y coordinada contra la resistencia a los antimicrobianos.

El Grupo de liderazgo mundial hace hincapié en la necesidad de mejorar la calidad de los datos sobre la resistencia a los antimicrobianos y su uso a través de la vigilancia y el monitoreo, y recomienda a los países que refuercen los recursos humanos y la capacidad de su infraestructura crítica. El informe subraya la necesidad de contar con sistemas de vigilancia sostenibles, sectoriales e integrados y de utilizar los datos para tomar medidas.

Dado que la prevención es la base de la respuesta frente a la RAMI, el Grupo de liderazgo mundial recomienda que los países apliquen estrategias para prevenir las infecciones en la salud humana, animal, y vegetal, la alimentación y los ecosistemas medioambientales, con el fin de reducir la necesidad de antimicrobianos.

Se necesitan objetivos globales para impulsar nuevas medidas contra la RAMI

Para impulsar la acción mundial y nacional contra la RAMI, el informe del Grupo de liderazgo mundial propone varios objetivos orientados a los resultados para acelerar el progreso:

- Para 2030, reducir en un 10% las muertes humanas causadas por la RAMI en todo el mundo.
- Para 2030, los antibióticos del grupo ACCESS [1] deben representar al menos el 80% del consumo humano total de antibióticos.
- Para 2030, se debe haber reducido la cantidad de antimicrobianos que se utilizan en el sistema agroalimentario a nivel mundial en al menos un 30-50%, con respecto al nivel actual;
- Para 2030, se debe haber eliminado el uso de antimicrobianos importantes para la salud humana en animales, excepto si se requieren con fines curativos, o en la producción de cultivos y sistemas agroalimentarios con fines no fitosanitarios.

El Grupo de liderazgo mundial insta a los estados miembros de la ONU a que consideren urgentemente estas recomendaciones. Los líderes mundiales tienen una oportunidad única en la reunión de alto nivel sobre la RAMI del 26 de septiembre de 2024 de tomar decisiones que salven vidas, medios de subsistencia y economías, tomando medidas para abordar la RAMI en todos los sectores.

Para más información, póngase en contacto con la secretaría del Grupo de liderazgo mundial en glg-comms@who.int

Antecedentes

El Grupo de liderazgo mundial sobre la Resistencia a los Antimicrobianos (RAMI) se creó en 2020 siguiendo la recomendación del grupo de coordinación interinstitucional de las Naciones Unidas (IACG o *Interagency Coordination Group*) sobre la resistencia a los antimicrobianos, con la misión de asesorar y abogar por la acción política para mitigar las infecciones resistentes a los medicamentos, mediante el acceso y el uso responsable y sostenible de los antimicrobianos. El apoyo administrativo al GLG corre a cargo de la Secretaría Conjunta Cuatripartita (QJS o *Quadripartite Joint Secretariat*) sobre Resistencia a los Antimicrobianos, un esfuerzo conjunto de las organizaciones cuatripartitas (la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura [FAO o *Food and Agriculture Organization of the United Nations*], el Programa de las Naciones Unidas para el Medio Ambiente [PNUMA o *United Nations Environment Programme*], la Organización Mundial de la Salud [OMS o *World Health Organization*] y la Organización Mundial de Salud Animal [OMSA o *World Organisation for Animal Health*]).

El GLG está presidido por Su Excelencia la primera ministra de Barbados, Mia Amor Motley; el vicepresidente es el Honorable Dr. Chris Fearne, viceprimer ministro de Malta. Entre los miembros del Grupo de liderazgo mundial, figuran ministros gubernamentales, académicos y personalidades influyentes del sector privado y de la sociedad civil, así como los directores de las organizaciones cuatripartitas.

El Grupo de liderazgo mundial está aplicando su plan de acción continuo en seis áreas prioritarias:

- 1) Acción política sostenida sobre la RAMI;
- 2) Transformar la salud humana y animal y los ecosistemas alimentario, vegetal y medioambiental centrándose en la prevención y el control de las infecciones y el uso responsable
- 3) Abogar por la mejora de la vigilancia y el monitoreo del uso y la resistencia a los antimicrobianos en todos los sectores, lo que incluye guiar el establecimiento de objetivos e intervenciones y evaluar sus impactos;

Lista de antimicrobianos de importancia médica de la OMS. Una herramienta de gestión de riesgos para mitigar la resistencia a los antimicrobianos debida a su uso no humano (*WHO List of Medically Important Antimicrobials A risk management tool for mitigating antimicrobial resistance due to non-human use*)

WHO, 2024

ISBN 978-92-4-008461-2 (electronic version), ISBN 978-92-4-008462-9 (print version)

https://cdn.who.int/media/docs/default-source/gcp/who-mia-list-2024-lv.pdf?sfvrsn=3320dd3d_2 (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2024; 27 (2)

Tags: mitigar la resistencia a los antimicrobianos, Una Salud, One Health, RAMI, gestión apropiada de los antibióticos, los antibióticos en veterinaria

El objetivo de esta lista es:

- 4) Aumentar la movilización de recursos financieros internos y externos, especialmente para la implementación de planes de acción nacionales en países de ingresos bajos y medios;
- 5) Innovar en todos los sectores para garantizar una fuente sostenible de antimicrobianos (en particular antibióticos), vacunas, pruebas diagnósticas, herramientas de gestión de residuos y alternativas seguras y eficaces a los antimicrobianos, y garantizar un acceso equitativo a estos productos; y
- 6) Abogar por una acción basada en la evidencia para abordar los aspectos medioambientales de la RAMI.

[1] Los antibióticos del grupo Access tienen actividad contra una amplia gama de patógenos susceptibles de aparición frecuente, que además tienen menos posibilidades de que se desarrollen resistencias que los antibióticos de los otros grupos: Clasificación AwARE (Access, Watch, Reserve o Acceso, Precaución y Reserva) de la OMS de los antibióticos para la evaluación y el monitoreo de su uso, 2023 [2].

Informe del Grupo de liderazgo mundial:

<https://www.amrleaders.org/resources/m/item/glg-report>

Anexo al informe del Grupo de liderazgo mundial:

<https://www.amrleaders.org/resources/m/item/annex-to-the-glg-report>

El informe de relaciones públicas está publicado: aquí [3].

<https://hq.worldhealthorganizationdepartmentofcommunications.createsend1.com/t/d-l-eyhjhc-iltldisq-p/>

Referencias

1. GLG report: Towards specific commitments and action in the response to antimicrobial resistance. Global Leaders Group on Antimicrobial Resistance. April 4, 2024. <https://www.amrleaders.org/resources/m/item/glg-report>
2. Essential Medicines (EML). AWaRe classification of antibiotics for evaluation and monitoring of use, 2023. World Health Organization. July 26, 2023. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MHP-HPS-EML-2023.04>
3. Amid the escalating impact of antimicrobial resistance, the Global Leaders Group calls on UN member states to take bold and specific action. Global Leaders Group on Antimicrobial Resistance. April 3, 2024. <https://www.amrleaders.org/news-and-events/news/item/03-04-2024-amid-the-escalating-impact-of-antimicrobial-resistance-the-global-leaders-group-calls-on-un-member-states-to-take-bold-and-specific-action>

- ayudar a las autoridades competentes de los sectores de la salud pública y la salud animal, los reguladores, los veterinarios, los paraprofesionales de veterinaria, los profesionales de salud que cuidan de animales acuáticos/vegetales/cultivos, los médicos en ejercicio y los

prescriptores de antimicrobianos, así como a otras partes interesadas, a identificar el tipo de antimicrobianos que se utilizan en sectores no humanos que podrían presentar un mayor riesgo para las poblaciones humanas y cómo podría gestionarse el uso de antimicrobianos para minimizar la resistencia a los antimicrobianos (RAMI) de importancia médica;

- clasificar los antimicrobianos autorizados para uso en humanos, tanto en humanos como en animales, y los no autorizados para uso humano, en función de su importancia médica en la medicina humana, teniendo en cuenta al mismo tiempo el riesgo potencial de desarrollar y propagar la RAMI; y
- ayudar en la gestión de riesgos relacionados con el uso adecuado de antimicrobianos y la resistencia a los antimicrobianos en sectores no humanos

Los destinatarios de este documento son, entre otros

- los reguladores nacionales, autoridades competentes y responsables políticos de ministerios de salud y ministerios de agricultura o autoridades equivalentes encargadas de regular, supervisar y garantizar el uso prudente de los antimicrobianos;
- veterinarios, paraprofesionales de veterinaria, profesionales de la salud de los animales acuáticos/vegetales/cultivos, médicos en ejercicio y prescriptores de antimicrobianos;
- los comités directivos o coordinadores nacionales encargados de elaborar, aplicar y supervisar los planes nacionales de uso de antimicrobianos, las políticas y las normas para mitigar la resistencia a los antimicrobianos a escala nacional; y
- productores de animales para la alimentación; compradores institucionales de alimentos; empresas de la alimentación, incluyendo restaurantes y empresas de catering; tiendas de comestibles; y otros proveedores de carne, aves de corral y productos lácteos.

Tendencias mundiales en la resistencia al carbapenem y en las resistencias difíciles de tratar de las bacterias patógenas prioritarias de la Organización Mundial de la Salud: Programa de vigilancia ATLAS 2018-2022.

(Global trends in carbapenem- and difficult-to-treat-resistance among World Health Organization priority bacterial pathogens: ATLAS surveillance program 2018-2022)

Wise MG, Karlowsky JA, Mohamed N et al.

J Glob Antimicrob Resist. 2024;37:168-175. doi: 10.1016/j.jgar.2024.03.020.

[https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213-7165\(24\)00072-9](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213-7165(24)00072-9) (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2024; 27 (2)

Tags: bacterias resistentes a los carbapenémicos, pseudomona aeruginosa, resistencia a los antibióticos difícil de tratar, enterobacterias, meropenem

Aspectos destacados

- Las tasas de enterobacterias resistentes a los carbapenémicos (CRE) aumentaron significativamente en las regiones Asia-Pacífico (APAC), Europa (EU), Latinoamérica (LATAM), Oriente Medio-África (MEA) y Norteamérica (NA) (2018-2022)
- Las tasas CRE disminuyeron en Norte América entre 2018 y 2022
- Las tasas de pseudomona aeruginosa resistente a los carbapenémicos (CRPA) y complejo A. baumannii-calcoaceticus resistente a carbapenémicos (CRAB) se mantuvieron estables, mientras que las tasas de resistencias difíciles de tratar (DTR) aumentaron en todas las regiones
- En la mayoría de las regiones, el aumento de las tasas de enterobacterias resistentes a los carbapenémicos (CRE) se atribuyó a infecciones adquiridas en el hospital
- Aumenta la incidencia New Delhi metalo-β-lactamasa (NMD) entre las enterobacterias no susceptibles a meropenem

Resumen

Objetivos. Informar sobre las tendencias en la resistencia a los carbapenémicos y la resistencia difícil de tratar (DTR) entre los cultivos clínicos de patógenos Gram-negativos prioritarios

aislados en pacientes del programa de vigilancia global ATLAS entre 2018 y 2022.

Métodos. Se realizaron pruebas de microdilución en caldo de referencia en un laboratorio central para 79.214 aislados de enterobacterias, 30.504 de pseudomonas aeruginosa y 13.500 del complejo acinetobacter baumannii-calcoaceticus recogidos por un grupo establecido de 157 centros médicos de 49 países de las regiones de Asia-Pacífico (APAC), Europa (EUR), Latinoamérica (LATAM), Oriente Medio-África (MEA) y Norteamérica (NA). Las concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) se interpretaron según los puntos de corte 2023 CLSI M100. Se identificaron genes de β-lactamasa en los cultivos de enterobacterias no susceptibles a meropenem (CMI ≥ 2 mg/L).

Resultados. La detección de enterobacterias resistentes a carbapenémicos (CRE) aumentó (P < 0,05) en las regiones APAC, EUR, LATAM y MEA y disminuyó en NA, mientras que los porcentajes anuales de resistencia difícil de tratar (DTR) aumentaron en las cinco regiones. La pseudomona aeruginosa resistente a carbapenémicos (CRPA; disminuyó en la región MEA) y el complejo A. baumannii-calcoaceticus resistente a carbapenémicos (CRAB; disminuyó en la región MEA y aumentó en EUR) se mantuvieron relativamente estables a lo largo del tiempo en todas las regiones, aunque, en particular, los porcentajes anuales de aislados del complejo A. baumannii-calcoaceticus (CRAB) y de resistencias difíciles de tratar (DTR) fueron sistemáticamente >25 puntos porcentuales más bajos en NA que en otras regiones. Para todas las regiones excepto NA, la mayoría de los cambios en los porcentajes de CRE podrían atribuirse a infecciones adquiridas en el hospital. Entre las

enterobacterias no susceptibles a meropenem, la *klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas (KPC) fue la carbapenemasa más frecuente en NA y EUR todos los años. La New Delhi metalo- β -lactamasa (NDM) fue la carbapenemasa que se detectó con mayor frecuencia en otras regiones del mundo en 2022.

Un nuevo informe documenta un aumento de la farmacorresistencia del VIH al dolutegravir

OMS, Comunicado de prensa, 5 de marzo de 2024

<https://www.who.int/es/news/item/05-03-2024-new-report-documents-increase-in-hiv-drug-resistance-to-dolutegravir>

[La versión más reciente del informe](#) de la Organización Mundial de la Salud (OMS) sobre la farmacorresistencia del VIH [1] se hace eco de aquellos ámbitos en los que la farmacorresistencia va en aumento y ofrece recomendaciones a los países para que puedan hacer un seguimiento de los posibles desafíos y darles respuesta.

El informe combina noticias alentadoras con otras preocupantes. Por un lado, destaca los elevados niveles de supresión vírica del VIH (>90%) en grupos de población que reciben tratamiento antirretrovírico (TAR) con dolutegravir (DTG). Sin embargo, de los datos procedentes de la observación y de las encuestas que se han llevado a cabo a escala nacional se desprende que los niveles de farmacorresistencia del VIH al DTG superan los observados en los ensayos clínicos.

Desde 2018, la OMS recomienda el dolutegravir como tratamiento preferido de primera y segunda línea contra el VIH para todos los grupos de población. Es más eficaz, más fácil de tomar y tiene menos efectos secundarios que otros medicamentos actuales. Asimismo, posee una barrera genética alta a la farmacorresistencia.

Con todo, en las cuatro encuestas notificadas, los niveles de resistencia al dolutegravir oscilaron entre el 3,9% y el 8,6%, y alcanzaron el 19,6% entre las personas que llevaban tiempo recibiendo tratamiento y que habían pasado a un TAR con DTG con una carga viral del VIH elevada. Hasta la fecha, son pocos los países que han notificado a la OMS los datos de las encuestas.

«Los preocupantes datos de resistencia en personas con carga viral no suprimida pese al tratamiento con dolutegravir ponen de manifiesto la necesidad de aumentar la vigilancia y de redoblar los esfuerzos para optimizar la calidad de la atención del VIH», declaró la Dra. Meg Doherty, Directora del Departamento de la OMS de los Programas Mundiales sobre el VIH, la Hepatitis y las Infecciones de Transmisión Sexual. «La vigilancia estandarizada de la farmacorresistencia del VIH es esencial para prevenir, monitorear y responder de manera eficaz a estos desafíos».

Haití fue el único país que notificó los datos de una encuesta sobre la farmacorresistencia del VIH entre niños menores de 1 año que no habían recibido TAR o que comenzaban a recibirlo. Se observó que un niño menor de 1 año cuya madre había recibido TAR con DTG mostraba resistencia a este. El manejo eficaz de las cargas virales elevadas entre las mujeres embarazadas y lactantes es clave para prevenir la transmisión del VIH a los niños menores de 1 año. Será importante aumentar la

Conclusión. Las tasas de CRE, CRPA, CRAB y DTR varían entre las regiones del mundo a lo largo del tiempo, lo que pone de relieve la necesidad de mantener una vigilancia continua para informar sobre las estrategias de tratamiento y la administración de antimicrobianos.

vigilancia sistemática de la farmacorresistencia del VIH entre los niños menores de 1 año a los que se acaba de diagnosticar infección por el VIH y que aún no reciben tratamiento para determinar qué opción de TAR es la adecuada para cada caso en el futuro.

Los objetivos globales no avanzan según lo previsto

En 2022, más del 75% de los 39 millones de personas que viven con el VIH en todo el mundo recibían tratamiento contra el VIH. Los países han aplicado las recomendaciones de la OMS, y 116 de los 127 países han adoptado el tratamiento de primera línea con DTG preferido por la OMS para adultos y adolescentes, mientras que el 74% de los países de ingreso bajo y mediano que han presentado informes han optado por monitorizar la carga viral en adultos y adolescentes.

Con todo, los avances para alcanzar las metas de los ODS se han estancado, ya que se estima que sigue habiendo 1,3 millones de nuevas infecciones por el VIH y 630 000 muertes por causas relacionadas con el VIH. Entre 2017 y 2022, en el caso de la mayoría de los países que presentaron informes a través del sistema Monitoreo Global del Sida (GAM), los indicadores de calidad programáticos para el tratamiento del VIH no alcanzaron los objetivos mundiales establecidos, lo que recalca la necesidad de mejorar de forma proactiva la calidad de los servicios de tratamiento y atención del VIH.

En 2022, solo 12 de los 45 países prioritarios para la OMS comunicaron que habían llevado a cabo encuestas o habían integrado la vigilancia de los indicadores de alerta temprana sobre la farmacorresistencia del VIH en sus sistemas ordinarios de seguimiento y evaluación. Muchos países siguen sin alcanzar sus objetivos en cuanto a la optimización de la continuidad de la atención, la supresión vírica a nivel de la población y el paso de las personas con fracaso virológico a otros esquemas terapéuticos. Además, continúan produciéndose episodios de desabastecimiento de medicamentos antirretrovíricos, lo que puede afectar negativamente a la observancia del tratamiento por parte de los pacientes.

La OMS recomienda que los países implementen sistemáticamente una vigilancia normalizada de la farmacorresistencia del VIH a fin de hacer un seguimiento de la prevalencia y las pautas de resistencia entre las personas que no logran la supresión de la carga viral. Este aspecto es fundamental, ya que la información y los datos de las encuestas influyen en la elaboración de las directrices de tratamiento y orientan la calidad de los programas de tratamiento.

Orientación recomendada para la adopción de medidas en los países

El informe también documenta casos de resistencia a los inhibidores de la transferencia de cadenas por la integrasa (ITCI) tras una exposición reciente al cabotegravir (CAB-LA). El retraso en la detección y en la confirmación de la infección por el VIH puede aumentar el riesgo de que aparezca resistencia a los ITCI. Desde 2022, la OMS ha recomendado el uso de CAB-LA inyectable de acción prolongada como opción adicional para la prevención del VIH en el caso de las personas con riesgo sustancial de infección por el VIH.

A pesar del posible riesgo de que aparezca resistencia, la OMS recomienda el uso del CAB-LA para la profilaxis previa a la exposición (PPrE) y pide acompañar la ampliación de la PPrE de una vigilancia normalizada de la farmacorresistencia entre las personas que dan positivo en las pruebas del VIH mientras reciben este tipo de profilaxis.

El seguimiento rutinario de los indicadores sobre la calidad de la atención, tanto a nivel clínico como nacional, así como la adopción de medidas para abordar un posible desempeño subóptimo, continúa siendo una de las piedras angulares del éxito de los programas de TAR. Los indicadores clave de la calidad de la atención incluyen la recogida puntual del TAR, la continuidad

del tratamiento, la cobertura de las pruebas de carga viral, la realización oportuna de la segunda prueba de carga viral, el desabastecimiento de medicamentos antirretrovíricos y el cambio oportuno al tratamiento antirretrovírico de segunda línea.

El nuevo informe sobre la farmacorresistencia del VIH insiste en la importancia de fortalecer los sistemas de notificación de datos, de modo que los países puedan llevar a cabo un seguimiento y una notificación efectivos de los indicadores sobre la calidad de la atención. Destaca la participación activa de las clínicas y los programas de TAR a la hora de utilizar los datos resultantes de los indicadores para concebir unas soluciones sostenibles y adecuadas a nivel local. Estos esfuerzos son cruciales para optimizar la calidad de la prestación de servicios, reduciendo así la aparición del VIH farmacorresistente.

Reducir al mínimo la propagación de la farmacorresistencia del VIH es un componente clave de la respuesta más amplia a escala mundial frente a la resistencia a los antimicrobianos que exige una acción coordinada en todos los sectores gubernamentales y niveles de la sociedad.

Referencia

1. WHO. HIV drug resistance – brief report 2024, 29 de febrero de 2024 <https://www.who.int/publications/i/item/9789240086319>

Acelerar el acceso a los antibióticos y su administración: un nuevo modelo para salvaguardar la salud pública.

(Accelerating antibiotic access and stewardship: a new model to safeguard public health).

Cohn J, Mendelson M, Kanj SS, Shafiq N, Boszczowski I, Laxminarayan R.

Lancet Infect Dis. 2024;S1473-3099(24)00070-7. doi: 10.1016/S1473-3099(24)00070-7.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1473309924000707>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2024; 27 (2)

Tags: hub and spoke, combatir la resistencia antimicrobiana, políticas para combatir la resistencia antimicrobiana

Resumen

Esta Opinión Personal analiza los retos a los que se enfrentan, especialmente los países de ingresos bajos y medios (PIBM), para responder a la creciente carga de la resistencia bacteriana a los antimicrobianos. Muchos pacientes de estos países no tienen acceso a los tratamientos eficaces y asequibles que son necesarios para tratarlos con éxito. Al mismo tiempo, los modelos tradicionales de administración de antimicrobianos se enfrentan a dificultades de implementación debido a las limitaciones financieras, del sistema de salud y de los recursos humanos. Estas limitaciones exigen un cambio de paradigma en la forma como los antimicrobianos se administran en los países

de ingresos altos, que a menudo requiere muchos recursos y tiene como objetivo la contención de costes, y se debe adoptar un concepto más amplio de acceso sostenible. Sugerimos un modelo de administración adaptado al contexto que siga haciendo hincapié en proporcionar el antibiótico adecuado, en el momento adecuado, durante el tiempo adecuado y a un precio asequible. Aprovechando las enseñanzas de otras enfermedades, como la tuberculosis, identificamos intervenciones como la delegación de tareas a diversos profesionales de la salud y la implantación de un modelo *hub-and-spoke* (un modelo de distribución que se basa en una ubicación central [hub] y una serie de radios [spokes] que salen del centro) para apoyar el uso adecuado de los antibióticos, a fin de permitir un acceso óptimo y la maximización de los escasos recursos.

Los bonos de exclusividad de datos transferibles no son la solución a la crisis del desarrollo de antimicrobianos

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2024; 27 (2)

Tags: promover el desarrollo de antibióticos nuevos, bonos transferibles para la industria, premiar la innovación, incentivos para innovar inadecuados

Tanto el BMJ [1] como el Lancet [2] han publicado artículos criticando la propuesta europea de estimular la producción de antibióticos a través de bonos de exclusividad de datos transferibles.

La resistencia a los antimicrobianos afecta a todo el mundo, resulta en muertes evitables y eleva los costos para la salud. Solo en la Unión Europea resulta en 35.000 muertes anuales y cuesta €1.500 millones a los servicios de salud. En la reforma de 2023, la Comunidad Europea propone reducir la resistencia a los antimicrobianos a través de las siguientes medidas: (1) adoptando la estrategia una sola salud, destacando (2) el uso prudente de

antimicrobianos (por ejemplo, las recetas racionales para los seres humanos y la reducción de las ventas de antibióticos para los animales de granja y la acuicultura en un 50 %); (3) mejorando el acceso y la asequibilidad de los antimicrobianos; (4) promoviendo la cooperación y el apoyo global al nuevo Acuerdo de Pandemia de la OMS para la prevención, la preparación y la respuesta a pandemias, y manteniendo la resistencia a los antimicrobianos como una cuestión clave para la implementación de la Estrategia de Salud Mundial de la UE y (5) promoviendo la investigación y la innovación tecnológica utilizando a los vales de exclusividad de datos transferibles (TDEV) como incentivo para el desarrollo de antimicrobianos innovadores.

Sin embargo, según el BMJ y el Lancet, así como otros artículos que ya hemos resumido en los boletines de Salud y Fármacos [3], el uso de vales de exclusividad de datos transferibles (TDEV) no es la solución, pues perpetúa los altos precios de los medicamentos sin garantizar que se desarrollen nuevos antimicrobianos para combatir a los microbios multirresistentes. Se sugiere que los políticos desarrollen estrategias que incentiven el desarrollo de los medicamentos que no estén vinculadas con los precios.

Estos vales constituyen un incentivo complejo y no se ha demostrado que sean efectivos, pero cuentan con el apoyo de la industria farmacéutica. En teoría, la empresa que desarrolle un antibiótico nuevo, al obtener el permiso de comercialización recibiría un vale que posteriormente podría aplicar a un medicamento no relacionado (por ejemplo, una inmunoterapia contra el cáncer), ampliando su periodo de patente hasta 1 año. Si el desarrollador del antibiótico no desea utilizar el vale, la empresa podría venderlo.

La exclusividad de los datos garantiza un monopolio de mercado al prohibir que los competidores registren un producto genérico o biosimilar. Además, aunque la Comunidad Europea dice que solo se entregarán vales por los antimicrobianos que respondan a los patógenos prioritarios reconocidos por la OMS, la realidad podría ser otra. La OMS, en su informe de 2021, lamentó que solo 6 de los 27 antibióticos que se están desarrollando para abordar los patógenos prioritarios cumplen al menos un criterio de innovación y solo dos son activos contra las bacterias multirresistentes. El 80% de los antibióticos «nuevos» pertenecen a clases que conducen fácilmente a la resistencia cruzada. Es decir, que los vales no aportarán grandes beneficios en términos de generar antimicrobianos verdaderamente novedosos, el objetivo final del incentivo.

Para combatir eficazmente la resistencia antimicrobiana, los antibióticos deben estar disponibles y se deben usar con prudencia, no solo en unos pocos países, sino en todas partes. Se sabe que la mayoría de los medicamentos nuevos se registran inicialmente en países de más altos ingresos, y solo más tarde llegan a los países de bajos ingresos, donde su accesibilidad es limitada. El acceso a los antibióticos es desigual incluso entre los países de altos ingresos. Por ejemplo, de los 18 antibióticos aprobados entre 2010 y 2019, 17 se comercializaron en EE UU, pero solo dos en Canadá. De los 14 antibióticos nuevos aprobados por la EMA, 10 o más se comercializaron en el Reino Unido y Suecia, pero no en otros países europeos.

Los vales de exclusividad transferibles obligan a los países a pagar por un antibiótico sin garantizar que esté disponible para los pacientes, y no promoverán un acceso mundial equitativo a nuevos antibióticos, en contra del objetivo de la Estrategia Mundial de Salud de la UE para 2022 de "mejorar la equidad en el acceso a las vacunas y otras contramedidas [médicas]".

Además, su costo será imprevisiblemente caro. Las empresas han estimado que su costo para los países europeos será de entre €350 y €840 millones por vale (la diferencia entre el monopolio y los precios de los genéricos o biosimilares), pero los autores de los artículos estiman que podría ser mucho más.

Las empresas utilizarán estos vales para ampliar los monopolios de sus medicamentos financieramente lucrativos, lo que conllevará un aumento del costo de los servicios de salud y retrasará la disponibilidad de genéricos o biosimilares más baratos.

Los expertos proponen el uso de incentivos desvinculados de las ventas, pero estrechamente vinculados al valor clínico del medicamento. En primer lugar, la financiación inicial debe «impulsar» la investigación y el desarrollo tempranos y la investigación preclínica, como se recomienda en el informe de Preparación y Respuesta a Emergencias de Salud (HERA), y proporcionar recursos adecuados para la investigación básica y clínica para combatir la resistencia antimicrobiana en general. El informe HERA incluye un Esquema Anual de Garantía de Ingresos como complemento a las ventas que se concreten en el mercado. Otros incentivos son las recompensas de entrada en el mercado, o una recompensa basada en hitos para las fases I y II del desarrollo de medicamentos.

El desarrollo de medicamentos antimicrobianos se presta a desvincular los incentivos para la innovación del precio de venta del medicamento. La desvinculación podría implementarse a través de la financiación directa y los premios al alcanzar ciertos hitos, y posiblemente se podría combinar con los compromisos de compra para asegurar las perspectivas de mercado. Este tipo de incentivos se están testando en el Reino Unido y Suecia.

Los pros y los contras de las posibles soluciones para incentivar la innovación antimicrobiana deben ser analizados sobre la base de sus beneficios para la salud pública. Los TDEV parecen ser los menos propensos a producir los resultados deseados.

Fuente Original.

1. Berner-Rodoreda A, Cobelens F, Vandamme A, et al (*Transferable data exclusivity vouchers are not the solution to the antimicrobial drug development crisis: a commentary on the proposed EU pharma regulation*) BMJ Global Health 2024;9:e014605. <https://gh.bmj.com/content/9/2/e014605>
2. Årdal C, Baraldi E, Busse R, Castro R, Ciabusch F, Cisneros JM, Gyssens IC, Harbarth S, Kostyanov T, Lacotte Y, Magrini N, McDonnell A, Monnier AA, Moon S, Mossialos E, Peñalva G, Ploy MC, Radulović M, Ruiz AA, Røttingen JA, Sharland M, Tacconelli E, Theuretzbacher U, Vogler S, Sönksen UW, Åkerfeldt K, Cars O, O'Neill J.. Transferable exclusivity voucher: a flawed incentive to stimulate antibiotic innovation. Lancet. 2024 Jan 13;403(10422):e2-e4. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36774936/>
3. <https://medicineslawandpolicy.org/2023/03/how-not-to-to-solve-a-crisis-the-european-commissions-plan-for-transferable-data-exclusivity-vouchers/>; <https://www.msfacecess.org/msf-responds-european>

La resistencia a los antimicrobianos y la gran brecha: la desigualdad en las prioridades y agendas entre el Norte Global y el Sur Global amenaza la mitigación de la resistencia a los antimicrobianos a nivel global.

(Antimicrobial resistance and the great divide: inequity in priorities and agendas between the Global North and the Global South threatens global mitigation of antimicrobial resistance)

Mendelson M, Laxminarayan R, Limmathurotsakul D et al.

Lancet Glob Health 2024;12(3):e516-e521. doi: 10.1016/S2214-109X(23)00554-5.

[https://www.thelancet.com/journals/langlo/article/PIIS2214-109X\(23\)00554-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/langlo/article/PIIS2214-109X(23)00554-5/fulltext) (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2024; 27 (2)

Tags: resistencia a los antimicrobianos, agenda coordinada para combatir la resistencia a los antimicrobianos, políticas para evitar la resistencia antimicrobiana

Resumen

Se requiere una estrategia global coordinada para minimizar los efectos catastróficos de la creciente resistencia bacteriana a los antimicrobianos sobre la seguridad en la salud, la alimentación, las condiciones medioambientales y la geopolítica, y para garantizar que ningún país o región se quede atrás. Desde este punto de vista, sostenemos que las divergencias en la disponibilidad de recursos, las necesidades y las prioridades del Norte Global y del Sur Global en cuanto a las acciones

necesarias para mitigar la pandemia de resistencia a los antimicrobianos constituyen una amenaza directa a su éxito. Argumentamos que la evidencia sugiere que hay que priorizar y apoyar las intervenciones de prevención de infecciones (es decir, agua limpia y saneamiento seguro, aumento de la cobertura de vacunas y mejora de las medidas de prevención de infecciones para la producción de alimentos en el Sur Global, a lo que se contraponen la estrategia de investigación y el desarrollo de nuevos antibióticos en el Norte Global) y recalibrar los recursos de financiación globales para abordar esta necesidad. Hacemos un llamado a los líderes mundiales para que rectifiquen la respuesta actual, que amenaza la mitigación de la pandemia de resistencia a los antimicrobianos.

Comprender la experiencia y las necesidades de apoyo de las personas que viven con infecciones resistentes a los antimicrobianos en el Reino Unido a través de un análisis fenomenológico interpretativo. *(Understanding the lived-experience and support-needs of people living with antimicrobial resistance in the UK through interpretative phenomenological analysis)*

Hamilton, R.A., Lond, B., Wilde, L. et al

Sci Rep 2024; 14: 3403. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-53814-6>

<https://www.nature.com/articles/s41598-024-53814-6#citeas> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2024; 27 (2)

Tags: infecciones resistentes a los antibióticos, experiencia de los que viven con infecciones resistentes a los antibióticos, educar a profesionales de la salud a interactuar con pacientes con infecciones resistentes

Resumen

En 2022, en el Reino Unido se produjeron casi 54.000 infecciones graves por bacterias resistentes, pero no hay información sobre su impacto a largo plazo en la vida de los pacientes y sobre el apoyo que estos necesitan. Esta investigación pretendía responder a la pregunta "¿Cuáles son los elementos clave de la experiencia y las necesidades de apoyo de las personas que viven con infecciones resistentes a los antimicrobianos en el Reino Unido?".

Se realizaron entrevistas semiestructuradas en profundidad a nueve personas que habían vivido con infecciones o colonias resistentes durante 12 meses o más. Se utilizó el análisis fenomenológico interpretativo para estudiar los relatos e ilustrar las experiencias individuales y las necesidades de apoyo. Los participantes experimentaron marginación y aislamiento, pero también empoderamiento, y lo expresaron a través de tres temas principales:

- (1) Vivo con miedo y estigma: el impacto a largo plazo de la RAMI;
- (2) Estoy luchando por mi cuenta: Un viaje hacia la autodefensa; y
- (3) Me gusta compartir mi historia:

El papel de las comunidades RAMI. Todos los participantes percibieron falta de conocimientos, información y apoyo por parte de los médicos; dificultades para acceder a información fiable y comprensible; y falta de comprensión por parte de familiares y amigos.

Las organizaciones altruistas y los grupos en línea les proporcionaron apoyo para afrontar su situación y mejorar su bienestar y la salud mental. Los médicos y los servicios de salud deben proporcionar información científica, comprensible y cercana sobre la RAMI, su transmisión, la prevención y la vida con RAMI en el momento del diagnóstico, que debe seguir estando fácilmente disponible después del diagnóstico.

Revisión de la evidencia y recomendaciones para aplicar la genómica a la vigilancia de la resistencia a los antimicrobianos: informes de un grupo internacional de expertos. (*Evidence review and recommendations for the implementation of genomics for antimicrobial resistance surveillance: reports from an international expert group*)

Baker KS, Jauneikaite E, Nunn JG et al. SEDRIC Genomics Surveillance Working Group.

Lancet Microbe. 2023;4(12):e1035-e1039. doi: 10.1016/S2666-5247(23)00281-1.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37977164/> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2024; 27 (2)

Resumen

Casi un siglo después del inicio de la era de los antibióticos, que se ha asociado a mejoras sin precedentes en la salud humana y a reducciones en la mortalidad asociada a las infecciones, la decreciente reserva de nuevas clases de antibióticos, unida a la inevitable propagación de la resistencia a los antimicrobianos (RAMI), plantea un importante reto mundial. Históricamente, la vigilancia de las bacterias resistentes se ha basado en el análisis fenotípico de muestras extraídas de individuos infectados, lo que sólo proporciona una visión de baja resolución de la epidemiología que subyace a una infección individual o a un brote más amplio.

En los últimos años se ha observado una creciente adopción de nuevas y potentes tecnologías genómicas que pueden revolucionar la vigilancia de la RAMI al proporcionar una

imagen de alta resolución del perfil RAMI de las bacterias causantes de infecciones, y aportar información procesable en tiempo real para tratar y prevenir la infección. Sin embargo, antes de que las tecnologías genómicas se puedan incluir como componente estándar de la vigilancia rutinaria de la RAMI en todo el mundo hay muchos obstáculos por superar. Por eso, el Consorcio de Vigilancia y Epidemiología de las Infecciones Resistentes a los Medicamentos (*The Surveillance and Epidemiology of Drug-resistant Infections Consortium*) convocó a un grupo de trabajo de expertos para evaluar las ventajas y los retos de utilizar la genómica en la vigilancia de la RAMI. En estas Series, se describen estos debates y se ofrecen las recomendaciones del grupo de trabajo que pueden ayudar a hacer realidad los enormes beneficios potenciales de la genómica en la vigilancia de las RAMI.

Prevalencia de prescripciones innecesarias de antibióticos durante las visitas al dentista, 2019.

(*Prevalence of unnecessary antibiotic prescriptions among dental visits, 2019*).

Murphy AM, Patel UC, Wilson GM, Suda KJ.

Infection Control & Hospital Epidemiology. Published online 2024:1-10. doi:10.1017/ice.2024.13

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2024; 27 (2)

Tags: combatir la resistencia a los antimicrobianos, promover el uso adecuado de antibióticos, intervención para prevenir el desarrollo de resistencia a antibióticos, antibióticos en odontología, los dentistas y los antibióticos, prescripción de antibióticos por dentistas

Resumen

Objetivo. Uno de los objetivos del Plan de Acción Nacional de EE UU para Combatir las Bacterias Resistentes a los Antibióticos era reducir en un 50% el uso innecesario de antibióticos en pacientes ambulatorios. Sin embargo, la información para fundamentar este objetivo se ha limitado al ámbito médico y no ha incluido la prescripción en odontología. Se trató de identificar la proporción de antibióticos que los dentistas prescriben de forma inadecuada para determinar las estrategias que se deberían adoptar en su administración ambulatoria.

Métodos. Análisis transversal de datos nacionales de la historia clínica electrónica de las personas cubiertas por el seguro para los Veteranos (Veteran's Affairs - VA) en 2019. Se evaluó la idoneidad de los antibióticos prescritos por los dentistas en función de dos definiciones: una derivada de las guías actuales (recomendaciones basadas en el consenso) y la otra basada en la

literatura clínica relevante (no consensuada). Un modelo de regresión logística binaria por conglomerados determinó los factores asociados a la prescripción discordante.

Resultados. En total, 92.224 prescripciones de antibióticos (63% amoxicilina; suministro medio, 8,0 días) se asociaron a 88.539 visitas al dentista. El mayor número de prescripciones de antibióticos fue para la profilaxis de complicaciones en pacientes médicamente comprometidos (30,9%), seguida de la prevención de complicaciones posquirúrgicas (20,1%) y la endocarditis infecciosa (18,0%). A nivel de visita, 15.476 (17,5%) cumplieron la definición consensuada de uso apropiado de antibióticos y 56.946 (64,3%) la definición no consensuada.

Conclusiones. Más de la mitad de los antibióticos prescritos por los dentistas no responden a guías que apoyen su uso. Independientemente de la definición aplicada, los antibióticos que recetaron los dentistas eran por lo general innecesarios. Mejorar la prescripción por parte de los dentistas es fundamental para alcanzar el objetivo nacional de reducir el uso innecesario de antibióticos.

Reconsiderar la clindamicina para la seguridad del paciente dental (*Rethink clindamycin for dental patient safety*)

Therapeutics Letter, número 148, abril de 2024

<https://www.ti.ubc.ca/2024/04/10/rethink-clindamycin-for-dental-patient-safety/>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2024; 27 (2)*

Tags: clindamicina en odontología, prescripción inadecuada de antibióticos, antibióticos de elección en odontología, los dentistas y los antibióticos

Resumen

Antecedentes. Los dentistas de Columbia Británica (CB) con frecuencia prescriben clindamicina para las infecciones dentales, a pesar de que tienen una propensión significativa a causar daños, específicamente colitis por *Clostridioides difficile*. Las prescripciones de clindamicina representan el 12% de las prescripciones de antibióticos que emiten los dentistas de la Columbia Británica, frente al 5% de las prescripciones en Australia y el escaso 0,5% en el Reino Unido. Estas disparidades no se pueden explicar únicamente por diferencias en la salud dental.

Objetivos. Este número de *Therapeutics Letter* destaca los riesgos asociados al uso de clindamicina en la práctica

odontológica, ofrece guías sobre el uso de antibióticos en las infecciones dentales y recomienda alternativas para pacientes alérgicos a la penicilina.

Recomendaciones. Se desaconseja el uso de clindamicina para la profilaxis o el tratamiento inicial de las infecciones dentales debido a su alto riesgo de causar colitis por *Clostridioides difficile*, que aumenta la mortalidad en comparación con la amoxicilina y a su capacidad para ocasionar reacciones adversas graves. Dada la alta prevalencia de alergias a la penicilina, se anima a los dentistas a considerar la cefuroxima como una alternativa segura para la mayoría de los pacientes. El programa *Bugs & Drugs* (bichos y medicamentos) ofrece guías actualizadas para la profilaxis dental preoperatoria y el tratamiento de las infecciones activas, en consonancia con las orientaciones de la Asociación Dental Americana (ADA) y otros organismos autorizados.

Un informe menciona avances, pero afirma que las principales economías deben hacer más para luchar contra la resistencia a los antimicrobianos (*Report cites progress, but says leading economies need to do more to fight antimicrobial resistance*)

Chris Dall, MA

CIDRAP, 16 de febrero de 2024

<https://www.cidrap.umn.edu/antimicrobial-stewardship/report-cites-progress-says-leading-economies-need-do-more-fight>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2024; 27 (2)*

Tags: políticas para controlar la resistencia antimicrobiana, plan de acción contra la resistencia antimicrobiana, financiamiento plan de acción contra la resistencia antimicrobiana

Un nuevo informe indica que las principales economías del mundo han avanzado en sus esfuerzos por hacer frente a la resistencia a los antimicrobianos (RAMI), pero necesitan hacer más para reducir el impacto de la inminente crisis de salud pública en la salud y en las finanzas.

El informe publicado por la Coalición Mundial sobre el Envejecimiento y la Sociedad Estadounidense de Enfermedades Infecciosas (*Global Coalition on Aging and the Infectious Diseases Society of America* o IDSA) -el Informe de Avance del Índice de Preparación frente a la RAMI de 2024 [1]- evalúa las medidas adoptadas por 11 países de altos ingresos para hacer frente a la RAMI según cinco categorías. Este informe da seguimiento a un informe de 2021 en el que se constataba que esos mismos 11 países no cumplían sus promesas de adoptar medidas sustanciales para luchar contra la RAMI [2].

Según el nuevo informe, los 11 países -Alemania, Brasil, Canadá, China, Corea del Sur, EE UU, Francia, Italia, India, Japón y Reino Unido- han adoptado medidas concretas en los últimos años, como renovar los planes de acción nacionales (PAN) para hacer frente a la RAMI, asegurar la financiación para esos planes, fomentar la sensibilización sobre la RAMI y el uso indebido de antibióticos, recopilar datos de vigilancia y apoyar los esfuerzos para mejorar la gestión adecuada de los antibióticos.

Pero pocos países han tomado medidas concretas para establecer incentivos que impulsen los escasos planes para el desarrollo de nuevos antibióticos. El informe también señala que desde 2021 se han aprobado muy pocos antibióticos nuevos en los 11 países, y que en ese tiempo se han desarrollado aún menos antibióticos nuevos. Los gobiernos deben dar prioridad a la disponibilidad de nuevos antibióticos y garantizar que sean accesibles y asequibles, señalan los autores del informe.

"Es muy importante que los líderes mundiales aprovechen su poder -tanto por separado como en colaboración- para comprometerse y poner en marcha acciones concretas para abordar la creciente resistencia a los medicamentos", declaró en un comunicado de prensa el director ejecutivo de la Coalición Mundial sobre el Envejecimiento (*Global Coalition on Aging*), el doctor Michael Hodin [3]. "Sin estas medidas, corremos el riesgo de perder los antibióticos y, con ellos, nuestra capacidad de disfrutar de la longevidad que tenemos actualmente".

Avances en los planes de acción nacionales y el uso adecuado

El informe está basado en una revisión de las investigaciones y políticas publicadas, y en entrevistas y encuestas a expertos en RAMI, con el objetivo de medir los avances que han hecho los 11 países en cinco áreas clave de actuación: estrategia nacional, innovación, acceso, uso apropiado y responsable, y RAMI y medio ambiente.

En los 11 países se ha avanzado en todos los ámbitos, especialmente en lo que respecta a la estrategia nacional. Desde

2021, China, Canadá, Francia, Italia y Japón han publicado nuevos planes nacionales, y la mayoría de los países han comprometido fondos para sus planes nacionales. Además, todos los países tienen algún nivel de presupuesto disponible para proyectos relacionados con la RAMI, siendo el Reino Unido y los EE UU los que más fondos aportan.

En cuanto al uso adecuado y responsable de los antibióticos, los 11 países han puesto en marcha iniciativas nacionales para promover la toma de conciencia sobre los problemas que causa la RAMI, cuentan con algún nivel de implementación de programas de gestión adecuada de antimicrobianos e incluyen educación sobre la RAMI en los planes de estudios de los profesionales de la salud.

"Los países han reconocido en gran medida la necesidad de optimizar el uso de antimicrobianos mediante su gestión correcta para mejorar los resultados en los pacientes y limitar el desarrollo de resistencias, y muchos han reforzado los programas de concienciación en los últimos dos años", afirma el informe.

Sin embargo, los avances en los esfuerzos por promover la innovación y el acceso han sido lentos. Uno de los pasos más significativos se ha dado en el Reino Unido, que ha empezado a implantar un modelo de suscripción para pagar los nuevos antibióticos, un esfuerzo que los expertos creen que podría ayudar a arreglar el maltrecho mercado de los antibióticos y fomentar el desarrollo de nuevos antibióticos.

Japón ha puesto a prueba un modelo de garantía de ingresos de menor tamaño, y el Congreso de EE UU tiene desde hace varios años un proyecto de ley para establecer un modelo de suscripción (la Ley PASTEUR) pero aún no se ha aprobado, a pesar del apoyo bipartidista.

Sin embargo, según el informe, se requiere que un mayor número de las principales economías del mundo apliquen incentivos similares para estimular el desarrollo de nuevos antibióticos y financien incentivos que apoyen las fases iniciales de la investigación y el desarrollo de antibióticos. También pide a los países que aborden los obstáculos normativos que impiden que los nuevos antibióticos lleguen rápidamente al mercado y reduzcan las barreras de acceso.

El informe también señala que, aunque cada vez más países empiezan a dar prioridad a la RAMI como parte de "Una sola salud (One Health)" que afecta a las personas, los animales, las plantas y el medio ambiente, son pocos los que vigilan activamente la presencia de RAMI en el medio ambiente: Sólo cuatro de los 11 países realizan un seguimiento periódico del agua para detectar genes de RAMI.

Para seguir avanzando, el informe pide a los 11 países que inviertan más en los planes nacionales y en contramedidas contra la RAMI, refuercen los sistemas de vigilancia de la RAMI y del consumo de antibióticos, apoyen la recogida de datos sobre la RAMI en el medio ambiente y aumenten la financiación para la detección y tratamiento de las enfermedades infecciosas.

Referencias

1. Global Coalition on Aging. 2024 AMR Preparedness Index Progress Report Measuring Government Action on AMR Policy <https://globalcoalitiononaging.com/wp-content/uploads/2024/01/2024-AMR-Index-Progress-Report.pdf>
2. Dall, Chris. Countries' shortcomings in tackling antibiotic resistance spotlighted. CIDRAP News. June 24, 2021 <https://www.cidrap.umn.edu/countries-shortcomings-tackling-antibiotic-resistance-spotlighted>
3. <https://globalcoalitiononaging.com/2024/02/15/2024-amr-preparedness-index-progress-report-highlights-urgent-need-for-global-action-against-antimicrobial-resistance/>

Prescripción

La EMA, HMA y la Comisión Europea publican por primera vez la información electrónica (ePI) de medicamentos de uso humano

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), 16 de noviembre de 2023

Referencia: MUH, 22/2023

<https://www.aemps.gob.es/informa/la-ema-hma-y-la-comision-europea-publican-por-primera-vez-la-informacion-electronica-epi-de-medicamentos-de-uso-humano/>

- Estas instituciones estarán llevando a cabo, hasta julio de 2024, un proyecto piloto de un año de duración en el que participa la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)
- El piloto está referido a 25 medicamentos evaluados por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés), o por las autoridades nacionales de Dinamarca, Países Bajos, España y Suecia
- La ePI ofrece una estructura informativa coherente en todos los Estados miembros y garantiza que la información funcione en diferentes plataformas de salud electrónica
- La iniciativa está enmarcada en la Estrategia Farmacéutica para Europa, apoyada por el programa de financiación de la Unión Europea EU4Health

La EMA, la Red de Jefes de Agencias de Medicamentos (HMA, en inglés) y la Comisión Europea han publicado, por primera vez, la información electrónica (ePI) de determinados medicamentos de uso humano (la ficha técnica, el prospecto y el etiquetado).

Esta iniciativa está enmarcada en la Estrategia Farmacéutica para Europa, apoyada por el programa de financiación de la UE **EU4Health**, y se está desarrollando mediante un **proyecto piloto** de un año de duración en el que participa la AEMPS, y que finalizará en julio de 2024. Esto permitirá la transición al sistema electrónico de medicamentos evaluados, tanto a nivel nacional como europeo, y los resultados ayudarán a integrar la ePI en la práctica común y ampliar su uso a toda la UE.

El mencionado piloto está referido a 25 medicamentos evaluados por la EMA o por las autoridades nacionales de Dinamarca,

Países Bajos, España y Suecia. Por su parte, los titulares de autorización de comercialización (TAC) participantes están creando y presentando la ePI como parte de una solicitud reglamentaria real.

Toda la ePI publicada puede consultarse en la web **Product Lifecycle Management (PLM)**, en inglés para los medicamentos aprobados por procedimiento centralizado, y para los aprobados a nivel nacional, en la lengua local del país competente. Además, se están realizando pruebas para permitir el acceso a la ePI en todas las lenguas de la UE.

Por otro lado, se puede acceder a los datos de la ePI a través de una **application programming interface (API)** en la que los desarrolladores pueden explorar el potencial de este nuevo formato dentro de las plataformas digitales existentes. En este sentido, el formato electrónico abre nuevas posibilidades para compartir esta información, mantenerla constantemente

actualizada y hacerla más accesible a profesionales de la sanidad y pacientes.

La ePI se creó siguiendo el estándar común de la UE, adoptado por la red europea de regulación de medicamentos, para proporcionar una estructura informativa coherente en todos los Estados miembros y garantizar que la información funcione en diferentes plataformas de salud electrónica. Un desarrollo futuro de la ePI podría incluir funcionalidades como notificaciones automáticas de actualización, acceso a vídeos de apoyo o contenidos de audio y herramientas de notificación de sospechas de reacciones adversas en línea.

Enlaces de interés

First electronic product information (ePI) published for selected human medicines <https://ema.europa.eu/en/news/first-electronic-product-information-published-selected-human-medicin>

Cuando la causa de un trastorno no es inmediatamente obvia: ¿podría deberse a un medicamento?

(When the cause of a disorder is not immediately obvious: could a drug be responsible?)

Prescrire International 2024; 33 (255):26

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2024; 27 (2)*

Tags: eventos adversos de los medicamentos, aortitis, aneurisma aórtico, valvulopatía, ludomanía

Es frecuente que se ignore o ni siquiera se considere la posibilidad de que un medicamento participe en la aparición de un trastorno. Sin embargo, muchos trastornos son en ocasiones inducidos por medicamentos, y, en algunos casos, esta etiología fue insospechada o considerada improbable durante mucho tiempo. Este artículo analiza algunos ejemplos de problemas clínicos que al principio parecía poco probable se debieran al consumo de un medicamento, pero que con el tiempo se consideró posible.

Aortitis y aneurisma aórtico. Durante mucho tiempo, no se sospechaba que los medicamentos podían dañar vasos sanguíneos importantes, como la aorta [1].

Entre 2004 y 2017, se atribuyeron varios casos de aortitis— que en ocasiones provocaron aneurisma aórtico o disección aórtica— a factores estimulantes de colonias de granulocitos, como el *filgrastin*, el *pegfilgrastim* o el *lenograstim*. Se desconoce el mecanismo, pero se ha postulado la intervención de un componente autoinmune [2].

Desde 2015, los datos epidemiológicos han sugerido que las fluoroquinolonas participan en el aneurisma aórtico y la disección aórtica. El mecanismo que se ha sugerido es el daño a las fibras de colágeno. El mismo mecanismo parece ser responsable de los trastornos del tendón que estos antibióticos provocan [3].

Valvulopatías. Las descripciones de válvulas cardíacas dañadas se conocen desde hace mucho tiempo [4,5]. Las causas reconocidas de valvulopatía, dependiendo del tipo y de la localización de las lesiones, son principalmente la fiebre reumática, la arterioesclerosis y los cambios anatómicos locales: una gran proporción se atribuye a las llamadas enfermedades

degenerativas (a menudo, cuando no se puede identificar otra causa) [6].

La evidencia de que ciertos trastornos de las válvulas pueden ser inducidos por medicamentos incluye informes de la década de 1960 que involucran a la *metisergida*, un derivado de la ergotamina [7,8].

Pasaron más de 20 años desde que se otorgó el permiso de comercialización al *benfluorex* en Francia, en 1976, con la marca Mediator —como tratamiento a largo plazo para la diabetes y la hiperlipidemia— hasta que surgieron las primeras notificaciones de casos de valvulopatía asociadas a este medicamento, en 1999. Un ensayo clínico comparativo (the Regulate study) mostró posteriormente la frecuencia con la que ocurrían: después de un año de exposición, se presentó una insuficiencia valvular o empeoró en un sexto de los pacientes (27% de los pacientes en el grupo *benfluorex*, frente al 11% en el grupo control; $p < 0,0001$) [9,10]. No fue sino hasta el 2009 que las autoridades de la salud en Europa reconocieron su cardiotoxicidad y fue retirado del mercado francés [7,10-12].

En 2010, también se sugirió que los bisfosfonatos participan en las valvulopatías [13]. En 2023, aún persiste la preocupación sobre este riesgo.

Ludomanía. El primer informe de ludomanía inducida por medicamentos se conoció a principios de la década de 2000, cuando se notificaron ese tipo de comportamientos con dopaminérgicos usados para tratar el mal de Parkinson, como la *levodopa*, y los agonistas de la dopamina como la *bromocriptina* [14-16]. Sin embargo, la *bromocriptina* se había comercializado desde finales de la década de 1970 [17]. Durante décadas, los pacientes sufrieron ludomanía patológica o trastornos del control de los impulsos, que tenían consecuencias graves para ellos mismos y sus familias, sin que se reconociera la participación del

medicamento. Según algunos informes, estos trastornos remitieron tras reducir la dosis o cambiar el tratamiento [15].

Trastornos frecuentes. Se han implicado algunos medicamentos en ciertos trastornos frecuentes para los que se había ignorado dicho mecanismo durante mucho tiempo. Un ejemplo es el síndrome de túnel carpiano, en el que ahora se ha establecido que participan los agonistas del estrógeno de la clase de los inhibidores de la aromataasa, como el *anastrozol*, o los bisfosfonatos, como el *ácido alendrónico* [18].

Otro ejemplo es la fibrilación auricular, que antes se atribuía a algunos medicamentos raros como la *teofilina* o a la sobredosis de hormona tiroidea, pero en la que después se ha implicado a otros medicamentos, a saber: los bisfosfonatos a finales de la década de 2000, los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en 2014, y el *mirabegrón* y los descongestionantes nasofaríngeos a finales de la década de 2010 [19-23].

Mientras tanto, los datos de farmacovigilancia sobre las fluoroquinolonas también proporcionaron más detalles de las consecuencias de sus efectos adversos sobre el tejido conjuntivo, lo que sugiere su participación en el desarrollo de trastornos que rara vez se atribuyen a los medicamentos, como el dolor musculoesquelético que persiste después del período de exposición [24,25].

En resumen, es probable que, en ocasiones, los medicamentos induzcan otros trastornos, pero todavía no se ha reconocido su etiología. Y el número de medicamentos considerados responsables de un trastorno en particular aumentará con los años.

Es útil preguntarse sistemáticamente: “¿Podría ser que este trastorno sea causado por un medicamento?”. Se puede sustentar esta hipótesis estando atento a una posible relación temporal entre la aparición de un trastorno y el comienzo de la exposición a un medicamento, y escuchando al paciente. Cuando sea apropiado, se debería interrumpir el medicamento y reemplazarlo por otro, además de notificar el caso a un centro de farmacovigilancia. Estas medidas ayudan a mejorar la calidad del cuidado del paciente y benefician a la sociedad al aumentar la información disponible sobre los medicamentos.

Referencias

1. Black JH et al. “Epidemiology, risk factors, pathogenesis, and natural history of thoracic aortic aneurysm and dissection” UpToDate. www.uptodate. com accessed 28 June 2023: 27 pages.

2. Prescrire Rédaction “Facteurs de croissance granulocytaire (grastims): aortites” *Rev Prescrire* 2018; **38** (417): 517.
3. Prescrire Editorial Staff “Fluoroquinolones: aortic aneurysm and dissection” *Prescrire Int* 2018; **27** (199): 297.
4. Osler W “The Gulstonian lectures, on malignant endocarditis” *BMJ* 1885: 577-579.
5. Lellouch A and Rullière R “Un livre méconnu de cardiologie: le traité des maladies du cœur et des gros vaisseaux” *Hist Sci Med* 1982; **17** (2): 65-70.
6. Mohty D et al. “Valvular heart disease in older adults” UpToDate. www. uptodate.com accessed 28 June 2023: 26 pages.
7. Prescrire Editorial Staff “The amphetamine appetite suppressant saga” *Prescrire Int* 2004; **13** (169): 26-29.
8. Munroe DS et al. “Mitral regurgitation occurring during methysergide (Sansert) therapy” *Can Med Assoc J* 1969; **101** (9): 62-65.
9. IGAS “Enquête sur le Mediator”. Rapport définitif” January 2011: 261 pages. **10-** Prescrire Editorial Staff “Benfluorex and cardiac valve disease: long delay in publication” *Prescrire Int* 2013; **22** (135): 47.
10. Prescrire Editorial Staff “Benfluorex: adverse effects reviewed, 1976-2015” *Prescrire Int* 2017; **26** (179): 47.
11. Prescrire Editorial Staff “Some key dates in the Mediator® disaster” *Prescrire Int* 2021; **30** (232): 305.
12. Prescrire Rédaction “Diphosphonates: valvulopathies?” *Rev Prescrire* 2017; **37** (405): 511-512.
13. Domino FJ et al. “Overview of gambling disorder” UpToDate. www. uptodate.com accessed 28 June 2023: 21 pages.
14. Prescrire Editorial Staff “Drugs can trigger pathological gambling” *Prescrire Int* 2002; **11** (57): 16.
15. Prescrire Rédaction “Avec le pergolide. Faites vos jeux !” *Rev Prescrire* 2002; **22** (234): 863.
16. ANSM “Minigraphie-Parlodol 2,5 mg, comprimé sécable” Compte-rendu de la séance n° 2, 30 April 2013: 17 pages.
17. Prescrire Editorial Staff “Carpal tunnel syndrome: sometimes drug induced” *Prescrire Int* 2019; **28** (207): 209-211.
18. Kumar K et al. “Atrial fibrillation: overview of atrial fibrillation” UpToDate. www.uptodate.com accessed 28 June 2023: 33 pages.
19. Prescrire Editorial Staff “Nasopharyngeal decongestants: atrial fibrillation” *Prescrire Int* 2017; **26** (183): 154.
20. Prescrire Editorial Staff “Mirabegron: atrial fibrillation” *Prescrire Int* 2017; **26** (182): 125.
21. Prescrire Editorial Staff “NSAIDs and atrial fibrillation?” *Prescrire Int* 2015; **24** (156): 19.
22. Prescrire Editorial Staff “Bisphosphonates and atrial fibrillation: clinical trial data suggest possible link” *Prescrire Int* 2011; **20** (115): 96-97.
23. Prescrire Editorial Staff “Fluoroquinolones: retinal detachment?” *Prescrire Int* 2016; **25** (173): 184.
24. Prescrire Rédaction “Fluoroquinolones et troubles musculosquelettiques persistants” *Rev Prescrire* 2016; **36** (393): 513.

¿Cómo influyen las estrategias de evaluación y mitigación de riesgos en la práctica clínica? Encuesta nacional a médicos

(How Do Risk Evaluation and Mitigation Strategies Impact Clinical Practice? A National Survey of Physicians)

Sarpatwari A, Lu Z, Russo M, Zakoul H, Lee SB et al.

Clin Pharmacol Ther. 2024, <https://doi.org/10.1002/cpt.3189>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2024; 27 (2)

Tags: REMS, estrategia de evaluación y mitigación de riesgos en la prescripción, ambrisentan, bosentan, clozapina, isotretinoína, mieloma múltiple, lenalidomida, pomalidomida, talidomida, oxibato de sodio, prescripción segura de medicamentos

Resumen

La FDA puede exigir el establecimiento de una estrategia de evaluación y mitigación de riesgos (REMS) para los medicamentos de venta con receta con el fin de garantizar que los beneficios de su uso superen los riesgos. Realizamos una encuesta nacional sobre las experiencias de los médicos al recetar

ocho fármacos cubiertos por REMS: (1) ambrisentan; (2) bosentan; (3) clozapina; (4) isotretinoína; (5-7) los fármacos para el mieloma múltiple (MM) lenalidomida, pomalidomida, talidomida; y (8) oxibato de sodio.

Entre mayo de 2022 y enero de 2023, encuestamos a 5.331 médicos que habían prescrito estos fármacos, y 1.295 (24%) respondieron las encuestas (rango: de 149 para bosentan a 226 para fármacos para el mieloma múltiple). Aunque 765 (68%) encuestados pensaban que el proceso de certificación aportaba información útil sobre los medicamentos, 757 (67%) querían que los materiales incluyeran datos sobre los beneficios de REMS y 944 (84%) datos sobre los riesgos no relacionados con REMS.

Una mayoría (704, 63%) pensaba que los requisitos de uso seguro facilitaban la discusión con los pacientes, pero un número similar (637, 57%) atribuía el retraso en el acceso a la medicación a estos requisitos. En el modelo multivariable, los que respondieron sobre los medicamentos para el mieloma múltiple y la isotretinoína eran menos propensos que los que

prescribieron oxibato sódico a estar de acuerdo en que el proceso de certificación proporcionaba información útil sobre el medicamento (medicamentos para el mieloma múltiple: odds ratio [OR] = 0,37; intervalo de confianza [IC] del 95% = 0,25-0,55; isotretinoína: OR = 0,39; IC del 95% = 0,25-0,61), y los encuestados que prescribieron isotretinoína, clozapina y bosentan eran más propensos que los de oxibato sódico a estar de acuerdo en que los requisitos de uso seguro a menudo retrasaban el acceso a la medicación (isotretinoína: OR = 5,83; IC 95% = 3,70-9,19; clozapina: OR = 1,65; IC 95% = 1,08-2,54; bosentan: OR = 1,78; IC 95% = 1,12-2,85).

La mayoría de los médicos creen que los programas REMS transmiten información útil sobre la seguridad de los medicamentos y facilitan la discusión con los pacientes, pero también quieren acceder a información sobre los beneficios y los riesgos no relacionados con los REMS, y les gustaría que los procesos REMS estuvieran mejor integrados en los flujos de trabajo clínicos.

Progreso pragmático y mejora de los conocimientos médicos para la salud global (*Pragmatic Progress and the Improvement of Medical Knowledge for Global Health*)

Manuela Fernández Pinto

Science and Technology Studies, 2024

<https://scientechnologystudies.journal.fi/article/download/113830/90773> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2024; 27 (2)

Resumen

El artículo presenta un argumento epistemológico sobre la crisis actual en el conocimiento médico, identificando en primer lugar un problema fundamental de la crisis, a saber, la brecha epistémica, e introduciendo a continuación el concepto de progreso pragmático como herramienta para comprender lo que necesita la investigación farmacéutica para resolver los acuciantes problemas epistémicos y de salud pública. Este (nuevo) análisis puede contribuir a identificar al menos un mecanismo necesario para cerrar la brecha epistémica en el conocimiento médico actual, que a su vez podría servir como criterio para filtrar las propuestas actuales y futuras.

Para ello, en primer lugar, muestro que el mercado de medicamentos ha generado una importante brecha epistémica

entre el conocimiento necesario para abordar los acuciantes problemas de salud pública y el conocimiento que se produce en respuesta a las demandas del mercado global. En segundo lugar, utilizando la noción de progreso pragmático, sugiero una lectura de la crisis del conocimiento médico que hace hincapié en los problemas que la investigación clínica está llamada a resolver. A continuación, presento dos formas alternativas de reestructurar la investigación médica para cumplir este objetivo (DNDI - *The Drugs for Neglected Diseases initiative* y el Fondo de Impacto en Salud - *Health Impact Fund*), ilustrando cómo se puede aplicar cada una de ellas mediante ejemplos de lo que sucede en la práctica. La última sección aborda una posible objeción al argumento y ejemplifica cómo se puede utilizar el criterio para filtrar propuestas indeseables.

Comparando la administración por las fuerzas del orden de 8 miligramos de naloxona intranasal con 4 miligramos al responder a un caso sospechoso de sobredosis de opiáceos - Nueva York, marzo de 2022-agosto de 2023.

(*Comparison of Administration of 8-Milligram and 4-Milligram Intranasal Naloxone by Law Enforcement During Response to Suspected Opioid Overdose — New York, March 2022–August 2023*).

Payne ER, Stancliff S, Rowe K, Christie JA, Dailey MW.

MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2024;73:110–113. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7305a>
<https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/73/wr/mm7305a4.htm> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2024; 27 (2)

Tags: sobredosis de drogas, naloxona, medicamentos que administra la policía

Resumen

¿Qué se sabe ya sobre este tema? En 2021, la FDA aprobó un producto de naloxona intranasal de 8 mg, el doble de la dosis

habitual de 4 mg. No se dispone de datos sobre el uso de este producto cuando se sospecha una sobredosis de opiáceos.

¿Qué añade este informe? Entre los que recibieron naloxona intranasal de 4 mg u 8 mg, aplicada por las autoridades policiales, no se observaron diferencias entre los que recibieron en ninguno de los siguientes criterios de valoración: la

supervivencia, el número de dosis recibidas, la prevalencia de la mayoría de los signos y síntomas postnaloxona y la combatividad o el rechazo al transporte hospitalario. Los receptores del producto de 8 mg presentaron una prevalencia significativamente mayor de signos y síntomas de abstinencia de opiáceos que los receptores de 4 mg.

¿Qué implicaciones tiene para la salud pública? La administración de naloxona intranasal de 8 mg en comparación con el producto de 4 mg no aportó beneficios. Se necesitan más datos para determinar si una dosis más alta de naloxona intranasal proporcionaría beneficios adicionales.

Resumen

En 2021, la FDA aprobó un producto de naloxona intranasal de 8 mg; sin embargo, ningún estudio ha analizado los resultados entre las personas que reciben el producto de naloxona de 8 mg y las que reciben el producto habitual de 4 mg. Entre marzo de 2022 y agosto de 2023, el Departamento de Salud del Estado de Nueva York (NYSDOH) suministró a algunas tropas de la

Policía del Estado de Nueva York (NYSP) naloxona intranasal de 8 mg; otras tropas continuaron recibiendo naloxona intranasal de 4 mg para tratar sospechas de sobredosis de opiáceos. Cada vez que el NYSP administraba naloxona enviaba un informe detallado al NYSDOH. No se observaron diferencias significativas en la supervivencia, el número medio de dosis de naloxona administradas, la prevalencia de la mayoría de los signos y síntomas postnaloxona, la ira o combatividad postnaloxona, o el rechazo al transporte hospitalario entre los receptores de naloxona intranasal de 4 mg y 8 mg; sin embargo, las personas que recibieron el producto de naloxona intranasal de 8 mg tuvieron un riesgo 2,51 veces mayor de presentar signos y síntomas de abstinencia de opiáceos, incluyendo vómitos, que las que recibieron el producto de naloxona intranasal de 4 mg (IC del 95% = 1,51-4,18). Este estudio inicial sugiere que la administración de dosis más altas de naloxona por parte de las fuerzas del orden no aportó beneficios. Hay que hacer más investigación para orientar a los organismos de salud pública a la hora de considerar si la naloxona intranasal de 8 mg confiere beneficios adicionales para las organizaciones comunitarias.

Riesgos a largo plazo del uso de inhibidores de la bomba de protones (*Long-Term Risks with the Use of Proton Pump Inhibitors Worst Pills, Best Pills*. Febrero 2024)

Traducido por Salud y Fármacos; publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2024; 27(2)*

Tags: inhibidores de la bomba de protones, acidez estomacal, efectos adversos a largo plazo, deficiencia de micronutrientes, fracturas óseas, pólipos de la glándula fúndica, infecciones por *Clostridioides difficile*, lesión renal, interacción con medicamentos, demencia, mayor riesgo de muerte, dependencia a largo plazo

La acidez estomacal tiene muchas funciones importantes, como ayudar a descomponer los alimentos en el estómago o eliminar las bacterias dañinas que se han ingerido. Sin embargo, un exceso de ácido estomacal o ácido en el lugar equivocado puede ser muy doloroso y causar diversos problemas de salud, incluyendo reflujo ácido (acidez estomacal) y úlceras [1].

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. Los IBP figuran entre los fármacos que más se recetan en EE UU y su uso ha aumentado en los últimos años.

Los IBP pueden reducir la cantidad de ácido estomacal en aproximadamente dos tercios cuando se utilizan una vez al día durante unos cuantos días, por lo que son más potentes que otras clases de fármacos que neutralizan el ácido estomacal, como los antiácidos (Tums, Pepto-Bismol y otros) o fármacos que son menos eficaces a la hora de impedir la producción de ácido estomacal, como los bloqueadores de los receptores de histamina-2 (bloqueadores H2), incluyendo la cimetidina (Tagamet HB y genéricos) y la famotidina (Pepcid AC y genéricos) [2,3]. A diferencia de los antiácidos y los bloqueadores H2, el efecto de los IBP tarda varios días en percibirse, por lo que podrían no ser una buena elección cuando el paciente requiere un alivio rápido, por ejemplo de la acidez estomacal.

Los IBP conllevan un mayor riesgo de efectos adversos graves que otros medicamentos alternativos, por lo que se deben reservar para tratar a pacientes con enfermedades graves, como la

úlceras pépticas, y para quienes toman determinados medicamentos que se sabe que dañan la mucosa del estómago (por ejemplo, antiinflamatorios no esteroideos o AINE).

Inhibidores de la bomba de protones disponibles

La FDA aprobó el omeprazol (Prilosec y genéricos), el primer fármaco de su clase en EE UU, en 1989. Los IBP que se venden sin receta están disponibles desde 2003 [4]. La FDA ha aprobado IBP en diversas formulaciones. El omeprazol, un IBP, también se comercializa en combinación con bicarbonato de sodio, un antiácido (ver cuadro). Todos los IBP están disponibles en versiones genéricas [5].

Cuadro: Lista de formulaciones orales de IBP* de venta con y sin receta.

Nombre Genérico	Nombre(s) Comercial(es)
Dexlansoprazol	Dexilant
Esomeprazol	Nexium, Nexium 24hr**
Lansoprazol	Prevacid, Prevacid 24hr**
Omeprazol	Prilosec, Prilosec Otc**
Omeprazol y bicarbonato sódico	Konvomep, Zegerid, Zegerid Otc**
Pantoprazol	Protonix
Rabeprazol	Aciphex

* El Grupo de Investigación en Salud de Public Citizen clasificó todos los IBP como de Uso Limitado.

**Marcas de IBP de venta libre.

El Grupo de Investigación en Salud de Public Citizen ha estado alertando sobre los graves riesgos del uso de IBP a largo plazo durante mucho tiempo, y los designamos como **Medicamentos de Uso Limitado**. En 2011, hicimos una petición a la FDA y tuvimos algo de éxito. Conseguimos que la agencia reforzara las advertencias en las etiquetas de estos medicamentos [6]. Por ejemplo, en su respuesta, la agencia reconoció que la mayoría de

los riesgos identificados en nuestra solicitud eran probables efectos secundarios del uso de IBP. La FDA aceptó incluir advertencias sobre algunos de estos riesgos en las etiquetas de todos los IBP. Sin embargo, la agencia rechazó nuestra petición de exigir advertencias de recuadro negro [7].

La FDA ha aprobado el uso de IBP de venta libre durante un máximo de 14 días cuando se experimenta acidez estomacal al menos dos días a la semana [8]. La FDA ha aprobado los IBP de venta con prescripción como tratamiento de la acidez estomacal asociada a la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) durante periodos de tiempo más largos [9,10]. Algunos IBP también están aprobados para tratar otros problemas de salud, como ciertos tipos de esofagitis erosiva (inflamación y erosión del esófago), úlceras pépticas (de estómago o duodeno), incluyendo las causadas por AINES, síndrome de Zollinger-Ellison (un problema poco frecuente que provoca una producción excesiva de ácido estomacal) e infección estomacal causada por una bacteria llamada *Helicobacter pylori* (junto con ciertos antibióticos).

En general, los IBP son seguros a corto plazo. Durante su uso a corto plazo, los IBP se asocian a efectos adversos leves como faringitis (dolor de garganta) y alteraciones gastrointestinales, como dolor abdominal, estreñimiento, diarrea y vómito [11].

Problemas de seguridad importantes en la etiqueta del medicamento

El uso prolongado de IBP, sin embargo, se asocia a varios efectos adversos graves, lo que resulta especialmente preocupante porque estos fármacos se suelen tomar durante periodos más largos de lo necesario [12]. Además, los IBP se prescriben de forma generalizada e inapropiada para afecciones que no requieren tratamiento con fármacos potentes, como la dispepsia (indigestión) y los trastornos digestivos vagos [13].

Deficiencias de micronutrientes. El uso prolongado de IBP puede causar niveles bajos de magnesio en la sangre, lo que puede provocar una deficiencia grave y potencialmente mortal de magnesio (hipomagnesemia), que puede causar ritmos cardíacos anormales y espasmos musculares o temblores [14,15]. Los IBP también se han asociado con una menor absorción de vitamina B12, hierro y calcio.

Fracturas óseas. El uso de IBP también puede aumentar el riesgo de osteoporosis (disminución de la densidad ósea), posiblemente porque su consumo a largo plazo se asocia a una disminución de los niveles de calcio, lo que conlleva un mayor riesgo de fracturas de cadera, columna y muñeca.[16]

Pólipos de la glándula fúndica. Los IBP se han asociado a un mayor riesgo de pólipos en la glándula fúndica (masas de células en el fondo del estómago), especialmente cuando se toman durante más de un año.

Infecciones por *Clostridioides difficile*. Dado que el uso de IBP reduce la producción de ácido estomacal, un mayor número de bacterias peligrosas pueden sobrevivir al paso a través del estómago hacia el intestino y, como resultado, causar infecciones graves [17]. Entre las advertencias de la etiqueta de los IBP se incluye un mayor riesgo de infección grave, y a menudo potencialmente mortal, por la bacteria *Clostridioides difficile* (*C.*

difficile) que produce toxinas, aunque no se utilicen antibióticos. La infección por *C. difficile* se asocia al uso de antibióticos y puede causar dolor abdominal, diarrea grave y colitis (inflamación del colon). Aunque no se incluye en la etiqueta del fármaco, hay también alguna evidencia de que el uso prolongado de IBP aumenta el riesgo de otras infecciones, como la neumonía, y el sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado [18].

Lesión renal. Existe evidencia de que el tratamiento con IBP durante largos periodos de tiempo puede aumentar el riesgo de daño renal, incluyendo la enfermedad renal crónica, y también puede facilitar la progresión a la enfermedad renal terminal [19]. Sin embargo, la advertencia que figura en la etiqueta del medicamento actualmente sólo incluye el aumento del riesgo de nefritis intersticial aguda, un tipo específico de enfermedad renal.

Interacciones con otros medicamentos. Los IBP pueden tener varias interacciones peligrosas cuando se toman concomitantemente (al mismo tiempo) con otros medicamentos. Por esta razón, los IBP no se deben tomar junto con los anticoagulantes orales clopidogrel (Plavix y genéricos) y warfarina (Jantoven y genéricos), el fármaco para la insuficiencia cardíaca, digoxina (Lanoxin y genéricos), los medicamentos inmunosupresores, metotrexato (Jylamvo, Otrexup, Rasuvo, Trexall, Xatmep y genéricos) y micofenolato mofetilo (Cellcept y genéricos) y los tratamientos contra el VIH que contienen rilpivirina (Edurant y otros).

Otros problemas de seguridad que no figuran en la etiqueta del medicamento

El Grupo de Investigación en Salud de *Public Citizen* ha planteado en repetidas ocasiones, en anteriores artículos de *Worst Pills, Best Pills News* y en la petición que hicimos a la FDA en 2011, las preocupaciones de seguridad que se comentan a continuación, sin embargo, actualmente no se incluyen como advertencias en la etiqueta de estos medicamentos [20-22].

Demencia. Aunque en el pasado la evidencia ha sido inconsistente, varios estudios recientes han detectado una asociación entre el tratamiento a largo plazo con IBP y la demencia [23]. Un estudio publicado en 2023 encontró una asociación entre una mayor tasa de demencia y el uso de IBP a largo plazo, independientemente de la edad en la que se inició el tratamiento con IBP [24].

Mayor riesgo de muerte. Una revisión sistemática de varios estudios, publicada en 2020, sugirió que el uso a largo plazo de IBP puede estar asociado con un aumento de la tasa de mortalidad por cualquier causa en adultos mayores. Sin embargo, los datos disponibles sobre esta asociación son insuficientes [25].

Dependencia a largo plazo. Una de las razones por las que el uso prolongado de IBP puede estar muy extendido es que su consumo a largo plazo puede causar dependencia [26]. Cuando los pacientes dejan de tomar IBP después de haberlos tomado durante más de un mes, los síntomas de reflujo ácido pueden reaparecer con una intensidad aún mayor. Esto sucede porque los pacientes pueden llegar a producir más ácido estomacal del que producían antes de iniciar el tratamiento [27]. Este fenómeno, conocido como "hipersecreción ácida de rebote", suele llevar a los pacientes a seguir tomando IBP o a reiniciar el tratamiento, lo

que genera una dependencia a largo plazo.

Qué hacer

Dado que los IBP se asocian a efectos adversos graves, sobre todo cuando se toman durante periodos prolongados, estos fármacos sólo se deben tomar en caso de afecciones graves (como la úlcera péptica y enfermedades raras en las que aumenta mucho la secreción de ácido estomacal) y para protegerse de los efectos nocivos de los AINE sobre la mucosa del estómago. Además, tenga en cuenta que los IBP tardan varios días en hacer efecto, por lo que no son una buena opción para aliviar rápidamente la acidez estomacal. Si padece una afección o enfermedad para la que los IBP son el tratamiento adecuado, comente con su médico cómo garantizar el uso de estos fármacos a la dosis eficaz más baja y durante el menor tiempo posible. Además, solicite una "estrategia de salida" que disminuya su dosis de IBP gradualmente para evitar la hipersecreción ácida de rebote [28].

Referencias

1. Cleveland Clinic. Proton Pump Inhibitors. Reviewed September 28, 2023. <https://my.clevelandclinic.org/health/articles/proton-pump-inhibitors>. Accessed November 22, 2023.
2. Wolfe MM. Proton pump inhibitors: Overview of use and adverse effects in the treatment of acid related disorders. *UpToDate*. Updated July 27, 2022.
3. Review of the popular stomach-acid suppressant proton pump inhibitor drugs. *Worst Pills, Best Pills News*. July 2019. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/1272>. Accessed November 22, 2023.
4. Hayes KN, Nakhla NR, Tadrous M. Further evidence to monitor long-term proton pump inhibitor use. *JAMA Netw Open*. 2019;2(11):e1916184.
5. Mishuk AU, Chen L, Gaillard P, et al. National trends in prescription proton pump inhibitor use and expenditure in the United States in 2002-2017. *J Am Pharm Assoc*. 2021;61(October 22):87-94.
6. Public Citizen. Petition urging FDA to add warnings to proton pump inhibitors. August 23, 2011. <https://www.citizen.org/article/petition-urging-fda-to-add-warnings-to-proton-pump-inhibitors/>. Accessed November 22, 2023.
7. New warnings on common heartburn drugs: Too little — and, for some, too late. *Worst Pills, Best Pills News*. February 2015. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/945>. Accessed November 30, 2023.
8. Procter & Gamble. Label: omeprazole magnesium (PRILOSEC OTC). August 2023. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=35a79458-79f6-44d6-b74c-b4f4aaf0dde0&type=display>. Accessed November 22, 2023.
9. Corvis Pharma. Label: omeprazole (PRILOSEC). March 2022. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/022056s026lbl.pdf#page=34. Accessed November 22, 2023.
10. Wolfe MM. Proton pump inhibitors: Overview of use and adverse effects in the treatment of acid related disorders. *UpToDate*. Updated July 27, 2022.
11. Eisei. Label: rabeprazole sodium (ACIPHEX). November 2020. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=5d103551-978f-472a-9c62-51e6e4dea068&type=display>. Accessed November 22, 2023.
12. Hayes KN, Nakhla NR, Tadrous M. Further evidence to monitor long-term proton pump inhibitor use. *JAMA Netw Open*. 2019;2(11):e1916184.
13. Novotny M, Klimova B, Valis M. PPI long term use: risk of neurological adverse events? *Front Neurol*. 2019;9(January 8):1142.
14. Corvis Pharma. Label: omeprazole (PRILOSEC). March 2022. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/022056s026lbl.pdf#page=34. Accessed November 22, 2023.
15. Jaynes M, Kumar AB. The risks of long-term use of proton pump inhibitors: a critical review. *Ther Adv Drug Saf*. 2019;10(November 19):2042098618809927.
16. Wolfe MM. Proton pump inhibitors: Overview of use and adverse effects in the treatment of acid related disorders. *UpToDate*. Updated July 27, 2022.
17. Jaynes M, Kumar AB. The risks of long-term use of proton pump inhibitors: a critical review. *Ther Adv Drug Saf*. 2019;10(November 19):2042098618809927.
18. Novotny M, Klimova B, Valis M. PPI long term use: risk of neurological adverse events? *Front Neurol*. 2019;9(January 8):1142.
19. Wolfe MM. Proton pump inhibitors: Overview of use and adverse effects in the treatment of acid related disorders. *UpToDate*. Updated July 27, 2022.
20. Review of the popular stomach-acid suppressant proton pump inhibitor drugs. *Worst Pills, Best Pills News*. July 2019. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/1272>. Accessed November 22, 2023.
21. Proton pump inhibitors linked to dementia in the elderly. *Worst Pills, Best Pills News*. August 2016. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/1049>. Accessed November 30, 2023.
22. Public Citizen. Petition urging FDA to add warnings to proton pump inhibitors. August 23, 2011. <https://www.citizen.org/article/petition-urging-fda-to-add-warnings-to-proton-pump-inhibitors/>. Accessed November 22, 2023.
23. *Ibid*.
24. Pourhadi N, Janbek J, Jensen-Dahm C, et al. Proton pump inhibitors and dementia: A nationwide population-based study. *Alzheimers Dement*. 2023. doi: 10.1002/alz.13477.
25. Ben-Eltriki M, Green CJ, Maclure M, et al. Do proton pump inhibitors increase mortality? A systematic review and in-depth analysis of the evidence. *Pharmacol Res Perspect*. 2020;8(5):e00651.
26. Proton pump inhibitors: Dangerous and habit-forming heartburn drugs. *Worst Pills, Best Pills News*. November 2011. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/772>. Accessed November 22, 2023.
27. Targownik LE, Fisher DA, Saini SD. AGA clinical practice update on de-prescribing of proton pump inhibitors: expert review. *Gastroenterology*. 2022;162(4):1334-1342.
28. Corvis Pharma. Label: omeprazole (PRILOSEC). March 2022. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/022056s026lbl.pdf#page=34. Accessed November 22, 2023.

Pregabalina: evite su uso para tratar las convulsiones focales, el trastorno de ansiedad generalizada y el dolor neuropático

(Pregabalin: avoid its use for focal seizures and generalised anxiety disorder, just as for neuropathic pain)

Prescrire International 2024; 33 (257): 73

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2024; 27 (2)

Tags: tratamiento de la epilepsia, tratamiento convulsiones focales, tratar la ansiedad, dolor neuropático, gabapentina

- Teniendo en cuenta los datos disponibles en 2023, hay opciones mejores que la *pregabalina* para tratar las convulsiones focales, el trastorno de ansiedad generalizada y el dolor neuropático.

Cuando se empezó a comercializar la *pregabalina* en la década de 2000, parecía tratarse básicamente de la respuesta de Pfizer a la llegada inminente de las versiones genéricas de la *gabapentina*, que tiene una estructura química similar [1].

En 2023, la *pregabalina* no parecía ser más eficaz que la *gabapentina* para aliviar el dolor neurogénico (neuropático), pero su perfil de efectos adversos parece ser más complicado. Por lo tanto, se debería evitar su uso para tratar este problema [2]. En Francia, desde 2021 se ha clasificado a la *pregabalina* como narcótico, principalmente por el riesgo de abuso y dependencia [3]. En la UE, la *pregabalina* también está autorizada para tratar el trastorno de ansiedad generalizada en adultos, y, en combinación con otros medicamentos, para tratar las convulsiones focales [4]. En 2023, ¿de qué datos se dispone para evaluar la eficacia de la *pregabalina* en comparación con la *gabapentina* para tratar las convulsiones focales, o, en comparación con otros medicamentos bien establecidos, para tratar el trastorno de ansiedad generalizada?

Convulsiones focales: no demostró su superioridad sobre la gabapentina. La *gabapentina* es un tratamiento de segunda línea para tratar a pacientes con convulsiones focales, ya sea en monoterapia o en combinación con otros medicamentos [5]. Nuestra búsqueda bibliográfica identificó únicamente un ensayo clínico aleatorizado y de doble ciego que comparó a la *pregabalina* con la *gabapentina*, usadas en combinación con un tratamiento en curso. El ensayo clínico incluyó a 484 pacientes que seguían padeciendo convulsiones focales a pesar de recibir al menos un antiépiléptico de primera línea. Después de aproximadamente seis meses de tratamiento, no hubo una diferencia estadísticamente significativa en la eficacia de los dos tratamientos [6].

Trastorno de ansiedad generalizada: no demostró su superioridad sobre una benzodiacepina o un antidepresivo. El tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada se basa primordialmente en la psicoterapia [7]. A comienzos de 2024, los tratamientos farmacológicos conocidos tienen poca eficacia para tratar este problema. Sin embargo, cuando parece necesario usar un medicamento, las opciones incluyen algunos antidepresivos o un tratamiento a corto plazo con una benzodiacepina [7-10].

Una revisión sistemática publicada en 2019 identificó ensayos clínicos aleatorizados que evaluaron el uso de diferentes psicotrópicos para tratar el trastorno de ansiedad generalizada. Se seleccionaron cinco ensayos clínicos que compararon la *pregabalina* con una benzodiacepina, que incluyeron a un total

de 1587 pacientes, y tres ensayos clínicos que compararon la *pregabalina* con un antidepresivo, que incluyeron a un total de 673 pacientes [10]. Estos ensayos clínicos —la mayoría de los cuales fueron de doble ciego— no mostraron que la *pregabalina* tuviera una eficacia clínica mayor para tratar este problema. Nuestra búsqueda bibliográfica actualizada después de esa revisión no identificó ningún ensayo clínico publicado que la comparara con una benzodiacepina o un antidepresivo.

En 2017, la Autoridad de Salud de Francia (HAS) enfatizó que Pfizer nunca había solicitado que se reembolsara la *pregabalina* como tratamiento para el trastorno de ansiedad generalizada. La HAS consideró que, para este problema, el beneficio terapéutico de la *pregabalina* era bajo [7].

En la práctica, para 2023, la *pregabalina* no parece tener una eficacia mayor que la *gabapentina* para tratar las convulsiones focales o el dolor neuropático. En cuanto al trastorno de ansiedad generalizada, cuando parece necesario un tratamiento farmacológico a pesar de que se prevé que tendrá una eficacia baja, la *pregabalina* no parece ser más eficaz que una benzodiacepina o un antidepresivo. Para todos estos problemas, dado su molesto perfil de efectos adversos, es preferible evitar el uso de la *pregabalina*, ya que se dispone de mejores opciones para estos pacientes.

Revisión de la literatura hasta el 20 de septiembre de 2023

1. Prescrire Editorial Staff “Pregabalin: very similar to gabapentin” *Prescrire Int* 2005; **14** (80): 203-206.
2. Prescrire Rédaction “Gabapentine et prégabaline dans les douleurs neuro gènes. La gabapentine en alternative aux antidépresseurs imipraminiques” *Rev Prescrire* 2023; **43** (472): 131-133.
3. Prescrire Rédaction “Prégabaline: assimilée stupéfiant” *Rev Prescrire* 2021; **41** (451): 348.
4. European Commission “SmPC-Lyrica” 21 September 2022.
5. Prescrire Rédaction “Patients épileptiques” *Interactions médicamenteuses Prescrire* 2023.
6. French J et al. “Adjunctive pregabalin vs gabapentin for focal seizures. Interpretation of comparative outcomes” *Neurology* 2016; **87** (12): 1242-1249.
7. HAS - Commission de la Transparence “Avis-Lyrica” 3 May 2017: 21 pages.
8. Craske M et al. “Generalized anxiety disorder in adults: Management” UpToDate. www.uptodate.com accessed 20 September 2023: 25 pages.
9. Prescrire Rédaction “Prégabaline: une place limitée dans les douleurs neuro pathiques” *Rev Prescrire* 2016; **36** (387): 17.
10. Slee A et al. “Pharmacological treatments for generalised anxiety disorder: a systematic review and network meta-analysis” *Lancet* 2019; **393** (10173): 768-777 + supplementary appendix 43 pages.

Riesgo de recurrencia del herpes zóster oftálmico tras recibir la vacuna recombinante contra el herpes zóster.

(*Risk of Herpes Zoster Ophthalmicus Recurrence After Recombinant Zoster Vaccination*).

Walia A, Sun Y, Acharya NR.

JAMA Ophthalmol. 2024;142(3):249–256. doi:10.1001/jamaophthalmol.2023.6830

<https://jamanetwork.com/journals/jamaophthalmology/fullarticle/2814944> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2024; 27 (2)

Tags: efectos adversos de las vacunas, aplicación oportuna de vacunas, herpes zóster oftálmico, seguridad de las vacunas

Puntos clave

Pregunta. ¿Existe un mayor riesgo de reactivación del herpes zóster oftálmico (HZO) después de la administración de la vacuna recombinante contra el zóster (VRZ) en pacientes con antecedentes de HZO?

Hallazgos. En este estudio de cohorte con 16.408 pacientes, la exposición al VRZ se asoció con un mayor riesgo de recurrencia del HZO en pacientes con HZO previo, en comparación con los que no fueron expuestos a la VRZ.

Significado. Estos resultados respaldan la consideración de que los pacientes con antecedentes de HZO se someten a un seguimiento por parte de un oftalmólogo después de recibir VRZ por si hubiera un caso de recurrencia de HZO.

Resumen

Importancia. La vacuna recombinante contra el zoster (VRZ) se recomienda para los adultos inmunocompetentes de 50 años o más y para los adultos inmunocomprometidos de 19 años o más, y es eficaz para prevenir el herpes zóster oftálmico (HZO). Sin embargo, persisten dudas sobre la seguridad de VRZ en pacientes con antecedentes de HZO.

Objetivo. Evaluar si existe un mayor riesgo de recurrencia de HZO después de VRZ en pacientes con antecedentes de HZO.

Diseño, entorno y participantes. Este estudio retrospectivo de cohorte utilizó datos de facturas médicas y de farmacias para pacientes ambulatorios afiliados a seguros comerciales y de Medicare Advantage del Almacén de Datos de Optum Labs (*Optum Labs Data Warehouse*). Se identificaron pacientes que desarrollaron HZO entre el 1 de enero de 2010 al 31 de diciembre de 2021; el período de estudio finalizó el 31 de marzo de 2022. El grupo vacunado estuvo formado por pacientes que recibieron al menos 1 dosis de VRZ más de 90 días después del diagnóstico inicial de HZO. El grupo no vacunado estuvo formado por pacientes sin ningún registro de haber recibido VRZ en el período de estudio. Los pacientes vacunados y no

vacunados se emparejaron mediante emparejamiento exacto k:1 sin reemplazo.

Exposición. Vacuna recombinante contra el zoster.

Principales resultados y medidas. El resultado principal fue el número de recurrencias de HZO con y sin exposición al VRZ.

Resultados. En el análisis emparejado se incluyó a un total de 16.408 pacientes, de los cuales 12.762 no estaban vacunados (7.806 [61,2 %] mujeres; edad media [DE] en el momento del diagnóstico, 68,8 [10,3] años) y 3.646 estaban vacunados (2.268 [62,2 %] mujeres; edad media [DE] en el momento del diagnóstico, 67,4 [9,8] años). Dentro del período de riesgo primario de 56 días después de la fecha índice (es decir, el inicio del seguimiento del resultado), la incidencia de recurrencia de HZO después de cualquier exposición al VRZ fue de 37,7 por 1.000 personas-año en comparación con 26,2 por 1.000 personas-año en el grupo no expuesto. Después de controlar según la raza y el origen étnico, las hospitalizaciones, las visitas al departamento de urgencias, las vacunas concomitantes y las visitas al oftalmólogo, la asociación entre el estado de vacunación y la exacerbación del HZO en el período de riesgo primario tuvo un índice de riesgo ajustado para cualquier exposición al VRZ de 1,64 (95% IC, 1,01-2,67; p = ,04).

Conclusiones y relevancia. En este estudio, la exposición al VRZ se asoció con una mayor probabilidad de recurrencia del HZO en pacientes con antecedentes de HZO en comparación con los pacientes sin exposición al VRZ. Estos hallazgos respaldan el que se considere dar seguimiento a los pacientes con antecedentes de HZO después de recibir VRZ por si hubiera una recurrencia de HZO.

Nuevo ensayo aleatorio: No use opiáceos para el dolor lumbar o cervical agudo inespecífico.

(*New Randomized Trial: Don't Use Opioids for Acute Nonspecific Low-Back or Neck Pain Worst Pills, Best Pills*. Abril, 2024)

Traducido por Salud y Fármacos; publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2024; 27(2)*

Tags: dolor lumbar agudo, lumbalgia, dolor cervical agudo, cervicalgia, escala de dolor, analgesia, opiáceos, placebo, estrategia no farmacológica, antiinflamatorios no esteroideos, prescripción, oxicodona, Oxycontin, efectos adversos, riesgo de uso indebido

Los dolores lumbar y cervical súbitos son una causa frecuente de incomodidad e incapacidad considerable. Aunque los analgésicos opiáceos se utilizan habitualmente para tratar estos dolores, hay poca evidencia de que sean eficaces.

Un ensayo clínico reciente, realizado en Australia y publicado en *The Lancet* en julio de 2023, añade a la evidencia de investigaciones previas que los opiáceos no son mejores que el placebo ni que algunos medicamentos de venta libre (como el ibuprofeno) para el dolor musculoesquelético agudo inespecífico [1-3].

Antecedentes del dolor lumbar y cervical agudo

El dolor lumbar es la principal causa de discapacidad en EE UU, y el dolor de cuello, la sexta [4]. En un periodo de tres meses, entre el 28 y el 46% de los adultos de 18-64 años experimentan dolor lumbar, que generalmente aumenta con la edad [5]. El problema suele resolverse en un plazo de cuatro a seis semanas,

aunque en el 5-10% de los casos puede durar más [6]. El objetivo del tratamiento, cuando es necesario, es el alivio a corto plazo del dolor y recuperar la funcionalidad [7]. En el caso del dolor de cuello, los cambios degenerativos (desgaste relacionado con la edad que, por ejemplo, pueden provocar presión en los nervios) son más frecuentes que las distensiones musculares o de ligamentos, pero por lo demás los principios de tratamiento son similares [8].

Los tratamientos no farmacológicos incluyen modificaciones de la postura en vigilia y al dormir, ejercicios en casa, calor superficial, masajes, acupuntura y manipulación de la columna vertebral. El tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos también puede ser útil. Cuando estas medidas no logren limitar los síntomas en pocas semanas, el tratamiento de elección son la terapia cognitivo-conductual, la fisioterapia, los relajantes musculares o los fármacos no opiáceos.

A pesar de que las guías recomiendan que los opiáceos se utilicen en raras ocasiones para el dolor lumbar o cervical agudo (como cuando otros tratamientos no han funcionado, y solo durante un máximo de tres días), en Australia hasta dos tercios de las

personas reciben un opioide como tratamiento inicial [9,10]. En EE UU, a partir de 2020, las prescripciones de opioides disminuyeron con respecto a años previos, pero todavía se tiene una tasa elevada, 43 prescripciones por cada 100 personas [11].

El nuevo ensayo aleatorio controlado con placebo [12]

En un ensayo aleatorizado controlado con placebo se comparó el uso de opiáceos para el dolor lumbar y cervical con placebo. Los 347 participantes fueron reclutados en 157 servicios de atención primaria o de urgencias de Sídney (Australia), y todos habían tenido dolor lumbar o cervical de moderado a intenso durante 12 semanas o menos. Los participantes se asignaron aleatoriamente para recibir un opiáceo oral (174) o placebo (173) como tratamiento analgésico. La oxycodona (Oxycontin, Roxicodone, Roxybond, Xtampza ER y genéricos) fue el analgésico opiáceo seleccionado; este fármaco es el que más se prescribe para el dolor de espalda agudo en Australia.

La oxycodona oral (hasta 10 miligramos [mg] dos veces al día) se combinó en un único comprimido con el antagonista opiáceo naloxona (aerosoles nasales: Kloxxado, Narcan, Rivive y genéricos, hasta 5 mg dos veces al día). El objetivo de los investigadores era crear una formulación que minimizara el estreñimiento, efecto adverso frecuente de los opioides, y reducir la probabilidad de que, en caso de ocurrir, los sujetos de investigación adivinaran el grupo de tratamiento al que habían sido asignados. Aunque la naloxona puede invertir o eliminar la bioactividad de los opioides, sus efectos se atenuaron en la formulación utilizada en el ensayo, porque la biodisponibilidad de la naloxona oral es sólo del 3%, frente al 60-70% de la oxycodona.

El ensayo fue triple ciego, lo que significa que los sujetos, los médicos y los farmacéuticos que dispensaban el fármaco desconocían el brazo de tratamiento al que pertenecía cada sujeto. Además de las instrucciones sobre el control de las dosis de medicación y de placebo, todos los médicos participantes recibieron capacitación para ofrecer los cuidados recomendados por las guías, que incluían reafirmar su pronóstico positivo, el fomento de la actividad física (en lugar del reposo en cama) y analgésicos no opiáceos según fueran necesarios.

Del total de sujetos, el 51% eran varones y el 49% mujeres. Su edad media era de 45 años; el 80% padecía exclusivamente dolor lumbar, y la duración media del dolor era de 18 días. Casi todos los sujetos (97%) fueron remitidos al estudio desde los servicios de atención primaria. En una escala de gravedad del dolor de 10 puntos, en la que 0 es la ausencia de dolor y 10 el peor dolor imaginable, la puntuación media del dolor al inicio del estudio fue de 6. El resultado primario fue la gravedad del dolor medido con la misma escala y evaluado seis semanas después del inicio de la medicación. Los pacientes continuaron su tratamiento con opiáceos o placebo durante un máximo de seis semanas (o menos si su puntuación del dolor descendía a 0 o 1 durante al menos tres días consecutivos).

Tras excluir a los sujetos que a la sexta semana habían abandonado el ensayo, 151 sujetos en el grupo de opiáceos y 159 sujetos en el grupo placebo fueron incluidos en el análisis principal. La puntuación media del dolor a las seis semanas fue de 2,8 en el grupo tratado con opiáceos y de 2,3 en el de placebo, una diferencia de 0,5 puntos que no fue estadísticamente

significativa. En la semana 52, hubo una diferencia pequeña (0,6 puntos) pero significativa en la intensidad del dolor a favor del grupo placebo. En las semanas 6 y 12, las puntuaciones de calidad de vida para el "funcionamiento físico" fueron equivalentes entre los grupos; las puntuaciones de calidad de vida en relación a la "salud mental" fueron ligeramente mejores en el grupo placebo.

La proporción de pacientes que notificaron eventos adversos fue similar en ambos grupos. Aunque el riesgo de uso indebido fue similar entre los grupos en las semanas 12 y 26, en la semana 52 éste fue significativamente mayor en el grupo tratado con opiáceos (20% de los sujetos del grupo tratado con opiáceos que fueron evaluados en la semana 52, frente al 10% de los evaluados en el grupo placebo). Los sujetos del grupo tratado con opiáceos notificaron náuseas y vómitos, estreñimiento, mareos y somnolencia con mayor frecuencia. No obstante, el ensayo no mostró desequilibrios entre los grupos de tratamiento en cuanto al número de sujetos que cumplieron el régimen farmacológico asignado o que lograron adivinar el grupo al que habían sido asignados antes de abrir el ciego.

Qué hacer

El nuevo estudio sobre la analgesia opiácea para el dolor lumbar y cervical agudo inespecífico es un ensayo clínico riguroso y bien realizado que se suma a la evidencia que aportaron otros ensayos: los opiáceos son ineficaces y no se deben utilizar para estas indicaciones. Cuando se necesite tratamiento para estas dolencias frecuentes, considere los tratamientos no farmacológicos y los antiinflamatorios no esteroideos, a menos que haya razones para no usar estos medicamentos.

Recuerde que las lumbalgias y cervicalgias agudas suelen ser autolimitadas y a menudo se resuelven en cuatro o seis semanas, si no antes, con o sin tratamiento. Si el dolor es insoportable o no empieza a disminuir en pocas semanas, consulte con un médico para que le indique otras opciones de diagnóstico y tratamiento.

Referencias

1. Scott G, Gong J, Kirkpatrick C, Jones P. Systematic review, and meta-analysis of oral paracetamol versus combination oral analgesics for acute musculoskeletal injuries. *Emerg Med Australas.* 2021;33(1):107-113.
2. Busse JW, Sadeghirad B, Oparin Y, et al. Management of Acute Pain From Non-Low Back, Musculoskeletal Injuries : A Systematic Review and Network Meta-analysis of Randomized Trials. *Ann Intern Med.* 2020;173(9):730-738.
3. Friedman BW, Dym AA, Davitt M, et al. Naproxen With Cyclobenzaprine, Oxycodone/Acetaminophen, or Placebo for Treating Acute Low Back Pain: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2015;314(15):1572-80.
4. Damm H, Jönsson A, Rosengren BE, et al. Prevalence and morbidity of neck pain: a cross-sectional study of 3000 elderly men. *J Orthop Surg Res.* 2023;18(1):36.
5. Lucas JW, Connor EM, Bose J. Back, lower limb, and upper limb pain among U.S. adults, 2019. *NCHS Data Brief.* 2021 Jul;(415):1-8.
6. Shokri P, Zahmatyar M, Falah Tafti M, et al. Non-spinal low back pain: global epidemiology, trends, and risk factors. *Health Sci Rep.* 2023;6(9):e1533.
7. Knight CL, Deyo RA, Staiger TO, Wipf JE. Treatment of acute low back pain. *UpToDate.* December 2023.
8. Isaac Z. Management of nonradicular neck pain in adults. *UpToDate.* December 2023.
9. Knight CL, Deyo RA, Staiger TO, Wipf JE. Treatment of acute low back pain. *UpToDate.* December 2023.

10. Isaac Z. Management of nonradicular neck pain in adults. *UpToDate*. December 2023.
11. Jones CMP, Day RO, Koes BW, et al. OPAL Investigators Coordinators. Opioid analgesia for acute low back pain and neck

- pain (the OPAL trial): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2023 Jul 22;402(10398):304-312.
12. *Ibid*.

Comparación de las características de los pacientes que reciben los nuevos fármacos para la distrofia muscular durante los ensayos con los que lo hacen durante la atención habitual

(*Characteristics of Patients Receiving Novel Muscular Dystrophy Drugs in Trials vs Routine Care*).

Hong D, Avorn J, Wyss R, Kesselheim AS.

JAMA Netw Open. 2024;7(1):e2353094. doi:10.1001/jamanetworkopen.2023.53094

<https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2814232>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2024; 27 (2)

Tags: representatividad de los participantes en ensayos clínicos, ensayos con medicamentos para distrofia muscular, enfermedad de Duchenne

Puntos clave

Pregunta. ¿Cuáles son las diferencias demográficas y patológicas de los pacientes que reciben nuevos fármacos para la distrofia muscular de Duchenne (DMD) durante los ensayos clínicos y los que los reciben en el entorno de la atención rutinaria?

Hallazgos. En este estudio transversal en el que participaron 223 pacientes que recibieron el medicamento a través de los servicios de salud habituales y 106 pacientes que participaron en los ensayos pivotaes, los pacientes a los que se prescribieron los nuevos tratamientos para la DMD durante la atención rutinaria estaban en estadios más avanzados de la enfermedad y eran mayores que los que participaron en los ensayos clínicos. Los pacientes que recibieron el medicamento durante la atención rutinaria interrumpieron el tratamiento después de aproximadamente 7 meses, y los pagadores incurrieron en gastos sustanciales por estos medicamentos.

Significado. Estos hallazgos indican que los nuevos fármacos para tratar la DMD son caros y los pacientes que reciben el tratamiento como parte de su atención rutinaria a menudo los discontinúan, lo que justifica la realización de otro estudio para determinar si los altos costos de los medicamentos se acompañan de los beneficios clínicos correspondientes.

Resumen

Importancia. En 2016, la FDA aprobó el eteplirsén para la distrofia muscular de Duchenne (DMD) en base a los resultados de un controvertido estudio pivotal que demostró que tenía un efecto limitado sobre una medida indirecta de la producción de distrofina. Le siguieron otros tratamientos para la DMD de la misma clase.

Objetivo. Comparar los pacientes que reciben los nuevos tratamientos para la DMD en entornos clínicos, después de su aprobación, con los que participaron en los ensayos clínicos.

Diseño, Entorno y Participantes. Este estudio transversal recopiló datos sobre pacientes que iniciaron 1 de 4 tratamientos nuevos para la DMD (eteplirsén, golodirsén, viltolarsén y casimersén) que se identificaron entre el 19 de septiembre de 2016 y el 31 de marzo de 2022 a partir de las bases de datos nacionales de facturas de pacientes con seguro comercial (Merative MarketScan y Optum's Clinformatics Data Mart

Database [CDM]) y Medicaid. Se dio seguimiento a los pacientes durante un año a partir de la fecha del primer uso de cualquier tratamiento novedoso para la DMD. Además, se identificó a los pacientes que participaron en los ensayos pivotaes de medicamentos para DMD, para compararlos.

Exposiciones. Edad, sexo, raza y etnia, región y estado de la DMD en los pacientes que recibieron un tratamiento nuevo para DMD.

Medidas y Resultado Principal. Los resultados principales fueron el costo de los servicios de salud y la interrupción del fármaco, y se midieron utilizando estadísticas descriptivas.

Resultados. Se identificó a un total de 223 pacientes que iniciaron nuevos fármacos para la DMD a través de los servicios rutinarios de salud (58 en MarketScan, 35 en CDM y 130 en Medicaid). La edad media (DE) de los 106 pacientes que participaron en los ensayos pivotaes era de 8,5 (2,0) años (rango, 4,0-13,0 años), más jóvenes que los pacientes que recibieron el tratamiento en la atención habitual (MarketScan: 13,7 [7,0] años [intervalo, 1,8-33,3 años; $P < 0,001$]; CDM: 11,9 [5,7] años [intervalo, 0,6-23,6 años; $P < 0,001$]; Medicaid: 13,4 [6,5] años [intervalo, 1,8-46,1 años; $P < 0,001$]).

La proporción de pacientes de sexo femenino que recibieron el tratamiento en entornos clínicos posteriores a la aprobación de los fármacos fue del 2,9% ($n = 1$) en CDM (frente a 34 pacientes de sexo masculino [97,1%]) y del 1,5% ($n = 2$) en Medicaid (frente a 128 pacientes de sexo masculino [98,5%]), similar a la proporción de los que participaron en los ensayos pivotaes. Mientras que casi todos los pacientes que participaron en los ensayos pivotaes tenían la enfermedad de DMD en estadio 1 o 2 cuando iniciaron los tratamientos para la DMD (103 [97.2%]), en el escenario clínico post-aprobación, ligeramente más de un tercio de los pacientes estaban en estadio 3 o 4 de la enfermedad (MarketScan, 17 [36.2%; $P < .001$]; CDM, 13 [41.9%; $P < .001$]; Medicaid, 54 [47.0%; $P < .001$]).

El coste para el pagador de los nuevos tratamientos para la DMD fue diferente en las distintas bases de datos, con una media (SD) de US\$634 764 (US\$607 101 \$) en MarketScan, US\$482 749 (US\$582 350 \$) en CDM, y US\$384 023 (US\$165 730) para el programa Medicaid. Aproximadamente un tercio de los pacientes de atención habitual interrumpieron los tratamientos después de aproximadamente 7 meses (media [DE], 6,1 [4,4], 6,9 [3,9] y 7,2 [4,3] meses en MarketScan, CDM y Medicaid, respectivamente).

Conclusiones y relevancia. Estos hallazgos plantean dudas sobre la traslación de los resultados de los ensayos clínicos en pacientes con DMD a los entornos de atención rutinaria, ya que los pacientes en atención rutinaria interrumpen el tratamiento durante el primer año y los pagadores incurrir en gastos

sustanciales por estos medicamentos. Se necesitan más datos para determinar si sus altos costos se corresponden con los beneficios clínicos.

Enfermedades Crónicas

Concordancia entre las listas de medicamentos esenciales y las guías para diabetes en América Latina y el Caribe.

Urtasun MA, Dorati C, Cañás M, Bruzzone MS, Marin GH, Iusef Venturini N, Mordujovich Buschiazzo P.

*Rev Panam Salud Publica.*2024;48:e3. <https://doi.org/10.26633/RPSP.2024.3>

<https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/59271/v48e32024.pdf?sequence=1&isAllowed=y> (de libre acceso en español)

Objetivo. Analizar la existencia y actualización de las listas de medicamentos nacionales (LMN) y guías de práctica clínica (GPC) para el tratamiento de la diabetes en América Latina y el Caribe (ALC). Comparar los fármacos incluidos en las listas y guías de cada país, entre sí y con los de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Métodos. Estudio de corte transversal. Se identificaron las LMN y GPC para diabetes en los sitios web de la Organización Panamericana de la Salud y de las autoridades sanitarias nacionales. Se relevaron los fármacos y se analizaron por grupo farmacológico según el cuarto nivel de la nomenclatura ATC. Se utilizó el puntaje F1 para evaluar la proximidad de las LMN con la lista modelo de medicamentos esenciales (LMME) de la OMS.

Resultados. Del total de países, 87,2% cuentan con LMN, y 91% con GPC (78% y 45% actualizadas en los últimos 5 años, respectivamente). En comparación con los 6 grupos de hipoglucemiantes de la LMME, las LMN tenían una mediana (rango) de 6 (4-13) y un puntaje F1 de 0,80; esto indica una consonancia adecuada. Las GPC tenían una mediana (rango) de 12 (1-12) hipoglucemiantes frente a los 8 de las guías de la OMS. Las GPC tuvieron una mediana de 15 fármacos más que las respectivas LMN.

Conclusiones. Si bien la mayoría de los países de ALC cuentan con LMN y GPC para diabetes, la falta de concordancia entre ellas limita su eficacia. Es necesario alinear los procesos y criterios de elaboración de estas dos herramientas de la política de medicamentos.

Dietas muy bajas en calorías y sustitución total de la dieta en la diabetes tipo 2: ¿cuál es la situación actual?

(*Very low calorie diets and total diet replacement in type 2 diabetes: where are we now?*)

Roy Taylor

Drugs and Therapeutics Bulletin 2024;62:39-42

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2024; 27 (2)

Tags: revertir la diabetes tipo 2, perder peso para evitar la diabetes, causa de la diabetes, estudio Counterpoint, estudio DIRECT

Resumen

El tratamiento de la diabetes tipo 2 se ha simplificado tras conocer que la enfermedad se debe a un exceso de grasa en el hígado, y a la supresión de la función de las células beta por el exceso de grasa que expulsa el hígado. Estos factores se pueden revertir con una pérdida considerable de peso que conduzca a la remisión durante los primeros años después del diagnóstico, o que al menos produzca una disminución importante en los riesgos cardiovasculares y una mejora en el control de la glucosa. De cualquier forma, la pérdida de peso es eficaz, pero se consigue más fácilmente mediante una acción rápida con una dieta hipocalórica o muy hipocalórica de unas 800 kcal/día, seguida de una moderada restricción sostenida de los hábitos alimenticios. Los hipoglucemiantes orales y un antihipertensivo se pueden retirar el primer día de la dieta para bajar de peso, lo que plantea la importancia de retirar los fármacos correctamente.

Puntos más importantes

- La diabetes de tipo 2 se ha considerado una enfermedad progresiva y permanente.

- Perder peso de forma considerable puede ocasionar la remisión al disminuir la grasa del hígado y el suministro de exceso de grasa a las células beta.
- Una dieta de unas 800 kcal/día está ampliamente aceptada y se ha utilizado con éxito en atención primaria para conseguir la pérdida de peso que se necesita, de 10-15 kg.
- En la mayoría de las personas, este tipo de dieta no se asocia a cansancio ni a efectos adversos graves.
- En los primeros años tras el diagnóstico, es posible llegar a la remisión completa de la diabetes, pero, incluso si no se logra, se puede disminuir el riesgo cardiovascular a 10 años y reducir el tratamiento farmacológico.
- El conocimiento del impacto de una dieta hipocalórica introduce un cambio de paradigma en el tratamiento de la diabetes tipo 2 y genera la esperanza de que las personas que la padecen recuperen la salud.

Introducción: nuevos conocimientos sobre la diabetes tipo 2

En la actualidad se sabe que la diabetes tipo 2 se debe al exceso de suministro de grasa en el hígado y el páncreas, lo que provoca resistencia hepática a la insulina y disfunción de las células beta,

respectivamente. La hipótesis del ciclo gemelo (el exceso crónico de calorías provoca la acumulación de grasa en el hígado, con el consiguiente desbordamiento hacia el páncreas, lo que conduce a la inhibición metabólica de la secreción de insulina después de las comidas y a la aparición de hiperglucemias) estableció originalmente la base teórica de la remisión de la diabetes tipo 2, y fue necesario desarrollar una herramienta de investigación alimentaria para comprobar dicha hipótesis [1].

Gracias a ello, el estudio Counterpoint (*COUNTERacting the Pancreatic inhibitiOn of INSulin secretion by Triglyceride* o "Contrarrestando la inhibición pancreática de la secreción de insulina por los triglicéridos") consiguió una pérdida de peso considerable en 8 semanas y despertó el interés mundial en la pérdida de peso a través de la dieta para lograr la remisión de la diabetes tipo 2 [2]. La eliminación del exceso de grasa permite recuperar la función normal de las células del hígado y de las células beta y, por tanto, restablecer los niveles normales de glucosa en la sangre. La cantidad de grasa que se puede tolerar sin que se produzca una disfunción varía considerablemente de una persona a otra [3]. La pérdida considerable de peso es la única forma que se ha identificado hasta ahora para eliminar el exceso de grasa intraorgánica, pero la evolución de la pérdida de peso, a lo largo del tiempo, no es importante.

Es más probable que la remisión se produzca en los primeros años tras el diagnóstico de diabetes tipo 2, pero sigue siendo posible mucho después [4-5]. Este conocimiento es vital no solo para asesorar a las personas con diabetes sobre la posibilidad de superar la diabetes mediante la pérdida de peso a través de la dieta, sino que también sirve de base para adoptar un enfoque lógico en el uso de medicamentos orales. La reducción gradual del consumo de hipoglucemiantes al iniciar una dieta muy hipocalórica es, por tanto, un tema de interés actual.

Descripción y definiciones

Una dieta muy baja en calorías se define como inferior a 800 kcal/día, pero esto es solo una guía general debido a la gran variedad de pesos corporales y, por lo tanto, de necesidades calóricas basales [6]. Una dieta líquida sustitutiva combina fácilmente la baja ingesta energética con un contenido adecuado de proteínas y otros nutrientes esenciales. Esta se puede combinar con verduras sin almidón (ensaladas y verduras de hoja) para minimizar el estreñimiento.

Una dieta baja en carbohidratos se define como una dieta inferior a 130 g/día o entre el 10% y el 26% de la ingesta energética total [7]. A modo de comparación, la ingesta promedio de carbohidratos en el Reino Unido supone un 46% de la ingesta energética total, o aproximadamente 280 g [8]. Una dieta mediterránea baja en carbohidratos se define como una dieta rica en grasas monoinsaturadas (por ejemplo, aceite de oliva), baja en carne roja y con menos de 150 g de carbohidratos al día [9]. El ayuno intermitente es la restricción de la ingesta de alimentos a horas fijas del día (por ejemplo, de 12:00 a 19:00) o el consumo de menos de 400 kcal durante 2 días de la semana [10].

Recientemente se ha publicado un consenso internacional que define la remisión de la diabetes de tipo 2 como lograr un nivel de HbA1c inferior al de una persona diabética (<48 mmol/mol o <6,5%) en dos ocasiones, a lo largo de seis meses, sin tomar ningún hipoglucemiante [11].

¿Qué intervenciones se han probado?

Los dos mayores obstáculos para la pérdida de peso a través de la dieta son el hambre y el acúmulo de la carga diaria de decisiones sobre qué y cuánto comer. Para minimizarlas, se desarrolló la dieta líquida baja en calorías con verduras sin almidón (600-800 kcal/día) [2]. Posteriormente, este método demostró su solidez en la práctica clínica [12]. Para lograr la remisión no es necesario perder peso rápidamente, pero la mayoría de las personas lo consiguen más fácilmente de esta forma [13]. No se han detectado efectos adversos graves de la pérdida rápida de peso ni en los estudios ni en los varios miles de personas que han participado en el programa actual *Path To Remission* (Camino hacia la remisión) del NHS (Servicio Nacional de Salud) de Inglaterra. La adición de verduras sin almidón garantiza que el estreñimiento sea poco frecuente. Durante los primeros días de dieta, se han notificado dolores de cabeza y fatiga, pero son poco frecuentes. Otras dietas para perder peso pueden ser eficaces, y las preferencias de cada persona son importantes en este sentido. Entre ellas se incluyen el ayuno intermitente y las dietas bajas en carbohidratos que se centran en la pérdida de peso, pero la evidencia procedente de ensayos clínicos aleatorizados y controlados sobre su eficacia es escasa [10, 14].

Iniciar un programa de ejercicio se asocia con un aumento de peso debido a la sobrealimentación compensatoria, especialmente en personas que ya no son jóvenes y tienen sobrepeso [15]. Las personas con sobrepeso que ya no son jóvenes son especialmente susceptibles a esta situación. Al contrario de lo que se cree, en condiciones reales, el ejercicio regular en este grupo tiene un efecto mínimo sobre el control metabólico [16]. Para conseguir una pérdida de peso notable, la restricción dietética por sí sola es muy eficaz, y se desaconseja iniciar un nuevo programa de ejercicio [2, 12]. Sin embargo, en la fase de prevención de la recuperación de peso, el aumento de la actividad física diaria parece ser un componente fundamental del éxito, aunque mantenerlo sea un reto [17, 18].

¿Qué pérdidas de peso se han logrado?

El estudio Counterpoint se diseñó para que generara evidencia definitiva sobre la hipótesis del ciclo gemelo y, dado que la magnitud del efecto previsto era grande, el cálculo previo de la potencia indicó que se podría obtener un resultado definitivo con solo 11 personas con diabetes tipo 2 [2]. Los participantes siguieron una dieta líquida baja en calorías (510 kcal/día) complementada con tres raciones de verduras sin almidón (ingesta energética total de 600 kcal/día) durante 8 semanas. La pérdida de peso promedio durante las 8 semanas de intervención con dieta fue de 15,3 kg (15% del peso corporal inicial) [2].

Una modificación de esta estrategia se utilizó en el Ensayo Controlado de Remisión de la Diabetes (DiRECT o *Diabetes Remission Controlled Trial*), realizado en atención primaria, en el que asignó aleatoriamente a 306 personas con diabetes tipo 2 a un programa estructurado de control del peso que incluía una dieta de 850 kcal/día o a cuidados con el tratamiento de referencia [12]. Los participantes que siguieron el programa estructurado de control de peso mostraron una pérdida de peso idéntica a los 4 meses, de 10 kg a los 12 meses, de 8,8 kg a los 24 meses y de 6,1 kg a los 5 años en un análisis por intención de tratar [12, 19, 20]. Utilizando una metodología similar dirigida por asesores de salud, un estudio realizado en 278 personas con obesidad (y sin diabetes tipo 2) aleatorizadas a una dieta

sustitutiva total (810 kcal/día), o a la atención habitual, informó de una pérdida de peso de 6,3 kg en el grupo de la dieta a los 3 años [21].

En general, las dietas bajas en carbohidratos no son eficaces para conseguir una pérdida de peso notable, pero si se siguen de forma intensiva y bajo una supervisión estrecha se ha observado que consiguen una pérdida de peso de 13,8 kg y a los 12 meses la remisión de la diabetes en un 25% de los casos, en una serie observacional [22, 23]. Cuando se hace hincapié en que la pérdida de peso es el objetivo principal de la dieta baja en carbohidratos en un entorno de apoyo, los resultados de una auditoría a una clínica de atención primaria mostraron una pérdida de peso de 10 kg a los 33 meses [14]. El ayuno intermitente puede lograr una pérdida de peso de 5-9 kg a lo largo de 6 meses, y este intervalo subraya la importancia crítica del manejo general y el apoyo a las personas que siguen cualquier programa para perder peso [10].

Remisión de la diabetes tipo 2 y otros beneficios

Tras una pérdida de peso adecuada, la duración de la enfermedad es el principal factor que determina el índice de remisión [24]. En vista de ello, en el estudio DiRECT se utilizó una duración de 6 años, que ahora se acepta para el programa del NHS “Camino hacia la remisión de la diabetes tipo 2” (*NHS England Type 2 Diabetes Pathway to Remission programme*), que se va a introducir en todo el país [12]. Sin embargo, el riesgo de enfermedad cardiovascular a los 10 años (QRISK3), calculado a partir de los datos publicados, disminuye con la pérdida de peso en las personas que consiguen la remisión (del 17,7% al 8,1%) y en las que no (del 19,9% al 13,7%) [24]. Esto se debe en gran medida a que las anomalías de los lípidos hepáticos se corrigen independientemente de la recuperación de las células beta [25]. A los 2 años, en el estudio DiRECT, se redujeron significativamente los resultados adversos, debido a la disminución de las enfermedades cardiovasculares y de los cánceres relacionados con el peso [12]. Cabe esperar que otros métodos que logren una pérdida de peso de magnitud similar obtengan resultados similares.

¿Cómo se comparan con otras estrategias?

El tratamiento convencional de la diabetes tipo 2 a base de fármacos orales e insulina no corrige la causa subyacente de la disfunción de las células beta, que progresa de forma constante hasta el punto en que el 50% de las personas con diabetes tipo 2 requieren tratamiento con insulina durante los 10 años posteriores al diagnóstico [26]. Mediante un programa de pérdida rápida de peso, el estudio DiRECT estableció que el 36% de las personas tratadas por enfermeras o dietistas de atención primaria presentaban una remisión de la diabetes tipo 2 a los 2 años [12].

El estudio *Diabetes Intervention Accentuating Diet and Enhancing Metabolism* (DIADEM1 o Intervención en diabetes centrada en la dieta y la mejora del metabolismo), realizado en Qatar, comparó los efectos de una intervención intensiva en el estilo de vida —que incluía una dieta hipocalórica de 820 kcal/día, con la atención habitual— en la pérdida de peso y los resultados glucémicos, en 158 personas de entre 18 y 50 años con diabetes tipo 2 [27]. El estudio demostró que las personas más jóvenes con diabetes tipo 2 respondían bien a una dieta de pérdida rápida de peso, y es uno de los muchos estudios que

informan sobre la remisión de la diabetes tipo 2 en poblaciones no europeas [27].

La evidente remisión de la diabetes tipo 2 mediante dietas muy bajas en calorías no se obtiene con otros enfoques dietéticos, excepto en un entorno de investigación de alto rendimiento. La pérdida de peso gradual mediante una restricción calórica moderada no logra una pérdida de peso suficiente en la mayoría de las personas. Los resultados son ligeramente mejores si se restringen las horas de comida y se sigue una dieta baja en carbohidratos. Las intervenciones intensivas como las que se utilizaron en el estudio Look AHEAD (*Action for Health in Diabetes* o Acción para la Salud en la Diabetes) son muy caras, pero pueden producir una pérdida de peso de unos 9 kg en un período de 4 años [28]. El grado de pérdida de peso, más que el ejercicio, es proporcional tanto a la remisión de la diabetes tipo 2, como a la reducción del riesgo de eventos cardiovasculares [28, 29].

Se ha informado que los inhibidores del apetito potentes, como la tirzepatida y la semaglutida, provocan una pérdida de peso de unos 12 kg, y gracias al conocimiento de las consecuencias fisiológicas de la pérdida de peso se podría predecir que el efecto en la remisión de la diabetes tipo 2 corresponderá con la reducción de peso que se logre con las dietas muy bajas en calorías [19]. La evidencia que demuestra este efecto todavía no existe.

Actualmente ¿se están utilizando estas estrategias en el NHS?

El programa del NHS “Camino hacia la remisión de la diabetes tipo 2” (*NHS England Type 2 Diabetes Pathway to Remission Programme*) fue exitoso como programa piloto y se está extendiendo por toda Inglaterra para personas de 18 a 65 años con diabetes tipo 2, diagnosticada en los últimos 6 años, y que tienen un índice de masa corporal >27 kg/m² (o >25 kg/m² para personas de ciertos grupos étnicos) [30, 31]. En Escocia, los Consejos de Salud regionales financian programas similares. Tras la publicación del estudio Counterpoint en 2011, los profesionales de salud se mostraron inicialmente reacios a recomendar la pérdida rápida de peso. El análisis de los mensajes recibidos tras la publicación del estudio reveló que, de 77 respuestas, 25 personas consideraron que tras solicitar una dieta muy baja en calorías habían recibido una respuesta negativa por parte de un profesional de salud, y solo 27 recibieron apoyo [4]. Sin embargo, en la actualidad el concepto de lograr la remisión como posible objetivo del tratamiento está bien establecido [11].

¿Cómo podemos ayudar a los pacientes?

En 2011, la información sobre cómo lograr la remisión se puso a disposición de forma gratuita en línea, en respuesta a un gran número de solicitudes tras la publicación del estudio Counterpoint [2]. La descripción más completa está disponible en formato de libro [32]. La información básica está disponible gratuitamente en línea (<https://go.ncl.ac.uk/diabetes-reversal>). Se pueden encontrar consejos e informes de casos en el sitio web de Diabetes UK (<https://www.diabetes.org.uk/guide-to-diabetes/managing-your-diabetes/treating-your-diabetes/type2-diabetes-remission>). En 2023, se amplió el programa *Path to Remission* (Camino hacia la remisión) del NHS de Inglaterra y se promueve el debate sobre una posible remisión con todas las personas que reúnan las condiciones adecuadas durante los primeros 6 años tras el diagnóstico [30]. En el Reino Unido, el

"Fast 800" es un programa comercial de pérdida de peso para el que se pueden comprar suscripciones. En la actualidad, no existe una comunidad en línea establecida para quienes han alcanzado o desean alcanzar la remisión.

Oportunidades para retirar los medicamentos

La rapidez con la que disminuye la glucemia tras suspender los fármacos orales y comenzar una dieta muy hipocalórica es tal que todos los medicamentos se pueden suspender el primer día de la dieta [2, 24]. A lo largo de 5 años, la incidencia de acontecimientos médicos graves en el grupo de pérdida de peso fue menos de la mitad que en el grupo tratado de acuerdo con las guías publicadas por el Instituto Nacional para la Salud y la Excelencia de los Servicios de Salud ([National Institute for Health and Care Excellence](#) o NICE) o la *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (Red Intercolegial Escocesa de Guías o SIGN) [20]. Como la presión arterial también disminuye, se deben reducir los medicamentos antihipertensivos. Durante el reclutamiento de médicos de atención primaria para el ensayo clínico DiRECT, la suspensión de los hipoglucemiantes orales no se consideró conflictiva, pero fue necesario mostrar un gráfico con los resultados sobre la presión arterial del estudio Counterbalance (*COUNTERacting Beta cell failure by Long term Action to Normalise Calorie intake* o "Contrarrestando el fallo de las células beta actuando a largo plazo para normalizar la ingesta de calorías") para convencer a los médicos de que retiraran los antihipertensivos [24]. Desde entonces se ha demostrado que suspender un antihipertensivo es lo más adecuado [33].

Retos

Las evaluaciones independientes de los estudios Counterbalance y DiRECT han demostrado que los programas pérdida rápida de peso, bajos en calorías, son muy bien aceptados, pero evitar recuperar el peso es un reto considerable cuando persiste el entorno alimentario que facilitó el aumento de peso inicial [13]. Se ha demostrado que el apoyo personal cercano en la atención primaria consigue la estabilidad del peso durante un período promedio de 3 años [14]. En un estudio basado en registros realizado en EE UU, el 87% de las personas que perdieron 10 kilos o más mantuvieron la pérdida de peso durante 10 años [17]. Mantener la pérdida de peso a largo plazo logra la remisión permanente de la diabetes tipo 2, aunque la mayoría de las personas vuelven a ganar algunos kilos. Sin embargo, las personas que recuperan peso siguen obteniendo algunos beneficios, ya que presentan tasas más bajas de episodios cardiovasculares que las que no pierden peso (aunque no tan bajas como las que mantienen la pérdida de peso) [29]. No obstante, una minoría significativa evita volver a ganar peso tras haber perdido mucho peso (6,1 kg a los 4 años en DiRECT) lo que supone un gran beneficio para estas personas [20]. Además, retrasar varios años la aparición de la diabetes tipo 2 será beneficioso, ya que las complicaciones son más graves en las personas más jóvenes y están prácticamente ausentes en la edad adulta.

Conclusión

Las guías nacionales e internacionales aún no reflejan los conocimientos recientes sobre cómo conseguir y mantener una pérdida de peso de al menos 10 kg en personas diagnosticadas de diabetes tipo 2. Centrarse en la "remisión" como objetivo principal ha eclipsado los efectos que genera la pérdida de peso

en la disminución del consumo de medicamentos y en la mejora del control antes de la remisión, independientemente de la duración de la diabetes y del tratamiento previo con insulina. Sin embargo, la claridad sobre la fisiopatología simple de la diabetes tipo 2 proporciona una base sólida para que los médicos expliquen el tratamiento a los pacientes y los asesoren sobre las estrategias basadas en la evidencia para evitar o reducir el uso de medicamentos.

Información para pacientes

- La diabetes tipo 2 se debe a un aumento de la grasa dentro de los órganos internos que es superior a lo que el cuerpo puede tolerar. Solo afecta a las personas genéticamente predisuestas.
- El nivel de grasa en el interior de los órganos se puede reducir hasta el nivel normal mediante una pérdida de peso de 10-15 kg, independientemente del índice de masa corporal inicial.
- La pérdida de peso se consigue más eficazmente planificando un período de 8-12 semanas durante las cuales se siga una dieta de 800 calorías/día
- Aunque suene drástico, resulta mucho más fácil de lo previsto y produce una mejora rápida en la salud.
- Tras el período de pérdida de peso, es necesario volver a la alimentación normal de forma cuidadosa y gradual, seguida de una moderada restricción dietética a largo plazo.
- Pesarse regularmente y contar con el apoyo de otras personas es importante para evitar ganar peso.
- No todas las personas logran la remisión de la diabetes (la cual se define como un nivel de HbA1c inferior al de una persona diabética durante al menos 6 meses, sin tomar ningún fármaco para la diabetes), pero el bienestar diario mejora y el riesgo de padecer enfermedades cardíacas disminuye.
- Lo ideal es consultar con el profesional médico antes de perder peso, y esto es esencial para cualquier persona que tome medicamentos para la diabetes o la hipertensión.

Referencias

1. Taylor R . Pathogenesis of type 2 diabetes: tracing the reverse route from cure to cause. *Diabetologia* 2008;51:1781–9. doi:10.1007/s00125-008-1116-7 CrossRefPubMedWeb of ScienceGoogle Scholar
2. Lim EL , Hollingsworth KG , Aribisala BS , et al . Reversal of type 2 diabetes: normalisation of beta cell function in association with decreased pancreas and liver triacylglycerol. *Diabetologia* 2011;54:2506–14. doi:10.1007/s00125-011-2204-7 CrossRefPubMedWeb of ScienceGoogle Scholar
3. Taylor R , Holman RR . Normal weight individuals who develop type 2 diabetes: the personal fat threshold. *Clin Sci (Lond)* 2015;128:405–10. doi:10.1042/CS20140553 CrossRefPubMedGoogle Scholar
4. Steven S , Lim EL , Taylor R . Population response to information on reversibility of type 2 diabetes. *Diabet Med* 2013;30:e135–8. doi:10.1111/dme.12116 CrossRefPubMedGoogle Scholar
5. Panunzi S , Carlsson L , De Gaetano A , et al . Determinants of diabetes remission and glycemic control after bariatric surgery. *Diabetes Care* 2016;39:166–74. doi:10.2337/dc15-0575 Abstract/FREE Full TextGoogle Scholar
6. Henry RR , Gumbiner B . Benefits and limitations of very-low-calorie diet therapy in obese NIDDM. *Diabetes Care* 1991;14:802–23.

- doi:10.2337/diacare.14.9.802 Abstract/FREE Full TextGoogle Scholar
7. Feinman RD , Pogozelski WK , Astrup A , et al . Dietary carbohydrate restriction as the first approach in diabetes management: critical review and evidence base. *Nutrition* 2015;31:1–13. doi:10.1016/j.nut.2014.06.011 CrossRefPubMedGoogle Scholar
 8. Scientific Advisory Committee on Nutrition. Carbohydrates and health [online]. 2015. Available: <https://www.gov.uk/government/publications/sacn-carbohydrates-and-health-report> [Accessed 19 Jan 2024].Google Scholar
 9. Shai I , Schwarzfuchs D , Henkin Y , et al . Weight loss with a low-carbohydrate, Mediterranean, or low-fat diet. *N Engl J Med* 2008;359:229–41. doi:10.1056/NEJMoa0708681 CrossRefPubMedWeb of ScienceGoogle Scholar
 10. Rynders CA , Thomas EA , Zaman A , et al . Effectiveness of intermittent fasting and time-restricted feeding compared to continuous energy restriction for weight loss. *Nutrients* 2019;11:2442. doi:10.3390/nu11102442 Google Scholar
 11. Riddle MC , Cefalu WT , Evans PH , et al . Consensus report: definition and interpretation of remission in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2021;44:2438–44. doi:10.2337/dci21-0034 Abstract/FREE Full TextGoogle Scholar
 12. Lean MEJ , Leslie WS , Barnes AC , et al . Durability of a primary care-led weight-management intervention for remission of type 2 diabetes: 2-year results of the DiRECT open-label, cluster-randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7:344–55. doi:10.1016/S2213-8587(19)30068-3 Google Scholar
 13. Rehackova L , Araújo-Soares V , Adamson AJ , et al . Acceptability of a very-low-energy diet in type 2 diabetes: patient experiences and behaviour regulation. *Diabet Med* 2017;34:1554–67. doi:10.1111/dme.13426 CrossRefPubMedGoogle Scholar
 14. Unwin D , Delon C , Unwin J , et al . What predicts drug-free type 2 diabetes remission? Insights from an 8-year general practice service evaluation of a lower carbohydrate diet with weight loss. *BMJ Nutr Prev Health* 2023;6:46–55. doi:10.1136/bmjnp-2022-000544 Google Scholar
 15. Finlayson G , Bryant E , Blundell JE , et al . Acute compensatory eating following exercise is associated with implicit hedonic wanting for food. *Physiol Behav* 2009;97:62–7. doi:10.1016/j.physbeh.2009.02.002 CrossRefPubMedWeb of ScienceGoogle Scholar
 16. Trenell MI , Hollingsworth KG , Lim EL , et al . Increased daily walking improves lipid oxidation without changes in mitochondrial function in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2008;31:1644–9. doi:10.2337/dc08-0303 Abstract/FREE Full TextGoogle Scholar
 17. Wing RR , Phelan S . Long-term weight loss maintenance. *Am J Clin Nutr* 2005;82:222S–225S. doi:10.1093/ajcn/82.1.222S Abstract/FREE Full TextGoogle Scholar
 18. Cassidy S , Trenell M , Stefanetti RJ , et al . Physical activity, inactivity and sleep during the Diabetes Remission Clinical Trial (DiRECT). *Diabet Med* 2023;40:e15010. doi:10.1111/dme.15010 Google Scholar
 19. Taylor R , Al-Mrabeh A , Zhyzhneuskaya S , et al . Remission of human type 2 diabetes requires decrease in liver and pancreas fat content but is dependent upon capacity for beta cell recovery. *Cell Metab* 2018;28:547–56. doi:10.1016/j.cmet.2018.07.003 CrossRefPubMedGoogle Scholar
 20. Lean MEJ , Leslie WS , Barnes AC , et al . Five-year follow-up of the randomised Diabetes Remission Clinical Trial (DiRECT): extension study of continued support for weight loss maintenance. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2024.Google Scholar
 21. Astbury NM , Edwards RM , Ghebretinsea F , et al . Extended follow-up of a short total diet replacement programme: results of the doctor referral of overweight people to low energy total diet replacement treatment (DROPLET) randomised controlled trial at 3 years. *Int J Obes (Lond)* 2021;45:2432–8. doi:10.1038/s41366-021-00915-1 Google Scholar
 22. Scientific Advisory Committee on Nutrition. Lower carbohydrate diets for adults with type 2 diabetes: SACN report [online]. 2021. Available: <https://www.gov.uk/government/publications/sacn-report-lower-carbohydrate-diets-for-type-2-diabetes> [Accessed 19 Jan 2024].Google Scholar
 23. Hallberg SJ , McKenzie AL , Williams PT , et al . Effectiveness and safety of a novel care model for the management of type 2 diabetes at 1 year: an open-label, non-randomized, controlled study. *Diabetes Ther* 2018;9:583–612. doi:10.1007/s13300-018-0373-9 CrossRefPubMedGoogle Scholar
 24. Steven S , Hollingsworth KG , Al-Mrabeh A , et al . Very low-calorie diet and 6 months of weight stability in type 2 diabetes: pathophysiological changes in responders and nonresponders. *Diabetes Care* 2016;39:808–15. doi:10.2337/dc15-1942 Abstract/FREE Full TextGoogle Scholar
 25. Jesuthasan A , Zhyzhneuskaya S , Peters C , et al . Sex differences in intraorgan fat levels and hepatic lipid metabolism: implications for cardiovascular health and remission of type 2 diabetes after dietary weight loss. *Diabetologia* 2022;65:226–33. doi:10.1007/s00125-021-05583-4 Google Scholar
 26. Turner RC , Cull CA , Frighi V , et al . Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *JAMA* 1999;281:2005–12. doi:10.1001/jama.281.21.2005 CrossRefPubMedWeb of ScienceGoogle Scholar
 27. Taheri S , Zaghoul H , Chagoury O , et al . Effect of intensive lifestyle intervention on bodyweight and glycaemia in early type 2 diabetes (DIADEM-I): an open-label, parallel-group, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020;8:477–89. doi:10.1016/S2213-8587(20)30117-0 Google Scholar
 28. Gregg E , Jakicic J , Blackburn G , et al . Association of the magnitude of weight loss and changes in physical fitness with long-term cardiovascular disease outcomes in overweight or obese people with type 2 diabetes: a post-hoc analysis of the Look AHEAD randomised clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4:913–21. doi:10.1016/S2213-8587(16)30162-0 Google Scholar
 29. Bailey-Davis L , Wood GC , Benotti P , et al . Impact of sustained weight loss on cardiometabolic outcomes. *Am J Cardiol* 2022;162:66–72. doi:10.1016/j.amjcard.2021.09.018 CrossRefPubMedGoogle Scholar
 30. NHS England. NHS type 2 diabetes path to remission programme [online]. 2023. Available: <https://www.england.nhs.uk/diabetes/treatment-care/diabetes-remission/> [Accessed 19 Jan 2023].Google Scholar
 31. NHS England. NHS to expand soups and shakes for people with type 2 diabetes [online]. 2023. Available: <https://www.england.nhs.uk/2023/04/nhs-to-expand-soups-and-shakes-for-people-with-type-2-diabetes/> [Accessed 19 Jan 2024].Google Scholar
 32. Taylor R . Life without diabetes. London: Short Books, 2020.Google Scholar
 33. Leslie WS , Ali E , Harris L , et al . Antihypertensive medication needs and blood pressure control with weight loss in the Diabetes Remission Clinical Trial (DiRECT). *Diabetologia* 2021;64:1927–38. doi:10.1007/s00125-021-05471-x PubMedGoogle Scholar

El manejo de la obesidad puede dar lugar a un problema "oculto"

Matías A. Loew

Medscape, 12 de abril de 2024

<https://espanol.medscape.com/verarticulo/5912291>

La obesidad sarcopénica, un tipo de obesidad [caracterizada por exceso de adiposidad y pérdida de masa muscular](#), es una entidad "subestimada y subdiagnosticada" que suele afectar a adultos mayores, pero también puede aparecer a cualquier edad por hábitos poco saludables o como resultado de esfuerzos intensivos o reiterados para bajar de peso, alertaron panelistas de una sesión del XV Congreso Latinoamericano de Obesidad (FLASO 2024) y II Congreso Paraguayo de Obesidad, que se celebró en esta ciudad del 4 al 6 de abril [1,2].

"Los fármacos para el manejo de la obesidad que se están usando muchísimo promueven una pérdida de peso importante, pero al perder la grasa, se pierde también músculo. Hay que manejarlos con sumo cuidado. Cuando utilizamos alguna estrategia que logra esta pérdida de peso importante tenemos que asegurar que el o la paciente va a tener un buen aporte de proteínas y asegurar que también haga ejercicios de resistencia, porque, de otra forma, va a ser mucho peor el remedio que la enfermedad", señaló la Dra. Fabiola Romero Gómez, profesora de medicina de la Universidad Nacional de Asunción, en Asunción, y presidenta de la Sociedad Paraguaya de Endocrinología y Metabolismo.

En diálogo con *Medscape en español*, la Dra. Romero precisó que ven a pacientes que desarrollan obesidad sarcopénica luego del uso de análogos del péptido similar a glucagón de tipo 1 (GLP-1), de cirugías bariátricas y de dietas muy restrictivas, y que la entidad es más frecuente cuando hay ciclos de pérdida y ganancia posterior de peso de larga data, "que son la mayoría de nuestros pacientes", expresó.

Según un editorial reciente de *Nature Medicine*, "un aspecto importante, en gran medida ignorado, de la pérdida de peso, ya sea mediante intervención farmacológica o de estilo de vida, es que una parte comprende [la pérdida de] masa muscular magra. La recuperación de peso, sin embargo, es casi exclusivamente grasa. Las personas con obesidad crónica a menudo pierden y recuperan peso en ciclos repetidos, cada uno de los cuales resulta en cambios de la composición corporal (incluso si experimentan cierta pérdida de peso neta). Este ciclo pone a las personas que no pueden mantener la pérdida de peso en riesgo de ser metabólicamente menos saludables que antes de lograr la pérdida de peso inicial; de hecho, en riesgo de desarrollar obesidad sarcopénica" [3].

Un problema "oculto"

La obesidad sarcopénica es "algo oculto, algo que muchas veces no estamos viendo. ¿Por qué? Porque si no hacemos mediciones de la composición corporal, no nos vamos a dar cuenta", advirtió la Dra. Romero.

De acuerdo con el consenso de la *European Society for Clinical Nutrition and Metabolism* (ESPEN) y la *European Association for the Study of Obesity* (EASO) de 2022, los signos clínicos o factores de sospecha de obesidad sarcopénica incluyen edad mayor de 70 años, diagnóstico de enfermedad crónica, caídas repetidas o debilidad y eventos nutricionales, como pérdida o

rápido aumento de peso reciente, dietas restrictivas de larga data y cirugía bariátrica [4].

La guía europea también propone un tamizaje en individuos en riesgo para verificar si coexiste un aumento del índice de masa corporal o de la circunferencia de la cintura y parámetros de sospecha de sarcopenia. En este grupo de pacientes, el diagnóstico se debería realizar a partir del análisis de la alteración de parámetros funcionales músculo-esqueléticos, como la [fuerza de agarre o de prensión](#) o la prueba de levantarse y sentarse de una silla durante 30 segundos, seguido de una determinación de la alteración de la masa corporal mediante absorciometría de rayos X de energía dual (DXA) o bioimpedancia eléctrica [5].

La bioimpedancia eléctrica es el método preferido por la Dra. Romero: es una prueba económica, sencilla y fácilmente transportable que calcula la masa magra muscular, la masa grasa y el agua corporal en función de la conductividad eléctrica, afirmó. Expertos han señalado que las escalas de bioimpedancia ["revolucionarán la forma en que medimos la obesidad"](#).

En un estudio aún no publicado, que ganó una mención de honor en el 3.º Congreso Paraguayo de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo, celebrado en agosto de 2023 en Asunción, la Dra. Romero y sus colaboradores estudiaron a 126 pacientes (edad mediana: 45 años) con obesidad definida por porcentaje de masa grasa determinada mediante bioimpedancia; cuando se analizó su índice de masa corporal, 11,1% tenía peso "normal" y 35,7% solo "sobrepeso". Incluso la medición del perímetro de cintura dejó afuera (sin obesidad) a alrededor de 15% de participantes. Por otra parte, casi 1 de cada 4 presentó sarcopenia, "lo que implica una disminución de la calidad de vida y discapacidad física en el futuro si no se investiga, diagnostica y trata correctamente", explicitó la especialista en medicina interna y endocrinología, quien está cursando su doctorado en neuroendocrinología en la Universidad Autónoma de Barcelona, en Barcelona, España [6].

Medidas de prevención

El ejercicio y la nutrición son dos componentes clave en la prevención y el manejo de la obesidad sarcopénica. Médicos que prescriben agonistas del receptor del péptido similar a glucagón de tipo 1 ["también deben asesorar a las y los pacientes sobre la incorporación de ejercicio aeróbico y entrenamiento de resistencia"](#) como parte del plan de tratamiento, además de garantizar que sigan una dieta rica en proteínas", escribieron las Dras. Yoon Ji Ahn y Vibha Singhal, máster en salud pública, del Centro de Manejo de Peso del Massachusetts General Hospital, en Boston, Estados Unidos.

Referencias

- Romero F. Obesidad Sarcopénica. Aspectos fisiopatológicos y clínicos. XV Congreso Latinoamericano de Obesidad y II Congreso Paraguayo de Obesidad (FLASO & SPEO 2024). Presentado el 4 de abril de 2024; Asunción, Paraguay. [Fuente](#)
- López P. Aspectos nutricionales y el rol del ejercicio en el manejo de la obesidad sarcopénica. Aspectos fisiopatológicos y clínicos. XV

- Congreso Latinoamericano de Obesidad y II Congreso Paraguayo de Obesidad (FLASO & SPEO 2024). Presentado el 4 de abril de 2024; Asunción, Paraguay. [Fuente](#)
3. Keeping the weight off. *Nat Med*. Oct 2023;29(10):2377-2378. doi: 10.1038/s41591-023-02614-y. Fe de erratas: *Nat Med*. Feb 2024;30(2):606. PMID: 37845475. [Fuente](#)
4. Donini LM, Busetto L, Bischoff SC, Cederholm T, y cols. Definition and Diagnostic Criteria for Sarcopenic Obesity: ESPEN and EASO Consensus Statement. *Obes Facts*. 2022;15(3):321-335. doi: 10.1159/000521241. PMID: 35196654. [Fuente](#)
5. Jones CJ, Rikli RE, Beam WC. A 30-s chair-stand test as a measure of lower body strength in community-residing older adults. *Res Q Exerc Sport*. Jun 1999;70(2):113-9. doi: 10.1080/02701367.1999.10608028. PMID: 10380242. [Fuente](#)
6. Romero F, López H, López P, Rodríguez G. Obesidad diagnosticada por composición corporal: más allá del índice de masa corporal y la circunferencia de la cintura. 3.º Congreso Paraguayo de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo. Asunción, Paraguay.

Efecto de la semaglutida en los eventos cardiovasculares graves (*Effect of semaglutide on major cardiovascular events*) *Drug and Therapeutics Bulletin* 2024;62:35.

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2024; 27 (2)

Tags: pérdida de peso, antidiabéticos, medicamentos para perder peso, eventos adversos de los medicamentos para perder peso

Resumen de: Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, et al. Semaglutida y resultados cardiovasculares en la obesidad sin diabetes. *N Engl J Med* 2023;389:2221-32
<https://doi.org/10.1136/dtb.2024.000007>

Puntos más importantes

- Los ensayos clínicos han revelado que el uso de semaglutida por personas con obesidad o sobrepeso produjo una pérdida de peso del 12% en 68 semanas.
- Se administró semaglutida durante una mediana de 33 meses a personas ≥ 45 años que no padecieran diabetes, pero que sí tenían sobrepeso u obesidad y enfermedades cardiovasculares preexistentes.
- La reducción del riesgo absoluto en el criterio de valoración cardiovascular compuesto fue del 1,5%, con un número necesario a tratar de 66.

En un ensayo clínico controlado con placebo en el que participaron personas ≥ 45 años con enfermedad cardiovascular preexistente y un índice de masa corporal (IMC) de ≥ 27 kg/m², pero sin antecedentes de diabetes, la semaglutida redujo el riesgo absoluto de un criterio de valoración de salud cardiovascular compuesto en un 1,5% [1].

Resumen

El estudio aleatorizado de doble ciego controlado con placebo, SELECT, evaluó el efecto de la administración subcutánea de semaglutida en personas de 45 años o más, con enfermedad cardiovascular preexistente y un IMC de ≥ 27 kg/m², pero sin antecedentes de diabetes [1]. La dosis de semaglutida se aumentó cada 4 semanas, empezando con 0,24 mg una vez a la semana, hasta alcanzar una dosis meta de 2,4 mg una vez a la semana. El criterio de valoración cardiovascular primario fue una combinación de muerte por causas cardiovasculares, infarto de miocardio no mortal o derrame cerebral no mortal. Los criterios de valoración secundarios fueron muerte por causas cardiovasculares, un criterio de valoración compuesto de insuficiencia cardíaca y muerte por cualquier causa. Un total de 17.604 personas (edad media de 62 años; 72% varones; 84% "blancos", 8% "asiáticos", 4% "negros"; peso medio de 97 kg; IMC medio de 33 kg/m²) fueron asignadas aleatoriamente a la semaglutida (8.803) o un placebo (8.801). El 90% de los

participantes tomó hipolipemiantes y el 86%, antiagregantes plaquetarios.

La duración promedio del tratamiento con semaglutida fue de 33 meses, y la duración promedio del seguimiento fue de 40 meses [1]. El criterio de valoración cardiovascular primario se produjo en 569 personas (6,5%) del grupo de semaglutida y en 701 personas (8,0%) del grupo placebo (reducción absoluta del riesgo en un 1,5%; HR 0,80; IC del 95%: 0,72 a 0,90; $p < 0,001$; número necesario a tratar de 66). Al analizar cada uno de los componentes del criterio de valoración compuesto, el intervalo de confianza del 95% para el cociente de riesgos (HR) fue inferior a uno solo para uno de los tres criterios de valoración, y el criterio de valoración secundario de muerte por causas cardiovasculares no fue estadísticamente significativo: infarto de miocardio no mortal 2,7% frente a 3,7% (HR 0,72; IC 95%: 0,61 a 0,85); muerte por causas cardiovasculares 2,5% frente a 3,0% (CRI 0,85; IC 95%: 0,71 a 1,01; $p = 0,07$); y derrame cerebral no mortal 1,7% frente a 1,9% (HR 0,93; IC 95%: 0,74 a 1,15). El cambio promedio en el peso corporal a lo largo de 104 semanas fue de -9,4% frente a -0,9% (diferencia entre tratamientos: -8,5%).

El riesgo de sufrir un efecto adverso que condujera a la "interrupción permanente del medicamento en estudio" fue mayor en el grupo semaglutida que en el placebo (16,6% frente a 8,2%; $p < 0,001$), lo que supone un aumento del riesgo absoluto del 8,4% [1]. Estos datos sugieren que una de cada 12 personas que reciben tratamiento con semaglutida interrumpiría el tratamiento. La mayoría de estos efectos adversos estaban relacionados con trastornos gastrointestinales (10,0% en el grupo de semaglutida, frente a 2,0% en el grupo placebo).

(El ensayo recibió el apoyo de Novo Nordisk).

Contexto

La semaglutida recibió inicialmente el permiso de comercialización para el tratamiento de la diabetes tipo 2 como complemento de una dieta y ejercicio [2]. En 2021 y 2022, las agencias reguladoras de EE UU y Europa autorizaron el uso de la semaglutida para tratar a personas con obesidad o sobrepeso, con al menos una comorbilidad relacionada con el peso. El Instituto Nacional para la Salud y la Excelencia de los Servicios de Salud (NICE o *National Institute for Health and Care Excellence*) ha recomendado la semaglutida como opción para el control del peso durante un período máximo de tratamiento de 2 años [3]. Los medios de comunicación sociales y generales han

hecho muchísima publicidad, lo que ha provocado un aumento en la demanda de semaglutida con los consiguientes problemas en el suministro de los distintos productos autorizados, incluyendo los que se utilizan para el tratamiento de la diabetes.

El estudio SELECT ha sido ampliamente difundido en los medios de comunicación dirigidos a médicos y a la población general, y muchos titulares que anunciaron la publicación de los resultados del ensayo clínico presentaron una reducción del riesgo relativo en el criterio de valoración compuesto primario del 20%, en lugar de la reducción del riesgo absoluto del 1,5%. Los autores de una editorial que acompañó a la publicación del estudio SELECT señalaron que los factores de riesgo basales (p. ej., colesterol de baja densidad y presión arterial sistólica) no eran ideales, y que la semaglutida podría haber tenido menos efecto si estos factores hubieran sido mejores [4]. También sugieren que las intervenciones intensivas en el estilo de vida y la cirugía bariátrica siguen siendo opciones eficaces, pero poco utilizadas. Además, es importante abordar los complejos factores

que contribuyen al desarrollo de la obesidad, en lugar de confiar en los medicamentos como medida para limitar los daños [2].

Referencias

1. Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in obesity without diabetes. *N Engl J Med* 2023;389:2221–32. doi:10.1056/NEJMoa2307563 Google Scholar
2. Lexchin J, Mintzes B. Semaglutide: a new drug for the treatment of obesity. *Drug Ther Bull* 2023;61:182–8. doi:10.1136/dtb.2023.000007 Abstract/FREE Full TextGoogle Scholar
3. National Institute for Health and Care Excellence. Semaglutide for managing overweight and obesity (TA 875) [online]. 2023. Available: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta875> [Accessed 3 Jan 2024]. Google Scholar
4. Khera A, Powell-Wiley TM. Selecting treatments for cardiovascular disease - obesity in the spotlight. *N Engl J Med* 2023;389:2287–8. doi:10.1056/NEJMe2312646 Google Scholar

Minimizar los corticosteroides inhalados en la EPOC (*Minimizing inhaled corticosteroids for COPD*)

Therapeutics Letter, número 145 diciembre de 2023

<https://www.ti.ubc.ca/2023/12/21/145-minimizing-inhaled-corticosteroids-for-copd/> de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2024; 27 (2)

Tags: tratamiento de la EPOC, corticoides inhalados, broncodilatadores de acción corta

Resumen

Antecedentes: El número 145 de *Therapeutics Letter* analiza la evidencia sobre el uso de los corticosteroides inhalados (CSI) en el tratamiento de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC). Esta enfermedad se caracteriza por la inflamación de las vías respiratorias y la obstrucción irreversible del flujo aéreo, causando síntomas respiratorios importantes y reduciendo la calidad de vida. Su causa principal es el consumo de cigarrillos. Dejar de fumar ayuda a aliviar los síntomas, enlentece la progresión de la enfermedad y mejora los síntomas. El tratamiento farmacológico pretende aliviar los síntomas, mejorar la capacidad funcional y prevenir las exacerbaciones, pero los ensayos aleatorizados no han demostrado que reduzca la mortalidad o mejore la calidad de vida.

Resultados: Los CSI aportan beneficios limitados para el alivio de los síntomas y las exacerbaciones de la EPOC, y aumentan el riesgo de daños graves. Las guías recomiendan limitar los CSI a los casos de EPOC grave y sólo para las exacerbaciones repetidas. Los estudios demuestran que la retirada de los CSI se

puede realizar de forma segura en pacientes con EPOC estable con exacerbaciones poco frecuentes, especialmente entre los que tienen cifras bajas en los recuentos de eosinófilos. Las guías provinciales, nacionales e internacionales recomiendan limitar la prescripción de CSI a los estadios graves de EPOC. El uso prolongado de CSI puede provocar efectos secundarios graves, como neumonía y fracturas.

Conclusiones: El tratamiento inicial de la EPOC se debe centrar en broncodilatadores de acción corta, no en CSI. Se recomienda añadir broncodilatadores de acción prolongada antes de considerar los CSI, debido a que sus beneficios son limitados y conllevan riesgos de daños graves. Para los síntomas persistentes, se recomiendan los agonistas muscarínicos de acción prolongada o los agonistas beta de acción prolongada, y la adición de CSI se reserva para los pacientes con exacerbaciones repetidas. En los pacientes clínicamente estables se puede considerar la posibilidad de prescindir de los CSI, sobre todo en aquellos con exacerbaciones poco frecuentes. Cuando proceda, en los pacientes con recuentos elevados de eosinófilos se aconseja reducir los CSI a lo largo de varios meses. En general, el riesgo de daños graves de los CSI suele superar sus limitados beneficios para los pacientes con EPOC.

Apixabán es más seguro y eficaz que rivaroxabán en la fibrilación auricular no valvular

(*Apixaban is safer and more effective than rivaroxaban for non-valvular atrial fibrillation*)

Therapeutics Letter, número 146 febrero de 2024

<https://www.ti.ubc.ca/2024/02/12/146-apixaban-is-safer-and-more-effective-than-rivaroxaban-for-non-valvular-atrial-fibrillation/> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2024; 27 (2)

Tags: anticoagulación, anticoagulantes para la fibrilación auricular, dabigatrán, warfarina

Resumen

Antecedentes. La fibrilación auricular no valvular (FANV) acarrea riesgos de mortalidad y eventos tromboembólicos, que requieren tratamiento anticoagulante. Los anticoagulantes orales

directos (ACOD) como el apixabán y el dabigatrán se han convertido en alternativas a la warfarina debido a su conveniencia. La elección del DOAC adecuado implica sopesar sus beneficios frente a sus riesgos, teniendo en cuenta los factores y las preferencias del paciente.

Métodos. Se realizó una revisión sistemática de los estudios observacionales que comparaban directamente la eficacia y la seguridad de apixabán con otros DOAC para la FANV. Se analizaron estudios de cohortes con un total de 2.936.126 participantes, y se realizó un metaanálisis de 27 estudios (n=2.135.415) que informaron sobre el número total de eventos. Se analizaron y compararon los siguientes resultados primarios de los distintos DOAC: mortalidad total, hemorragias graves y episodios tromboembólicos.

Resultados. El apixabán presentó un menor riesgo de hemorragia grave en comparación con dabigatrán y rivaroxabán,

al tiempo que demostró una eficacia similar en la prevención del ictus y la embolia sistémica. El apixabán se asoció a un menor riesgo de mortalidad total, ictus isquémico y hemorragia intracraneal en comparación con rivaroxabán. Apixabán y dabigatrán presentaron riesgos similares de muerte y hemorragia intracraneal, pero el apixabán se mostró superior al dabigatrán en la prevención de la embolia sistémica o el ictus.

Conclusiones. La evidencia observacional favorece sistemáticamente a apixabán frente a rivaroxabán, dabigatrán y edoxabán como DOAC de primera elección para pacientes con FANV que aceptan dosis dos veces al día. Dada su eficacia y perfil de seguridad, en particular en la reducción de hemorragias graves, el apixabán es una opción adecuada para la anticoagulación a largo plazo en pacientes con FANV, además ahora hay formulaciones genéricas que ahorran costes.

El Adulto Mayor

Recomendaciones para la medicación segura en las urgencias geriátricas (GEMS-Rx): Delphi Modificado para generar una Lista de Prescripciones de Alto Riesgo para los Pacientes Mayores en Urgencias

(Geriatric Emergency Medication Safety Recommendations (GEMS-Rx): Modified Delphi Development of a High-Risk Prescription List for Older Emergency Department Patients)

Rachel M. Skains et al.

Annals of Emergency Medicine, marzo 2024

<https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2024.01.033>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2024; 27 (2)

Tags: medicamentos a evitar en adultos mayores, criterios Beers, prescripción segura en urgencias

Objetivo del estudio. La mitad de los pacientes de 65 años o más que acuden a urgencias son dados de alta con nuevas recetas. Las prescripciones potencialmente inapropiadas contribuyen a la aparición de acontecimientos adversos. Nuestro objetivo fue desarrollar una lista consensuada y basada en la evidencia de las prescripciones de alto riesgo que se deben evitar en los pacientes mayores que acuden a urgencias.

Métodos. Se llevó a cabo un proceso Delphi modificado de 3 rondas que incluyó a 10 médicos expertos en geriatría o en medición de la calidad y 1 farmacéutico. Los que participaron en el ejercicio para lograr consenso revisaron las 35 categorías de medicamentos que se incluyen en los Criterios Beers de 2019 de la Sociedad Americana de Geriatría y clasificaron cada uno de ellos según una escala Likert de 5 puntos (5=más alto) en base al nivel de prioridad general como medicamento a evitar (Ronda 1), el riesgo de eventos adversos a corto plazo y la posibilidad de evitarlo (Ronda 2), e indicaciones médicas razonables para usar el medicamentos de alto riesgo (Ronda 3).

Resultados. Para cada ronda, las tasas de respuesta al cuestionario fueron del 91%, 82% y 64%, respectivamente. Tras la primera ronda, se dio prioridad a evitar las benzodiazepinas (media, 4,60 [DE, 0,70]), los relajantes musculoesqueléticos (4,60 [0,70]), los barbitúricos (4,30 [1,06]), los antipsicóticos de primera generación (4,20 [0,63]) y los antihistamínicos de primera generación (3,70 [1,49]). En las Rondas 2 y 3, se priorizó evitar el uso de los fármacos hipnóticos "Z" (4,29 [1,11]), la metoclopramida (3,89 [0,93]) y las sulfonilureas (4,14 [1,07]), a pesar de tener una menor preocupación por los acontecimientos adversos a corto plazo. Las 8 clases de medicamentos se incluyeron en la lista final. Las indicaciones razonables para prescribir medicamentos de alto riesgo incluían trastornos convulsivos, abstinencia de benzodiazepinas/etanol, final de la vida, ansiedad generalizada grave, reacciones alérgicas, gastroparesia y renovación de recetas.

Conclusión

Presentamos la primera lista consensuada por expertos de las prescripciones de alto riesgo para pacientes mayores que acuden a urgencias (GEMS-Rx), con el objetivo de mejorar el uso seguro de medicamentos en esa población.

Nuevo Análisis: La aspirina diaria en dosis bajas no sirve para prevenir el primer ictus en ancianos sanos*(New Analysis: Daily Low-Dose Aspirin Not Beneficial for Preventing a First Stroke in Healthy Older Adults)**Worst Pills, Best Pills. Febrero 2024*Traducido por Salud y Fármacos; publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2024; 27(2)***Tags: aspirina, ácido acetilsalicílico, agregación plaquetaria, infarto del miocardio, ictus, prevención primaria, prevención secundaria, ASPREE, hemorragias cerebrales.**

Las enfermedades cardíacas (incluido el infarto de miocardio) y el ictus, que con frecuencia se deben a coágulos sanguíneos, son la primera y la quinta causa de muerte en EE UU, respectivamente [1]. La aspirina en dosis bajas, de 75 a 100 mg, también llamada aspirina infantil (Bayer Aspirin, Ecotrin y genéricos), puede reducir el riesgo de infarto de miocardio e ictus al inhibir la agregación plaquetaria (células sanguíneas que se agrupan para formar coágulos de sangre que pueden obstruir los vasos sanguíneos). Sin embargo, debido a su tendencia a provocar sangrado interno, sobre todo cuando se utiliza con regularidad, los posibles beneficios de la aspirina se deben sopesar con sus riesgos de producir hemorragias [2].

La FDA recomienda el uso sistemático de dosis bajas de ácido acetilsalicílico (aspirina) para la mayoría de las personas que ya han sufrido un infarto de miocardio o un ictus, porque existe evidencia sólida de que los beneficios para prevenir un segundo infarto de miocardio o un ictus (lo que se denomina prevención secundaria) superan los posibles daños.

Por el contrario, la FDA no recomienda el uso regular de dosis bajas de aspirina para prevenir un primer infarto de miocardio o un ictus (lo que se denomina prevención primaria) porque no existen evidencia sólida que respalde los beneficios netos de dicho uso.

Un análisis reciente de los datos del ensayo a gran escala ASPREE, financiado con fondos federales, mostró que el uso de dosis bajas de aspirina por adultos mayores sanos no protege de forma significativa contra la aparición de un primer ictus derivado de coágulos sanguíneos, sino que aumenta el riesgo de hemorragias cerebrales. El análisis fue publicado en JAMA Network Open en julio de 2023.

El nuevo análisis [3]

ASPREE fue un ensayo clínico aleatorio en el que se inscribieron 19.114 personas residentes en Australia o EE UU, cuya edad era de 70 años o más (65 años o más en el caso de los sujetos estadounidenses que auto declararon su etnia o raza como hispana o afroamericana). El 56% de estos sujetos eran mujeres. Antes del inicio del ensayo, ningún sujeto tenía antecedentes de cardiopatía, ictus, demencia o discapacidad física.

En el ensayo, 9.525 sujetos fueron asignados aleatoriamente para recibir una dosis diaria de 100 mg de aspirina con recubrimiento entérico -un tipo de aspirina que se disuelve principalmente en los intestinos (en lugar de en el estómago) para disminuir el riesgo de úlceras y hemorragias gastrointestinales- y los 9.589 sujetos restantes recibieron un placebo equivalente.

Tras una mediana de cinco años de seguimiento, el nuevo análisis halló que 195 (4,6%) de los sujetos tratados con aspirina desarrollaron un primer ictus, frente a 203 (4,7%) en el grupo

placebo, una pequeña diferencia que no fue estadísticamente significativa.

En cambio, 108 (2,5%) de los sujetos del grupo de aspirina experimentaron un primer episodio de hemorragia cerebral, frente a 79 (1,8%) en el grupo placebo, una diferencia que fue estadísticamente significativa. Estos episodios de hemorragia cerebral dieron lugar a hospitalización, hospitalización prolongada, intervención quirúrgica o muerte.

Otros análisis mostraron que, por cada 1.000 sujetos que tomaron dosis bajas de aspirina durante cinco años, se produjeron 2,5 ictus menos, a expensas de 3,5 casos de hemorragia cerebral, una diferencia que no fue estadísticamente significativa. A la vista de estos resultados, los investigadores concluyeron que la aspirina no se debería utilizar para prevenir un primer ictus entre los adultos mayores sanos. En particular, el aumento del riesgo de hemorragia cerebral es especialmente preocupante porque los adultos mayores tienen un mayor riesgo de sufrir traumatismos craneoencefálicos, generalmente causados por caídas.

El nuevo análisis respalda el análisis de los datos del ensayo ASPREE realizado en 2018, que mostró que los sujetos tratados con aspirina no tenían una tasa inferior de enfermedad cardiovascular (definida como enfermedad coronaria mortal, infarto de miocardio no mortal, ictus mortal o no mortal, u hospitalización por insuficiencia cardíaca) [4]. A modo de contraste, ese análisis encontró un riesgo significativamente mayor de hemorragia grave, especialmente en el tracto gastrointestinal superior, entre los sujetos tratados con aspirina. Estos hallazgos aportan evidencia adicional de que la aspirina en dosis bajas no se debe utilizar para la prevención primaria del ictus o de las enfermedades cardiovasculares en adultos mayores sanos.

Qué hacer

Siga una dieta equilibrada, principalmente vegetal o mediterránea, haga ejercicio con regularidad y no fume, para ayudar a reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular [5]. Si padece diabetes, hipertensión o colesterol alto, asegúrese de que estas enfermedades se controlan adecuadamente.

Si ha sufrido un infarto de miocardio, un ictus u otro evento cardiovascular o tiene antecedentes de cirugía coronaria o intervención con stent (inserción de una espiral de malla metálica), debe tomar aspirina a dosis bajas diariamente para prevenir otro infarto de miocardio o ictus. La excepción al uso de aspirina en estos casos es si usted es alérgico a la aspirina, tiene un alto riesgo de hemorragia, bebe alcohol con regularidad o se va a someter a un procedimiento dental o médico.

Sin embargo, si es un adulto mayor sano sin antecedentes de infarto de miocardio o ictus, lo mejor es que no empiece a tomar aspirina en dosis bajas para prevenir una primera cardiopatía o ictus. Si ya está tomando aspirina a dosis bajas a diario, consulte a su médico porque dejar de tomar este medicamento de repente

puede desencadenar un infarto de miocardio o un ictus debido a un coágulo sanguíneo [6].

Referencias

- Centers for Disease Control and Prevention. Heart disease and stroke. September 8, 2022. <https://www.cdc.gov/chronicdisease/resources/publications/factsheets/heart-disease-stroke.htm>. Accessed November 22, 2023.
- Food and Drug Administration. Use of aspirin for primary prevention of heart attack and stroke. December 30, 2016. <https://www.fda.gov/drugs/information-consumers-and-patients-drugs/use-aspirin-primary-prevention-heart-attack-and-stroke>. Accessed November 22, 2023.
- Cloud GC, Williamson JD, Thao LTP, et al. Low-dose aspirin and the risk of stroke and intracerebral bleeding in healthy older people: Secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Netw Open*. 2023;6(7):E2325803.
- McNeil JJ, Wolfe R, Woods RL, et al. Effect of aspirin on cardiovascular events and bleeding in the healthy elderly. *N Engl J Med*. 2018;379(16):1509-1518.
- Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, et al. 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019;140(11):e596-e646.
- Sundström J, Hedberg J, Thuresson M, et al. Low-dose aspirin discontinuation and risk of cardiovascular events: A Swedish nationwide, population-based cohort study. *Circulation*. 2017;136(13):1183-1192.

Oncología

Recomendaciones que hace la Red Nacional Integral contra el Cáncer de los medicamentos oncológicos aprobados por la vía acelerada.

(National Comprehensive Cancer Network Guideline Recommendations of Cancer Drugs with Accelerated Approval)

Cliff ERS, Rome RS, Kesselheim AS, Rome BN.

JAMA Netw Open. 2023;6(11):e2343285. doi:10.1001/jamanetworkopen.2023.43285

<https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2811820> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras* 2024; 27 (1)

Tags: inclusión de medicamentos aprobados por la vía acelerada en las guías clínicas, medicamentos que se retiran del mercado y aparecen en guías clínicas, guías de tratamiento en oncología, oncológicos aprobados por la vía regular vs oncológicos aprobados por vía acelerada

Resumen

Importancia. Muchos medicamentos contra el cáncer se aprueban por la vía de aprobación acelerada de la FDA, que utiliza evidencia preliminar. No está claro cómo se integra esta evidencia limitada en las guías de la Red Nacional Integral del Cáncer (*National Comprehensive Cancer Network* o NCCN), que con frecuencia utilizan los médicos y los pagadores públicos y privados para determinar el reembolso de los tratamientos oncológicos.

Objetivo. Analizar las evaluaciones de las guías de la NCCN para las indicaciones de medicamentos contra el cáncer que recibieron la aprobación acelerada de la FDA y compararlas con las indicaciones de medicamentos contra el cáncer que recibieron la aprobación regular de la FDA.

Diseño, entorno y participantes. Este estudio transversal analiza las indicaciones aprobadas por la FDA para medicamentos contra el cáncer que recibieron la aprobación acelerada desde el inicio del programa en 1992 hasta el 30 de junio de 2022. Para cada medicamento, se revisó el etiquetado/ficha técnica aprobada por la FDA para identificar todas las indicaciones. Todos los análisis se realizaron a nivel de la indicación de fármaco.

Exposición. La exposición era el estado regulatorio de la FDA en octubre de 2022, incluyendo la aprobación regular, la aprobación acelerada, la aprobación acelerada convertida en aprobación regular y la retirada de la aprobación acelerada.

Resultados y medidas principales. El nivel de evidencia y de consenso (categoría 1, 2A, 2B y 3) y las preferencias de tratamiento (preferido, alternativo preferido, otro recomendado y útil en determinadas circunstancias) que habían asignado los comités de la NCCN en febrero de 2023.

Resultados. Se analizaron un total de 315 indicaciones oncológicas para 100 fármacos. Estas indicaciones incluyeron 156 (50%) que habían recibido la aprobación regular, 60 (38%) la aprobación acelerada, 78 (49%) habían recibido la aprobación acelerada pero luego se convirtió en aprobación regular y a 21 (13%) se les había retirado la aprobación acelerada.

Entre todas las indicaciones, 105 (33%) fueron calificadas por la NCCN como con evidencia de categoría 1, 185 (59%) de categoría 2A, 6 (2%) de categoría 2B y 2 (1%) con evidencia de categoría 3. En comparación con las indicaciones aprobadas por la vía regular, a las indicaciones que recibieron la aprobación acelerada se les asignó con menos frecuencia evidencia de categoría 1 (47 % frente a 3%; $P < .001$) y se incluyeron con menos frecuencia como opciones de preferidas tratamiento (58% frente a 40%; $P = .008$). Entre las 21 indicaciones de aprobación acelerada retiradas, 8 (38%) permanecieron en las guías de la NCCN, y la mayoría tenía calificaciones de evidencia de nivel 2A.

Conclusiones y relevancia. Este estudio encontró que, en comparación con las indicaciones de medicamentos contra el cáncer aprobados por la vía regular, las indicaciones de medicamentos oncológicos aprobados por la vía acelerada tenían menos probabilidades de recibir calificaciones de evidencia de alto nivel y de aparecer como tratamiento preferido en las guías de la NCCN. La mayoría de los medicamentos que recibieron la aprobación acelerada y regular tenían calificaciones de evidencia de baja calidad, pero altos niveles de consenso entre los oncólogos de los comités de la NCCN. Mayor claridad en los

umbrales y las definiciones de los niveles de evidencia haría que las guías de la NCCN fueran más útiles para los médicos, los pacientes y los pagadores.

Beneficios añadidos e ingresos que aportan los fármacos oncológicos aprobados por la Agencia Europea del Medicamento entre 1995 y 2020: estudio retrospectivo de cohortes (*Added benefit and revenues of oncology drugs approved by the European Medicines Agency between 1995 and 2020: retrospective cohort study*)

Brinkhuis F, Goettsch W G, Mantel-Teeuwisse A K, Bloem L T.

BMJ 2024; 384 :e077391 doi:10.1136/bmj-2023-077391 (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2024; 27 (2)

Tags: aportes de los oncológicos, falta de innovación en oncología, costes de I+D en oncología, precios de oncológicos

Resumen

Objetivos. Evaluar los beneficios e ingresos que aportan los fármacos oncológicos, explorar su asociación e investigar las potenciales discrepancias entre el beneficio que añaden y los ingresos que generan según la vía de aprobación de medicamentos que se utilizó para que la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) permitiera su comercialización.

Diseño Estudio retrospectivo de cohortes.

Contexto. Fármacos oncológicos e indicaciones aprobadas por la EMA entre 1995 y 2020.

Principales medidas de resultado. El beneficio añadido se evaluó mediante las calificaciones que han publicado siete organizaciones: agencias de evaluación de tecnologías de salud de EE UU, Francia, Alemania e Italia, dos sociedades de oncología médica y un boletín de medicamentos. Todas las calificaciones obtenidas se recategorizaron utilizando una escala de clasificación de cuatro puntos para indicar si el beneficio añadido era negativo o no cuantificable, menor, sustancial o mayor. Los datos sobre ingresos se extrajeron de informes financieros de acceso público y se compararon con el costo estimado de la investigación y el desarrollo (I+D) de cada producto que se han publicado. Por último, se evaluó la asociación entre el beneficio añadido y los ingresos. Todos los análisis se realizaron para la cohorte global del estudio y para los subgrupos basados en la vía de aprobación de la EMA: autorización de comercialización estándar, autorización de comercialización condicional y autorización en circunstancias excepcionales.

Resultados. Al menos una organización había evaluado el beneficio añadido de 131 medicamentos oncológicos para 166 indicaciones dentro del plazo requerido, arrojando un total de 458 valoraciones de beneficio añadido; 189 (41%) fueron negativas o no cuantificables. El tiempo medio para compensar la mediana de los costes de I+D (US\$684 millones de dólares, £535 millones, €602 millones, ajustados a valores de 2020) fue de tres años; 50 de 55 (91%) medicamentos recuperaron estos costes en un plazo de ocho años. Los fármacos con mayor índice de beneficio añadido generaron, por lo general, mayores ingresos. Las calificaciones negativas o no cuantificables de beneficios añadidos fueron más frecuentes para las autorizaciones de comercialización condicionales y las autorizaciones en circunstancias excepcionales que para las autorizaciones de comercialización estándar (riesgo relativo 1,53; intervalo de confianza del 95%: 1,23 a 1,89). Las autorizaciones de comercialización condicionales generaron menos ingresos y tardaron más en recuperar los costes de I+D que las autorizaciones de comercialización estándar (cuatro años frente a tres).

Conclusiones. Aunque los ingresos parecen estar en consonancia con el beneficio que añaden, la mayoría de los medicamentos oncológicos recuperan los costes de I+D en pocos años a pesar de aportar poco beneficio añadido. Esto es especialmente cierto en el caso de los fármacos aprobados mediante autorizaciones de comercialización condicionales, que intrínsecamente parecen carecer de evidencia exhaustiva. Los responsables políticos deberían evaluar si los incentivos normativos y de reembolso vigentes promueven eficazmente el desarrollo de fármacos más eficaces para los pacientes con mayores necesidades.

Análisis empírico de la supervivencia global que aportan los fármacos aprobados por la FDA estadounidense (2006-2023).

(*An empirical analysis of overall survival in drug approvals by the US FDA [2006-2023]*).

Elbaz J, Haslam A, Prasad V.

Cancer Medicine. 2024;13(8):e7190. DOI: 10.1002/cam4.7190

<https://europepmc.org/article/med/38659418> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2024; 27 (2)

Tags: aportes de los oncológicos, falta de innovación en oncología, innovación en cáncer hematológico, impacto del tratamiento en la supervivencia global, criterios para evaluar eficacia de tratamiento oncológico

Resumen

Antecedentes. La FDA ha ampliado el uso de criterios de valoración indirectos o subrogados en la aprobación de fármacos

para indicaciones oncológicas/hematológicas. Es probable que esto haya ocasionado un mayor número de aprobaciones y es posible que los fármacos hayan llegado al mercado más rápidamente, pero se desconoce si estos fármacos también mejoran la supervivencia general (SG) de los pacientes que los consumen.

Métodos. Estimamos el porcentaje de fármacos oncológicos que han demostrado mejorar la SG haciendo un análisis transversal de las aprobaciones de fármacos oncológicos que ha realizado la FDA de EE UU (2006-2023). Se buscaron datos de SG en los ensayos pivotaes y en la literatura revisada por pares.

Resultados. Se identificaron 392 aprobaciones de fármacos oncológicos. La aprobación de 87 (22%) fármacos se basó en su impacto sobre la SG, 147 fármacos aprobados se evaluaron posteriormente para determinar su beneficio en la SG (38% de todas las aprobaciones y 48% de los fármacos aprobados en función de un criterio de valoración indirecto) y 130 (33%) aún no se han evaluado para determinar el beneficio en la SG. De los 147 fármacos aprobados que posteriormente se evaluaron para documentar su impacto en SG, 109 (28% de todas las

aprobaciones y 74% de los fármacos evaluados posteriormente para la SG) aún no han demostrado aportar beneficios para la SG, mientras que 38 (10% de todas las aprobaciones y 26% de los fármacos evaluados posteriormente para documentar su aporte a la SG) mostraron posteriormente que aportaban beneficios para la SG. En total, 125 de los 392 (32%) fármacos aprobados para cualquier indicación han mostrado en algún momento aportar un beneficio en la SG, y 267 (68%) aún no lo han documentado.

Conclusión. Alrededor del 32% de todos los fármacos oncológicos aprobados cuentan con evidencia de que mejoran la SG. Hay que utilizar criterios más estrictos para regular los fármacos, para garantizar que los fármacos aprobados ofrecen mejores resultados a los pacientes.

Beneficios clínicos y resultados regulatorios de los medicamentos contra el cáncer que reciben la aprobación acelerada.

(Clinical Benefit and Regulatory Outcomes of Cancer Drugs Receiving Accelerated Approval)

Liu ITT, Kesselheim AS, Cliff ERS.

JAMA. 2024;331(17):1471–1479. doi:10.1001/jama.2024.2396

<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2817337> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2024; 27 (2)

Tags: aprobación acelerada de oncológicos, aprobación condicionada de oncológicos, transformación de aprobación acelerada a aprobación regular de oncológicos, criterios de valoración en ensayos oncológicos

Puntos clave

Pregunta ¿Cuál es el beneficio clínico de los fármacos oncológicos a los que se concede la aprobación acelerada y en base a qué criterios se les concede la aprobación ordinaria?

Hallazgos. En este estudio de cohorte de los fármacos contra el cáncer que recibieron la aprobación acelerada entre 2013 y 2017, el 41% (19/46) no mejoraron la supervivencia global o la calidad de vida en los ensayos confirmatorios tras más de 5 años de seguimiento, y aún no se dispone de resultados para otro 15% (7/46). Entre los fármacos cuya aprobación se convirtió a aprobación ordinaria, el 60% (29/48) de las conversiones se basaron en medidas indirectas o subrogadas.

Significado. Aunque la aprobación acelerada puede ser útil, algunos medicamentos oncológicos no llegan a demostrar que aportan beneficios en la prolongación de la vida de los pacientes o en la mejora de su calidad de vida.

Resumen

Importancia. La vía de aprobación acelerada de la FDA permite la aprobación de fármacos en investigación que tratan necesidades médicas no cubiertas en base a criterios indirectos o subrogados que se considera que pueden predecir el beneficio clínico de forma "razonablemente probable". Posteriormente, se requiere realizar ensayos clínicos después de su aprobación para confirmar si estos fármacos ofrecen un beneficio clínico.

Objetivo. Determinar si los fármacos oncológicos a los que se ha concedido la aprobación acelerada acaban demostrando que aportan un beneficio clínico y evaluar los criterios que se utilizaron para convertir su aprobación acelerada en aprobación ordinaria.

Diseño, entorno y participantes. Para este estudio de cohortes se utilizaron datos de la FDA disponibles públicamente para identificar los fármacos contra el cáncer a los que se concedió la aprobación acelerada entre 2013 y 2023.

Resultados y medidas principales. Los productos que recibieron la aprobación acelerada, tras cinco años de seguimiento, han demostrado mejoras en la calidad de vida o en la supervivencia global, criterios de valoración que se utilizaron en de los ensayos confirmatorios y tiempo hasta la conversión de la aprobación acelerada de los pares fármaco-indicación a la aprobación regular.

Resultados. Entre 2013 y 2023 se concedió la aprobación acelerada a un total de 129 pares de fármacos-indicación oncológica. Entre 46 indicaciones con más de 5 años de seguimiento (aprobadas entre 2013 y 2017), aproximadamente dos tercios (29, 63%) se convirtieron a la aprobación regular, 10 (22%) se retiraron y 7 (15%) estaban en curso después de una mediana de 6,3 años. Menos de la mitad (20/46, 43%) demostraron aportar un beneficio clínico en los ensayos confirmatorios. El tiempo transcurrido hasta su retirada disminuyó de 9,9 a 3,6 años, y el tiempo transcurrido hasta recibir la aprobación regular aumentó de 1,6 a 3,6 años. De los 48 pares fármaco-indicación convertidos a aprobación ordinaria, 19 (40%) se convirtieron en base a su efecto en la supervivencia global, 21 (44%) en la supervivencia libre de progresión, 5 (10%) en su tasa de respuesta más la duración de la respuesta, 2 (4%) en base a la tasa de respuesta y 1 (2%) a pesar de que el ensayo confirmatorio fue negativo. Si se comparan las indicaciones de la aprobación acelerada con las de la aprobación ordinaria, 18 de 48 (38%) no cambiaron, mientras que 30 de 48 (63%) tenían indicaciones diferentes (p. ej., línea de tratamiento anterior).

Conclusiones y relevancia. La mayoría de los fármacos oncológicos, a los cinco años de haber recibido la aprobación acelerada no demostraron aportar beneficios en la supervivencia global o en la calidad de vida. Se debe informar claramente a los

pacientes sobre los fármacos oncológicos que utilizan la vía de aprobación acelerada y demuestran aportar beneficios en los resultados clínicos centrados en el paciente.

Nota de Salud y Fármacos. Cabe recordar que el 80% de los oncológicos nuevos se comercializan tras recibir la aprobación acelerada.

Una prueba genética podría salvar la vida de cientos de pacientes en quimioterapia

Arthur Allen

KFF, 26 de abril de 2024

<https://kffhealthnews.org/news/article/una-prueba-genetica-podria-salvar-la-vida-de-cientos-de-pacientes-en-quimioterapia/>

Una mañana de enero de 2021, Carol Rosen recibió un tratamiento estándar para el cáncer de mama metastásico. Murió después de tres semanas de sufrimiento, con un dolor insoportable causado por el mismo fármaco que debería haber ayudado a prolongar su vida.

Rosen, maestra jubilada de 70 años, pasó sus últimos días angustiada, sufriendo de diarrea intensa, náuseas y dolorosas llagas en la boca que le impedían comer, beber y, finalmente, hablar. La piel se le desprendía del cuerpo. Sus riñones y su hígado habían dejado de funcionar. “Tu cuerpo arde desde”, dijo la hija de Rosen, Lindsay Murray, de Andover, Massachusetts.

Rosen fue una de los más de [275.000 pacientes con cáncer](#) en los Estados Unidos a quienes cada año se les administra fluorouracilo, también conocido como 5-FU, o que toman un medicamento casi idéntico en forma de pastilla llamado capecitabina, como ella lo hacía.

Estos tipos de quimioterapia comunes son difíciles de tolerar en general, pero para los pacientes que tienen deficiencia de una enzima que metaboliza la droga, puede ser una tortura o causar la muerte.

La toxicidad por fluorouracilo ocurre porque los medicamentos permanecen en el cuerpo durante horas en vez de ser metabolizados y excretados rápidamente.

Se estima que los fármacos matan [a 1 de cada 1.000 pacientes](#) que las toman —[cientos](#) de personas cada año— y hacen que 1 de cada 50 pacientes se enfermen gravemente o deban ser internados. Los médicos pueden realizar pruebas para detectar la deficiencia y obtener resultados en una semana, y así determinar si cambiar de medicamento o reducir la dosis para los pacientes que tienen la variante genética asociada con el riesgo.

Sin embargo, una encuesta reciente encontró que [sólo el 3% de los oncólogos](#) piden las pruebas de forma habitual antes de administrar 5-FU o capecitabina a sus pacientes. Esto se debe a que las pautas de tratamiento del cáncer más aceptadas en el país, emitidas por la Red Nacional Integral del Cáncer, no recomiendan las pruebas de manera preventiva.

La Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) agregó [nuevas advertencias](#) sobre los riesgos letales del 5-FU a la etiqueta del medicamento el 21 de marzo pasado, después de consultas de KFF Health News sobre la política de la agencia con respecto a la droga. Sin embargo, no exigió que los médicos realicen la prueba antes de recetar tratamientos de quimioterapia.

La agencia, cuyo [plan para reforzar la supervisión](#) de las pruebas de laboratorio fue abordado en una [audiencia en la Cámara de](#)

[Representantes](#), también el 21 de marzo, dijo que no podía recomendar las pruebas de toxicidad del 5-FU porque nunca las había revisado.

Pero actualmente la FDA no revisa la mayoría de las pruebas de diagnóstico, dijo Daniel Hertz, profesor asociado de la Escuela de Farmacia de la Universidad de Michigan. Durante años, Hertz, junto con otros médicos y farmacéuticos, ha solicitado a la FDA que agregue la máxima advertencia (llamada “caja negra”) a la etiqueta del medicamento, para instar a los profesionales que lo recetan a realizar las pruebas para detectar la deficiencia de la enzima.

“La FDA tiene la responsabilidad de asegurar que los medicamentos se utilicen de forma segura y eficaz”, dijo. La falta de esta advertencia, afirmó, “es una abdicación de su responsabilidad”.

Las nuevas advertencias son “un pequeño paso adelante, pero no el cambio radical que necesitamos”, afirmó. Europa lidera en seguridad

Las autoridades farmacéuticas británicas y de la Unión Europea recomiendan la prueba desde 2020. En Estados Unidos, un número pequeño pero creciente de hospitales, grupos profesionales y defensores de la salud, incluyendo la Sociedad Americana del Cáncer, también recomiendan las pruebas de forma rutinaria.

La mayoría de las aseguradoras estadounidenses, tanto públicas como privadas, cubren las pruebas, que Medicare reembolsa por \$175, aunque pueden costar más dependiendo de cuántas variantes detectan.

En sus [últimas directrices](#) sobre el cáncer de colon, el panel de la Red Nacional Integral del Cáncer señaló que no todas las personas que portan la variante genética se enferman cuando toman el medicamento, y que recetar dosis más bajas para estos pacientes podría privarlos de curarse o de tener una remisión del cáncer. Muchos médicos del panel, incluyendo Wells Messersmith, oncólogo de la Universidad de Colorado, dijeron que nunca han registrado una muerte por 5-FU.

En los hospitales europeos, se empieza con la mitad o un cuarto de la dosis de 5-FU para los pacientes cuyas pruebas muestran que metabolizan la droga lentamente. Luego, se aumenta la dosis si el paciente responde bien al medicamento. Los defensores de este abordaje dicen que las autoridades estadounidenses de oncología están demorando el tratamiento innecesariamente, y perjudicando a las personas.

“Creo que se trata de una terquedad de parte de las personas que participan en estos paneles”, dijo Gabriel Brooks, oncólogo e investigador del Dartmouth Cancer Center. “Piensan: ‘Somos oncólogos, los medicamentos son nuestras herramientas, no queremos buscar razones para no usar nuestras herramientas’”.

Los oncólogos están acostumbrados a la toxicidad de la quimioterapia y tienden a tener una actitud de “sin dolor no hay recompensa”, dijo. El 5-FU se utiliza desde la década de 1950.

Por otro lado, “cualquiera que haya perdido un paciente de esta manera va a querer someter a todos a las pruebas”, dijo Robert Diasio, de la Clínica Mayo, quien ayudó a realizar [importantes estudios](#) sobre la deficiencia genética en 1988.

Muchos oncólogos utilizan las pruebas genéticas para determinar cuál de los costosos medicamentos disponibles usar para reducir el tamaño de un tumor. Pero no siempre sucede lo mismo con las pruebas genéticas destinadas a mejorar la seguridad de los medicamentos, dijo Mark Fleury, director de políticas de Cancer Action Network, una organización defensora sin fines de lucro de la Sociedad Americana del Cáncer.

En el caso de medicamentos nuevos, cuando se trata de pruebas para determinar si son apropiados para cada paciente, “hay muchas más fuerzas alineadas para que se realicen estas pruebas”, dijo Fleury. “Pero estas fuerzas y grupos interesados no están involucrados” con una droga genérica como el 5-FU, que fue aprobada por [primera vez en 1962](#) y cuesta [aproximadamente \\$17 por mes](#).

Carol Rosen fue una de más de 1,000 pacientes tratadas con fluoropirimidina en 2021.

Su hija estaba desconsolada y furiosa después de la muerte de Rosen. “Quería demandar al hospital. Quería demandar al oncólogo”, dijo Murray. “Pero me di cuenta que eso no era lo que mi mamá hubiera querido”.

Le escribió al director de control de calidad del Dana-Farber, Joe Jacobson, para instarlo a realizar las pruebas de forma rutinaria. Jacobson respondió el mismo día, y el hospital adoptó rápidamente un sistema de pruebas que ahora cubre a más del 90% de los pacientes que podrían ser tratados con fluoropirimidina. Se detectaron alrededor de 50 pacientes con variantes de riesgo en los primeros 10 meses, dijo Jacobson.

Dana-Farber utiliza una prueba de la Clínica Mayo que detecta ocho variantes potencialmente riesgosas del gen. Los hospitales de Veterans Affairs utilizan una prueba que detecta 11 variantes, mientras que la mayoría de los demás identifican sólo cuatro variantes.

Distintas pruebas para distintas ascendencias

Cuanto más variantes detecte una prueba, mejores son las posibilidades de encontrar variantes genéticas menos comunes en poblaciones étnicamente diversas. Por ejemplo, las deficiencias más peligrosas en personas de ascendencia africana y europea, respectivamente, son causadas por distintas variantes.

Hay pruebas que pueden identificar cientos de variantes que afectan el metabolismo de la droga, pero tardan más y son más caras.

Estas son tristes realidades para Scott Kapoor, un médico de urgencias que vive cerca de Toronto cuyo hermano, Anil Kapoor, murió en febrero de 2023 de toxicidad por 5-FU.

Anil Kapoor era un conocido urólogo y cirujano, investigador, médico y un amigo divertido: a su funeral fueron cientos de personas. Su muerte a los 58 años, unas pocas semanas después que le diagnosticaran cáncer de colon en estadio 4, sorprendió y enfureció a su familia.

El sistema de salud de Ontario, donde se trató Kapoor, recién había empezado a realizar pruebas para detectar cuatro variantes genéticas, identificadas por estudios desarrollados en poblaciones principalmente europeas. Anil Kapoor y sus hermanos, hijos de inmigrantes de la India nacidos en Canadá, son portadores de una variante genética que parece estar asociada con las personas de ascendencia del sur de Asia.

Scott Kapoor apoya pruebas más extensas para detectar la mutación, ya que sólo alrededor de la mitad de los habitantes de Toronto son de ascendencia europea, y sostiene que el [antídoto contra la toxicidad por fluoropirimidina](#), aprobado por la FDA en 2015, debería estar fácilmente disponible.

Sin embargo, este antídoto sólo funciona por unos días después del consumo del fármaco, y los síntomas definitivos suelen tardar más tiempo en aparecer.

Lo más importante, dijo, es que los pacientes estén al tanto del riesgo. “Les dices: ‘Te voy a dar un medicamento que tiene una probabilidad de 1 entre 1,000 de matarte. Puedes hacerte esta prueba’. La mayoría de los pacientes dirán: ‘Quiero hacerme esa prueba y la pagaré’, o simplemente: ‘Reduzca la dosis a la mitad’”.

Murray percibe un impulso por las pruebas obligatorias. En 2022, la Universidad de Ciencias y Salud de Oregon pagó \$1 millón para resolver una demanda tras una muerte por sobredosis.

“Lo que va a romper esa barrera son las demandas y las grandes instituciones como Dana-Farber que están implementando programas y viendo cómo tienen éxito”, dijo. “Creo que los proveedores se sentirán acorralados. Van a seguir escuchando a las familias y tendrán que hacer algo al respecto”.

Valor clínico de las dianas moleculares y las terapias contra el cáncer dirigidas al genoma y aprobadas por la FDA (*Clinical Value of Molecular Targets and FDA-Approved Genome-Targeted Cancer Therapies*).

Tibau A, Hwang TJ, Molto C, Avorn J, Kesselheim AS.

JAMA Oncol. 4 de abril de 2024. doi:10.1001/jamaoncol.2024.0194

<https://jamanetwork.com/journals/jamaoncology/article-abstract/2817121> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2024; 27 (2)*

Tags: dianas moleculares de tratamientos oncológicos, terapias dirigidas al genoma, tratamientos oncológicos basados en el genoma poco útiles, ESMO-MCBS, ESCAT

Puntos clave

Pregunta. ¿Cuál es la validez de las dianas moleculares y los beneficios clínicos que aportan los fármacos oncológicos dirigidos al genoma que ha aprobado la FDA según los resultados de los ensayos clínicos pivotaes?

Resultados. En este estudio de cohorte se identificaron 50 fármacos dirigidos a dianas moleculares que se aprobaron para 84 indicaciones. Utilizando un sistema de clasificación internacional para evaluar la fuerza de la direccionabilidad molecular (*European Society for Medical Oncology Scale for Clinical Actionability of Molecular Targets*) y una escala para evaluar el beneficio clínico de las terapias contra el cáncer dirigidas al genoma (*European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale*), 24 indicaciones (29%) eran de tratamientos oncológicos basados en el genoma de elevado beneficio.

Significado. Los marcos de clasificación del beneficio terapéutico utilizados en este estudio pueden ayudar a las partes interesadas a identificar las terapias con mayor potencial clínico.

Resumen

Importancia. Ha aumentado el número de nuevos fármacos contra el cáncer dirigidos al genoma, lo que abre la posibilidad de ofrecer terapias personalizadas, a menudo a un coste muy elevado.

Objetivo. Evaluar la validez de las dianas moleculares y los beneficios terapéuticos de los fármacos contra el cáncer dirigidos al genoma que ha aprobado la FDA según los resultados de sus correspondientes ensayos clínicos pivotaes.

Diseño y configuración. En este estudio de cohortes, se analizaron todos los fármacos oncológicos dirigidos al genoma que fueron aprobados por la FDA entre el 1 de enero de 2015 y el 31 de diciembre de 2022. A partir de las etiquetas de los fármacos aprobadas por la FDA y los informes de los ensayos, se extrajeron las características clave de los ensayos pivotaes, incluyendo los resultados evaluados.

Principales resultados y medidas. La solidez de la evidencia que respalda la diana molecular se evaluó mediante la Escala de Aplicabilidad Clínica de Dianas Moleculares (*Scale for Clinical Actionability of Molecular Targets* o ESCAT) de la Sociedad Europea de Oncología Médica (*European Society for Medical Oncology* o ESMO). El beneficio clínico para las indicaciones aprobadas se evaluó mediante la Escala de Magnitud del Beneficio Clínico de la ESMO (*ESMO–Magnitude of Clinical Benefit Scale* o ESMO-MCBS). El beneficio clínico sustancial se definió como una calificación de A o B para la intención curativa y de 4 o 5 para la intención no curativa. Las dianas moleculares que cumplían los requisitos del nivel I-A y I-B de la categoría ESCAT se asocian con un beneficio clínico sustancial según la ESMO-MCBS y se clasificaron como tratamientos genómicos contra el cáncer que aportan un alto beneficio.

Resultados. Se analizó un total de 50 fármacos dirigidos a dianas moleculares que cubrían 84 indicaciones. Cuarenta y cinco indicaciones (54%) fueron aprobadas en base de ensayos pivotaes de fase 1 o fase 2, 45 (54%) fueron respaldadas por ensayos pivotaes de un solo brazo, y 48 (57%) fueron aprobadas en base a análisis de subgrupos. Para cada indicación, 46 de los 84 criterios primarios de valoración (55%) fueron la tasa de respuesta global (mediana [IQR] de la tasa de respuesta global, 57% [40%-69%]; mediana [IQR] de la duración de la respuesta, 11,1 [9,2-19,8] meses). Entre los 84 ensayos pivotaes que respaldan estas 84 indicaciones, 38 ensayos (45%) tenían una selectividad I-A ESCAT, y 32 (38%) tenían una selectividad I-B. En general, 24 de 84 ensayos (29%) demostraron un beneficio clínico sustancial a través de ESMO-MCBS. Combinando estas calificaciones, 24 de 84 indicaciones (29%) se asociaron con tratamientos oncológicos basados en la genómica de alto beneficio.

Conclusiones y relevancia. Los resultados de este estudio de cohorte demuestran que entre las terapias contra el cáncer dirigidas a dianas moleculares, recientemente aprobadas, menos de un tercio demostraron beneficios sustanciales para los pacientes tras su aprobación. Los marcos de beneficios como ESMO-MCBS y ESCAT pueden ayudar a los médicos, pacientes y pagadores a identificar terapias con el mayor potencial clínico.

Fármacos cardiovasculares/antiinflamatorios reutilizados para tratar o prevenir el cáncer: Una revisión sistemática y meta-análisis de ensayos aleatorios. (*Cardiovascular/anti-inflammatory drugs repurposed for treating or preventing cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized trials*)

Benjamin DJ, Haslam A, Prasad V.

Cancer Med. 2024 Mar;13(5):e7049. doi: 10.1002/cam4.7049.

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cam4.7049> (de acceso libre en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2024; 27 (2)

Tags: aspirina, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, ECA, estatinas, metformina, AINE

Resumen

Antecedentes. Debido a datos preclínicos alentadores y estudios observacionales que los respaldan, ha habido un interés creciente en la aplicación de medicamentos cardiovasculares al campo de la oncología (incluyendo aspirina, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina [ECA], estatinas y metformina) aprobados para tratar enfermedades como hipertensión, hiperlipidemia y diabetes mellitus. Además, dado el aumento de los costes de la atención oncológica, estos medicamentos han ofrecido una vía potencialmente más asequible para tratar o prevenir la recurrencia del cáncer.

El objetivo de este estudio era investigar los efectos anticancerígenos de fármacos que se usan en cardiología o los antiinflamatorios para reformularlos para tratar el cáncer. En concreto, evaluamos las siguientes clases de fármacos: Inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas), inhibidores de la ciclooxigenasa, aspirina, metformina y bloqueantes de los receptores de angiotensina (ARA) e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. También se incluyeron los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) porque ejercen un mecanismo similar al de la aspirina al bloquear las prostaglandinas y reducir la inflamación, que se cree que favorece el desarrollo del cáncer.

Métodos: Se realizó una revisión sistemática de la literatura utilizando PubMed y Web of Science y los términos de búsqueda que incluían "aspirin", "NSAID", "statin" (incluyendo nombres específicos de fármacos estatinas), "metformin", "ACE inhibitors" y "ARBs" (incluyendo nombres específicos de fármacos antihipertensivos) en combinación con "cancer". Las búsquedas se limitaron a estudios en humanos publicados entre 2000 y 2023.

Principales resultados y medidas: Número y porcentaje de estudios que informaron resultados positivos y las estimaciones

agrupadas de supervivencia global, supervivencia libre de progresión, respuesta y supervivencia libre de enfermedad.

Resultados: Se revisaron 3094 títulos y se incluyeron 67 ensayos clínicos aleatorizados. Los fármacos que se probaron con mayor frecuencia fueron metformina (n = 21; 30,9%), celecoxib (n = 20; 29,4%) y simvastatina (n = 8; 11,8%). Sólo un estudio analizó glucósidos cardíacos y ninguno los inhibidores de la ECA. Los tipos tumorales más frecuentes fueron el cáncer de pulmón no microcítico (n = 19; 27,9%); el de mama (n = 8; 20,6%), el colorrectal (n = 7; 10,3%) y el hepatocelular (n = 6; 8,8%). La mayoría de los estudios se realizaron en un ensayo de fase II (n = 38; 55,9%). La mayoría de los estudios probaron los medicamentos en cánceres metastásicos (n = 49; 72,1%) y en el contexto de primera línea de servicios de salud (n = 36; 52,9%). Cuatro estudios (5,9%) se interrumpieron prematuramente debido a dificultades con la inscripción. La mayoría de los estudios no demostraron una mejora ni en la supervivencia libre de progresión (86,1% de los estudios que evaluaron la supervivencia sin progresión) ni en la supervivencia global (94,3% de los estudios que evaluaron la supervivencia global). La supervivencia libre de progresión mejoró en cinco estudios (7,4%), y la supervivencia global mejoró en tres estudios (4,4%). La supervivencia global fue significativamente peor en dos estudios (3,8% de los estudios que evaluaron la supervivencia global), y la supervivencia sin progresión fue peor en un estudio (2,8% de los estudios que evaluaron la supervivencia sin progresión).

Conclusiones y relevancia: A pesar de los prometedores datos preclínicos y poblacionales, los fármacos cardiovasculares y antiinflamatorios no han demostrado, en general, aportar beneficios para el tratamiento o la prevención de la recurrencia del cáncer. Estos hallazgos pueden ayudar a orientar otros posibles ensayos clínicos en los que se apliquen estos medicamentos en oncología.

Salud de la Mujer y los Niños

Se reafirma la recomendación de tomar suplementos de ácido fólico para prevenir los defectos congénitos

(*Recommendation Reaffirmed for Folic Acid Supplementation to Prevent Birth Defects*)

Worst Pills, Best Pills. Febrero 2024

Traducido por Salud y Fármacos; publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2024; 27(2)

Tags: ácido fólico, folato, planeación de embarazo, concepción, primer trimestre de embarazo, USPSTF, Grupo de Trabajo de Servicios Preventivos de EEUU, dieta balanceada, suplementos dietarios, ingesta diaria recomendada, daño congénito, tubo neural, espina bífida, metotrexato, fenitoína, celiacía (enfermedad celiaca), enfermedad inflamatoria intestinal

El ácido fólico es un suplemento dietético que contiene una forma de folato (vitamina B9) [1]. Las personas que planean o puedan quedar embarazadas y que no consumen cantidades adecuadas de folato corren el riesgo de tener bebés con defectos congénitos del tubo neural. Estos defectos incluyen malformaciones del cerebro, el cráneo, la columna vertebral o los

tejidos suprayacentes (como la espina bífida, una afección por la cual parte de la médula espinal sobresale a través de una apertura en la espalda).

La prevención de los defectos del tubo neural es importante porque suelen ser graves y los tratamientos son limitados [2]. Estos defectos también pueden causar la muerte o diversos grados de discapacidad (como debilidad o parálisis, y problemas de vejiga o intestinos) entre los bebés y niños afectados.

En 2009 y en 2017, el Grupo de Trabajo de Servicios Preventivos de EE UU (*U.S. Preventive Services Task Force*, USPSTF) -un panel de expertos financiado con fondos federales, independiente y voluntario, que hace recomendaciones basadas en evidencia sobre la eficacia de servicios preventivos específicos para el cuidado de los pacientes- recomendó que todas las mujeres que estén planeando o puedan quedar embarazadas tomen un suplemento diario de ácido fólico [3].

Tras encargar una revisión actualizada de la evidencia sobre los beneficios y riesgos de la suplementación con ácido fólico para reducir el riesgo de defectos del tubo neural en los bebés de mujeres que pueden quedar embarazadas, el USPSTF reafirmó esta recomendación [4,5]. La revisión de la evidencia y la declaración de recomendación del USPSTF se publicaron en JAMA en agosto de 2023.

Sobre el folato [6]

Todas las células del cuerpo necesitan folato para fabricar ADN y otro material genético. El folato está presente de forma natural en el hígado de res y en muchos alimentos, como las verduras (sobre todo los espárragos, las coles de Bruselas y las verduras de hoja verde oscuro [incluidas las espinacas y mostaza verde]), frutas y zumos de frutas (sobre todo la naranja), frutos secos, legumbres y arvejas (o guisantes). Las personas que consumen regularmente una variedad de estos alimentos naturales pueden obtener suficiente folato.

Cuadro: Ingesta diaria promedio recomendada de folato

Etapas de Vida	Cantidad de folato recomendada
Nacimiento a 6 meses	65 mcg DFE
Bebés de 7 a 12 meses	80 mcg DFE
Niños de 1 a 3 años	150 mcg DFE
Niños de 4 a 8 años	200 mcg DFE
Niños de 9-13 años	300 mcg DFE
Adolescentes masculinos 14-18 años	400 mcg DFE
Adolescentes femeninos 14-18 años	400 mcg DFE
Hombres adultos	400 mcg DFE
Mujeres adultas, no embarazadas ni lactantes	400 mcg DFE
Adolescentes embarazadas	600 mcg DFE
Mujeres embarazadas	600 mcg DFE
Adolescentes lactantes	500 mcg DFE
Mujeres lactantes	500 mcg DFE

Abreviaturas: mcg DFE, microgramos de equivalentes de folato en la dieta

Fuente: Institutos Nacionales de la Salud, Oficina de Suplementos Dietarios, Hojas informativas sobre el folato para los consumidores

Además, los fabricantes de alimentos añaden ácido fólico -un tipo de folato- a los panes enriquecidos, cereales, harina de maíz, harinas, pastas, arroz y otros granos, tal como exige la FDA.

La ingesta diaria recomendada de folato varía según la etapa de la vida y es máxima durante el embarazo (ver el cuadro para más detalles).

Revisión de la evidencia y la recomendación actualizada del USPSTF [7,8]

En 2017, el USPSTF encontró evidencia convincente que respalda los beneficios de la ingesta de suplementos de ácido fólico por parte de las mujeres que planean o pueden quedar embarazadas para prevenir defectos del tubo neural en su descendencia. Por ejemplo, en un ensayo clínico aleatorio realizado en Hungría en 1992, aproximadamente 4.700 mujeres sin antecedentes de embarazos que resultaran en defectos del tubo neural recibieron un suplemento vitamínico con ácido fólico o un suplemento de oligoelementos en el periodo periconcepcional [9]. En este ensayo no se detectó ningún caso de defectos del tubo neural en la descendencia de las mujeres tratadas con ácido fólico en comparación con seis casos en el otro grupo, una diferencia que fue estadísticamente significativa.

En 2017, el USPSTF también encontró evidencia adecuada de que la administración de suplementos de ácido fólico en las dosis habituales a las mujeres que planean o pueden quedar embarazadas no se asocia con daños graves. Por lo tanto, el USPSTF concluyó que el beneficio de la suplementación con ácido fólico para prevenir defectos del tubo neural supera sustancialmente los daños, con un nivel alto de certeza.

El USPSTF identificó, en su revisión de la evidencia surgida desde 2017, tres estudios observacionales apoyaron el beneficio de la suplementación con ácido fólico antes o durante el embarazo para prevenir defectos del tubo neural en la descendencia. También encontró nueve nuevos estudios observacionales que no mostraron ningún daño significativo asociado con la administración de suplementos de ácido fólico en términos de autismo entre la descendencia, cáncer en las mujeres embarazadas o gestación múltiple (embarazo con más de un bebé a la vez).

Por lo tanto, el USPSTF reafirmó su recomendación previa, con un alto grado de certeza, de que todas las personas que estén planeando o puedan quedar embarazadas tomen un suplemento diario que contenga entre 400 y 800 microgramos (mcg) de ácido fólico, comenzando al menos un mes antes de la concepción y continuando hasta el final del primer trimestre de embarazo.

La razón por la que el consumo de suplementos de ácido fólico debe iniciarse al menos un mes antes de la concepción es que la placa neural del feto completa su formación al principio del embarazo (normalmente entre 26 y 28 días después de la concepción). Por lo tanto, la suplementación en este momento es fundamental para disminuir el riesgo de defectos del tubo neural.

Lamentablemente, los estudios basados en encuestas muestran que, en el mejor de los casos, el 40% de las mujeres que se embarazaron recientemente o que intentan quedar embarazadas declararon haber tomado suplementos de ácido fólico durante el periodo comprendido entre pre-concepción y el inicio del

embarazo, según corresponda [10]. Además, las mujeres que tuvieron un embarazo no deseado tienen hasta cinco veces menos probabilidades de haber tomado un suplemento de ácido fólico. Por tanto, en estas personas, la aplicación a gran escala de la recomendación del USPSTF será fundamental para reducir la tasa de defectos del tubo neural en EE UU.

Qué hacer

Si está planeando o puede quedar embarazada, tome un suplemento de ácido fólico de 400 a 800 mcg, desde al menos un mes antes de la concepción hasta el final del primer trimestre de embarazo [11]. Generalmente estas dosis de ácido fólico se incluyen en las multivitaminas prenatales.

Hable con su médico sobre la posibilidad de tener un riesgo elevado de concebir un bebé con defectos del tubo neural debido a ciertos factores -como el haber tenido un embarazo previo afectado por defectos del tubo neural, los antecedentes familiares de defectos del tubo neural o si está tomando ciertos medicamentos que bloquean la acción del folato en el organismo- porque es posible que deba tomar dosis elevadas de ácido fólico. Algunos ejemplos de medicamentos que bloquean la acción del ácido fólico son el metotrexato (Jylamvo, Otrexup, Rasuvo, Reditrex, Trexall, Xatmep y genéricos), que se utiliza para tratar las enfermedades autoinmunes, artritis reumatoide y psoriasis, y los medicamentos anticonvulsivos (como la fenitoína [Dilantin, Phenytek y genéricos]).

Además, si padece alguna enfermedad que afecte la absorción de nutrientes, como la celiaquía (enfermedad celíaca) o la enfermedad inflamatoria intestinal, puede necesitar una dosis mayor de ácido fólico.

Consumir una dieta nutritiva bien equilibrada o tomar un suplemento multivitamínico prenatal es importante para asegurar la ingesta de cantidades adecuadas de diversos nutrientes esenciales, no sólo de ácido fólico.

Recomendaciones sobre el uso de valproato en varones para evitar el posible riesgo de trastornos del neurodesarrollo en sus hijos tras la exposición paterna

AEMPS, 15 de enero de 2024, Referencia: MUH(FV), 01/2024

<https://www.aemps.gob.es/informa/recomendaciones-sobre-el-uso-de-valproato-en-varones-para-evitar-el-posible-riesgo-de-trastornos-del-neurodesarrollo-en-sus-hijos-tras-la-exposicion-paterna/> (de libre acceso en español)

- Los resultados de un estudio observacional retrospectivo realizado en varios registros de los países escandinavos, sugieren un aumento del riesgo de trastornos del neurodesarrollo en niños y niñas cuyos padres habían recibido valproato en los tres meses previos a la concepción, comparado con niños y niñas cuyos padres habían recibido lamotrigina o levetiracetam en monoterapia
- Se establecen nuevas recomendaciones sobre el uso de valproato en varones para prevenir este riesgo potencial en sus hijos

El pasado mes de agosto, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) publicó una [nota informativa](#) comunicando los resultados preliminares de un estudio observacional retrospectivo realizado en varios registros de los países escandinavos (Dinamarca, Noruega y

Referencias

1. National Institutes of Health, Office of Dietary Supplements. Folate fact sheet for consumers. Updated November 1, 2022. <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Folate-Consumer>. Accessed November 27, 2023.
2. Jin J. Folic acid to prevent neural tube defects. *JAMA*. 2023;330(5):480.
3. US Preventive Services Task Force. Folic acid supplementation for the prevention of neural tube defects: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA*. 2017;317(2):183-189.
4. US Preventive Services Task Force. Folic acid supplementation to prevent neural tube defects: US Preventive Services Task Force reaffirmation recommendation statement. *JAMA*. 2023;330(5):454-459.
5. Viswanathan M, Urrutia RP, Hudson KN, et al. Folic acid supplementation to prevent neural tube defects: Updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2023;330(5):460-466.
6. National Institutes of Health, Office of Dietary Supplements. Folate fact sheet for consumers. Updated November 1, 2022. <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Folate-Consumer>. Accessed November 27, 2023.
7. Viswanathan M, Urrutia RP, Hudson KN, et al. Folic acid supplementation to prevent neural tube defects: Updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2023;330(5):460-466.
8. US Preventive Services Task Force. Folic acid supplementation to prevent neural tube defects: US Preventive Services Task Force reaffirmation recommendation statement. *JAMA*. 2023;330(5):454-459.
9. Czeizel AE, Dudás I. Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *N Engl J Med*. 1992;327(26):1832-1835.
10. Viswanathan M, Urrutia RP, Hudson KN, et al. Folic acid supplementation to prevent neural tube defects: A limited systematic review update for the US Preventive Services Task Force. Evidence synthesis No. 230. Agency for Healthcare Research and Quality;2023. AHRQ publication 22-05302-EF-1
11. Jin J. Folic acid to prevent neural tube defects. *JAMA*. 2023;330(5):480.

Suecia) [EUPAS34201](#). Los datos sugerían un aumento del riesgo de trastornos del neurodesarrollo en niños y niñas cuyos padres fueron tratados con valproato [1] en comparación con otros antiepilépticos (lamotrigina o levetiracetam en monoterapia), en los tres meses previos a la concepción. No obstante, el Comité Europeo para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC, por sus siglas en inglés) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) identificó ciertas limitaciones en el estudio y solicitó a las compañías farmacéuticas información adicional para evaluar la solidez de los datos y un análisis de los datos corregidos.

La evaluación de estos datos sugiere una posible asociación entre la exposición paterna al valproato en los tres meses previos al momento de la concepción y la aparición de trastornos del neurodesarrollo en sus hijos.

Los resultados finales mostraron que la proporción de trastornos del neurodesarrollo en niños y niñas cuyos padres tomaron valproato en los 3 meses previos a la concepción era en torno a un 5% en el grupo de valproato respecto a un 3% en el grupo compuesto por lamotrigina o levetiracetam en monoterapia. En el metaanálisis de los datos procedentes de los 3 países se obtuvo un HR(hazard ratio) ajustado de 1,50 (IC:95%; 1,09-2,07).

Sin embargo, el PRAC ha identificado limitaciones en los datos del estudio. Entre ellas, una posible confusión por indicación, diferencias en la duración del seguimiento de los pacientes entre los grupos comparados y adicionalmente el estudio no evaluó el riesgo de trastornos del neurodesarrollo en niños y niñas cuyos padres dejaron de usar valproato más de 3 meses antes de la concepción.

El riesgo potencial en niños y niñas nacidas de varones tratados con valproato en los 3 meses previos a la concepción es menor que el riesgo previamente confirmado en niños y niñas nacidas de mujeres tratadas con valproato durante el embarazo. Se estima que entre 30% y 40% de niños cuyas madres tomaron valproato en monoterapia durante el embarazo pueden presentar retrasos en el desarrollo temprano.

El PRAC, para minimizar o evitar este potencial riesgo, ha introducido nuevas recomendaciones para el uso de valproato en varones que deberán ser ratificadas por el Grupo Europeo de Coordinación (CMDh), del que forman parte las agencias de medicamentos de la UE y, en último término, por la Comisión Europea, que concluirán con una decisión final y vinculante para toda la UE.

Esta información será incluida próximamente en las fichas técnicas y prospectos de los medicamentos con valproato y se elaborarán y distribuirán materiales informativos sobre prevención de riesgos que ayuden a los profesionales sanitarios y a los pacientes varones a conocer y manejar este riesgo. Esta información podrá consultarse en el Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS ([CIMA](#)).

Recomendaciones para profesionales sanitarios

- Se recomienda que el tratamiento con valproato en varones lo inicie y supervise un especialista en el tratamiento de la epilepsia o el trastorno bipolar.
- Es importante que los profesionales sanitarios:
 - Informen a los varones que actualmente reciben tratamiento con valproato del riesgo potencial de trastornos del desarrollo neurológico en sus hijos concebidos durante el tratamiento o hasta tres meses después de interrumpirlo, y consideren si el valproato sigue siendo el tratamiento más adecuado.
 - Valoren con los pacientes varones la necesidad de implementar medidas anticonceptivas, incluso para su pareja, mientras usan valproato y durante al menos 3 meses después de suspender el tratamiento.

- Informen a los pacientes varones sobre la necesidad de revisiones periódicas por parte de su médico para evaluar si el valproato sigue siendo el tratamiento más adecuado y discutir alternativas de tratamiento. Esto es importante si el paciente planea concebir y, en este caso, antes de suspender la anticoncepción.
- Aconsejen a los pacientes varones que no donen esperma durante el tratamiento con valproato ni durante al menos 3 meses después de la interrupción del mismo.
- Proporcionen a los varones en tratamiento con valproato la guía y les adviertan sobre la tarjeta para el paciente que estará junto al envase de su medicamento.

Información para pacientes

Si es usted un hombre o adolescente varón y está en tratamiento con valproato es importante que conozca la siguiente información:

- Un estudio reciente sugiere un posible riesgo de trastornos del neurodesarrollo (problemas con el desarrollo neurológico temprano) en niños nacidos de padres tratados con valproato en los 3 meses previos a la concepción.
- Su médico le informará de este riesgo potencial para los niños nacidos de padres que toman valproato.
- Su médico podrá revisar periódicamente su tratamiento con valproato para considerar si sigue siendo el tratamiento más adecuado para usted y sopesar otras alternativas terapéuticas.
- Su médico valorará con usted la necesidad de utilizar métodos anticonceptivos eficaces para usted y para su pareja durante el tratamiento y durante los 3 meses posteriores a su finalización.
- No done semen mientras esté tomando valproato y durante 3 meses después de suspenderlo.
- Comunique a su médico si está en tratamiento con valproato y está planificando tener un hijo.
- Si su pareja se queda embarazada y usted estuvo usando valproato en los 3 meses previos a la concepción, contacte con su médico.
- No interrumpa su tratamiento sin consultar a su médico. Si interrumpe el tratamiento, sus síntomas pueden empeorar.
- Su médico le dará una guía para el paciente para que la lea. También recibirá una tarjeta para el paciente junto con el envase de su medicamento que le recordará los riesgos potenciales del uso de valproato.

[1] Medicamentos comercializados en España que contienen valproato, sus derivados y sus formulaciones inyectables: Depakine, Depakine Crono, Ácido Valproico Aurovitas y Valproato Altan

Zuranolona, medicamento oral para la depresión posparto (*Zuranolone, an Oral Medication for Postpartum Depression*)
Worst Pills, Best Pills. Marzo, 2024

Traducido por Salud y Fármacos; publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2024; 27(2)*

Tags: depresión posparto, trastornos mentales, sobredosis, intoxicación, zuranolona, Zurzuva, depresión sistema nervioso central, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, ISRS, brexanolona, Zulresso, hipersomnia, sedación, Escala de Valoración de la Depresión de Hamilton, HAMD-17, riesgos potenciales.

Durante el año posterior al parto, aproximadamente una de cada ocho madres experimenta síntomas de depresión posparto [1]. La depresión posparto es un problema serio que involucra el cerebro y puede afectar la salud mental y el comportamiento. Los trastornos mentales que acaban en suicidio o muerte por sobredosis o intoxicación son las principales causas prevenibles de muerte posparto [2]. La depresión posparto es diferente de la "melancolía posparto", que desaparece a los pocos días de dar a luz. Los síntomas pueden incluir tristeza intensa, desesperanza, ansiedad y sentimientos de desapego hacia el nuevo bebé; muchas veces, esto dura más de dos semanas [3]. Aunque las causas fisiológicas subyacentes de la enfermedad no están claras, un factor de riesgo importante es un historial personal de depresión (antes o durante el embarazo) [4].

En 2023, la FDA aprobó la zuranolona (Zurzuva), el primer medicamento oral indicado específicamente para el tratamiento de la depresión posparto. El medicamento se administra con alimentos que contengan grasa, una vez al día por la noche, durante 14 días. La Agencia para el Control de Drogas (DEA) clasificó la zuranolona como sustancia controlada perteneciente a la Lista IV, lo que significa que el fármaco tiene potencial de abuso y dependencia. Ejemplos de otras sustancias controladas de la Lista IV son las benzodiazepinas alprazolam (Xanax) y lorazepam (Ativan). La información para la prescripción de la zuranolona contiene una advertencia de recuadro (la advertencia más importante que puede exigir la FDA). La advertencia afirma que el fármaco "afecta la capacidad para conducir" debido a sus efectos depresores del sistema nervioso central. Se aconseja a los pacientes que no conduzcan ni realicen otras actividades potencialmente peligrosas durante al menos 12 horas después de su administración. Además, los pacientes pueden ser incapaces de evaluar su propia capacidad para conducir o su grado de impedimento.

Antecedentes sobre el tratamiento de la depresión posparto

Las estrategias de tratamiento de la depresión posparto varían según la gravedad de la enfermedad [5,6]. Para los casos de leves a moderados, la consejería y las terapias conductuales pueden ser suficientes. Cuando se considera el tratamiento farmacológico de la depresión posparto de moderada a grave, generalmente se utiliza un tipo de antidepresivos conocidos como inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS). Las pacientes graves pueden manifestar pensamientos y comportamientos suicidas, presentar un deterioro evidente de su funcionamiento y, debido a su falta de juicio, pueden ponerse a sí mismas y a los demás (incluidos los niños) en riesgo inminente de sufrir daños. Sin embargo, los ISRS tardan algún tiempo en mejorar los síntomas.

Un medicamento intravenoso para la depresión posparto

El medicamento que se administra por vía intravenosa, brexanolona (Zulresso), fue aprobado por la FDA en 2019, y fue

el primer fármaco específico para el tratamiento de la depresión posparto. Su administración consiste en 60 horas de infusiones intravenosas supervisadas y solo el costo de una infusión del medicamento supera los US\$35.000. La brexanolona puede causar sedación extrema y pérdida repentina de la conciencia; la duración de su efecto antidepresivo y sus beneficios en comparación con los ISRS no están claros [7].

Tanto la brexanolona como la zuranolona son esteroides neuroactivos moduladores positivos del receptor del ácido gamma-aminobutírico A (GABA_A) (lo que significa que con la ayuda de otras sustancias bioquímicas activa el GABA_A, que inhibe la actividad cerebral).

Zuranolona, una alternativa oral a la brexanolona

La zuranolona, aprobada por la FDA en agosto de 2023, tiene un mecanismo de acción similar a la brexanolona, pero se administra como cápsula oral de 50 mg con alimentos que contienen grasa para facilitar su absorción (el fármaco es liposoluble) [8]. Para los pacientes que responden a la zuranolona, el tiempo de mejoría de los síntomas puede ser más rápido que con el uso de ISRS u otros antidepresivos. El costo de adquisición al por mayor para un ciclo de tratamiento de 14 días es de US\$15.900 [9].

La FDA aprobó la zuranolona para la depresión posparto basándose principalmente en los datos de eficacia de dos ensayos clínicos aleatorios controlados con placebo [10]. En ambos ensayos, el efecto placebo duraba más que el efecto añadido del fármaco. El primer ensayo incluyó a 196 mujeres con un episodio de depresión grave que comenzó entre el tercer trimestre de embarazo y la cuarta semana posparto. Solo se inscribió a pacientes con depresión en curso, confirmada con una escala estandarizada de depresión, y que hubieran dado a luz menos de 12 meses antes [11]. Las participantes con riesgo significativo de suicidio o antecedentes de psicosis, trastorno por consumo de sustancias o apnea del sueño, fueron excluidas del ensayo. Las mujeres que participaron no pudieron amamantar durante el ensayo. Las mujeres podían continuar el tratamiento con otro antidepresivo o con psicoterapia.

El resultado principal fue el cambio en la puntuación, desde el inicio hasta el día 15 (un día después de la última dosis), en la Escala de Valoración de la Depresión de Hamilton (HAMD-17), una escala de 17 ítems que debe administrar un clínico. Las puntuaciones de esta escala van de 0 (sin signos) a 53 (signos máximos) [12], y una puntuación de 20 o superior indica una depresión de gravedad moderada [13]. A los 15 días, los sujetos que recibieron zuranolona presentaban un descenso promedio de 15,6 puntos respecto a la puntuación inicial de HAMD-17, en comparación con el descenso promedio de 11,6 puntos en las mujeres que estaban en el grupo placebo, una diferencia modesta pero estadísticamente significativa.

En el segundo ensayo participaron 149 mujeres y fue muy similar al primero, tanto en el diseño como en los criterios de inscripción. Las diferencias clave fueron que se utilizó una dosis más baja de zuranolona (de 30 a 40 miligramos al día en lugar de

40 a 50 miligramos al día) y que la inscripción se limitó a mujeres que habían dado a luz menos de seis meses antes. A los 15 días, los sujetos que recibieron zuranolona presentaban una disminución promedio desde el inicio de 17,8 puntos en la puntuación HAMD-17, en comparación con los 13,6 puntos en los sujetos del grupo placebo. Esta diferencia en la mejoría entre los participantes en los dos grupos fue modesta pero estadísticamente significativa.

Los efectos adversos de la zuranolona incluyen hipersomnolencia, sedación, mareos, diarrea y fatiga, según la etiqueta del medicamento [14]. En el ensayo clínico más grande, el 36% de las mujeres tratadas con zuranolona experimentaron sedación o hipersomnolencia (somnolencia excesiva), en comparación con el 6% de las mujeres en el grupo placebo; el 3% de los sujetos del grupo zuranolona y ninguna del grupo placebo presentaron alteraciones de la memoria. Al igual que con otros antidepresivos, pueden aparecer pensamientos y comportamientos suicidas. Existen dudas sobre la seguridad del uso de zuranolona por personas embarazadas o en período de lactancia, así como preocupación por los síntomas de abstinencia al dejar de tomar el fármaco y la posible dependencia física [15]. Dado que el fármaco puede dañar al feto en desarrollo, quienes lo tomen deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces. Existen datos limitados sobre los posibles efectos adversos de la zuranolona en un niño lactante.

Qué hacer

Si experimenta síntomas de depresión durante o después del embarazo, busque atención médica inmediata porque la depresión grave puede poner en peligro su vida. La decisión de utilizar zuranolona con o sin otras terapias para la depresión posparto, incluyendo otros antidepresivos o consejería y terapias del comportamiento, debe ser consultada y discutida con su médico. Consulte sobre el balance entre los beneficios potenciales de la zuranolona (rápida mejoría de los síntomas de la depresión posparto grave) y sus posibles riesgos, incluyendo la posibilidad de pensamientos y comportamientos suicidas, el riesgo de abuso, el síndrome de abstinencia y de dependencia, y la incapacidad para conducir y realizar otras actividades de la vida diaria que se ven afectadas por la sedación. Dado que muchas personas con depresión posparto tienen hijos, existe una preocupación real sobre si es seguro que alguien que toma este medicamento cuide de los niños.

Es importante destacar que ningún ensayo clínico ha comparado directamente la zuranolona con la brexanolona, otros tipos de antidepresivos, como los ISRS, o la terapia electroconvulsiva, otro tratamiento para la depresión grave. Además, faltan datos sobre la eficacia de la zuranolona después de las seis o siete semanas. La FDA no debería haber aprobado la zuranolona sin exigir que los ensayos clínicos incluyeran grupos de control que recibieran el estándar de atención médica para la depresión posparto [16]. Hasta que se disponga de más datos que informen los debates sobre los posibles beneficios y riesgos de la zuranolona, el Grupo de Investigación en Salud de *Public Citizen* la ha clasificado como **No usar** durante siete años.

Referencias

1. U.S. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research. Application number: 217369Orig2s000. Integrated review. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2023/217369Orig2s000IntegratedR.pdf. Accessed November 26, 2023.
2. Trost S, Beauregard J, Chandra G, et al. Pregnancy-related deaths: data from maternal mortality review committees in 36 US states, 2017-2019. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention, US Department of Health and Human Services; 2022. <https://www.cdc.gov/reproductivehealth/maternal-mortality/docs/pdf/Pregnancy-Related-Deaths-Data-MMRCs-2017-2019-H.pdf>. Accessed December 11, 2023.
3. U.S. Department of Health and Human Services. Office on Women's Health. Postpartum depression. October 17, 2023. <https://www.womenshealth.gov/mental-health/mental-health-conditions/postpartum-depression>. Accessed November 26, 2023.
4. Viguera A. Postpartum unipolar major depression: epidemiology, clinical features, assessment, and diagnosis. *UpToDate*. April 7, 2023.
5. Viguera A. Mild to moderate postpartum unipolar major depression: Treatment. *UpToDate*. June 6, 2023.
6. Viguera A. Severe postpartum unipolar major depression: Choosing treatment. *UpToDate*. August 17, 2023.
7. Drugs for Depression. *The Medical Letter*. December 11, 2023.
8. Sage Therapeutics and Biogen. Label: zuranolone (ZURZUVAE). August 2023. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/217369Orig2s000Corrected_lbl.pdf. Accessed November 26, 2023.
9. Safe Therapeutics announces third quarter 2023 financial results and highlights pipeline and business progress. November 7, 2023. https://investor.sagerx.com/news-releases/news-release-details/sage-therapeutics-announces-third-quarter-2023-financial-results?utm_campaign=the_readout&utm_medium=email&hsmi=281525450&hsenc=p2ANqtz-8AuY_inv_mzKpZLA5Xi-OLW6R5OfIIRw5Va-MjVCKMagqJ3D-9zXW77XhBt66dxJjYI3T8iXguQ5Qv7479aZzaYwlgGDjYCeJlozMyQuf44tZV7yc&utm_content=281525450&utm_source=hs_email. Accessed December 21, 2023.
10. U.S. Food and Drug Administration. Press release: FDA approves first oral treatment for postpartum depression. August 4, 2023. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-oral-treatment-postpartum-depression>. Accessed November 26, 2023.
11. U.S. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research. Application number: 217369Orig2s000. Integrated review. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2023/217369Orig2s000IntegratedR.pdf. Accessed November 26, 2023.
12. Chapter 42: Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D). in Shadid et al. (eds.), STOP, THAT and One Hundred Other Sleep Scales posted at: [https://www.med.upenn.edu/cbti/assets/user-content/documents/Hamilton%20Rating%20Scale%20for%20Depression%20\(HAM-D\).pdf](https://www.med.upenn.edu/cbti/assets/user-content/documents/Hamilton%20Rating%20Scale%20for%20Depression%20(HAM-D).pdf). Accessed November 26, 2023.
13. NP Psych Navigator. Hamilton depression rating scale, 17 item (HAM-D-17). 2023. [https://www.npspsychnavigator.com/Clinical-Tools/Psychiatric-Scales/Hamilton-Depression-Rating-Scale,-17-item-\(HAM-D-17\)](https://www.npspsychnavigator.com/Clinical-Tools/Psychiatric-Scales/Hamilton-Depression-Rating-Scale,-17-item-(HAM-D-17)). Accessed November 26, 2023.
14. Biogen. Label: zuranolone (ZURZUVAE). August 2023. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/217369Orig2s000Corrected_lbl.pdf. Accessed November 22, 2023.
15. Prasad V, Allely D. Concerns that may limit the utility of zuranolone. *JAMA*. doi:10.001/jama.2023.26103. Published online December 15, 2023.
16. Ibid.

Un modelo basado en el empoderamiento para manejar la menopausia (*An empowerment model for managing menopause*)

Martha Hickey, Andrea Z LaCroix, Jennifer Doust, Gita D Mishra, Muthusamy Sivakami, Deborah Garlick, Myra S Hunter

The Lancet, 5 de marzo de 2024

<https://www.thelancet.com/series/menopause-2024> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2024; 27 (2)

Resumen

La menopausia acaba afectando a todas las mujeres con ovarios normales, y casi mil millones en todo el mundo son posmenopáusicas. Aunque la biología de la menopausia típica es ubicua, la forma como se experimenta varía sustancialmente. Entre los factores que contribuyen a esa experiencia se incluyen no sólo factores individuales, como la naturaleza y gravedad de los síntomas, sino también consideraciones psicológicas, sociales y contextuales, muchas de las cuales son modificables. En este primer artículo de la serie Lancet sobre la menopausia, abogamos por un nuevo enfoque que vaya más allá del tratamiento de síntomas específicos, para abarcar un modelo amplio de apoyo a

las mujeres que atraviesan esta etapa de la vida, utilizando el modelo basado en el empoderamiento.

La OMS define el empoderamiento como un proceso activo de adquisición de conocimientos, confianza y autodeterminación para autogestionar la salud y tomar decisiones informadas sobre los cuidados. En lugar de centrarnos en la menopausia como una deficiencia endocrina, proponemos un modelo basado en el empoderamiento que reconoce los factores que modifican la experiencia, en el que la paciente es experta en su propio estado y el profesional de la salud la apoya para que se convierta en una socia igualitaria y activa en la gestión de su propia atención.

Optimizar la salud tras la menopausia precoz (*Optimising health after early menopause*)

Gita D Mishra, Melanie C Davies, Sarah Hillman, Hsin-Fang Chung, Subho Roy, Kate Maclaran, Martha Hickey

The Lancet, 5 de marzo de 2024

<https://www.thelancet.com/series/menopause-2024> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2024; 27 (2)

Resumen

La edad típica de la menopausia es de 50-51 años en los países de renta alta. Sin embargo, la menopausia precoz es frecuente: alrededor del 8% de las mujeres de los países de renta alta y el 12% de las mujeres de todo el mundo experimentan la menopausia entre los 40 y los 44 años. La menopausia antes de los 40 años (insuficiencia ovárica prematura) afecta a otro 2-4% de las mujeres. Tanto la menopausia precoz como la insuficiencia ovárica prematura pueden anunciar un mayor riesgo de enfermedades crónicas, como la osteoporosis y las enfermedades cardiovasculares. Las personas que entran en la menopausia a edades más tempranas también pueden experimentar angustia y sentirse menos apoyadas que las que llegan a la menopausia a la edad media habitual. Existen guías de práctica clínica para el diagnóstico y el tratamiento de la insuficiencia ovárica

precoz, pero hay una laguna en las orientaciones clínicas para la menopausia precoz.

Sostenemos que, en lugar de aplicar distintos umbrales de edad, la menopausia precoz debería considerarse en un espectro entre la insuficiencia ovárica prematura y la menopausia a la edad media. Este documento de la Serie describe la evidencia sobre las consecuencias a corto y largo plazo de la menopausia precoz. Ofrecemos un marco práctico para que los clínicos orienten el diagnóstico y el tratamiento de la menopausia precoz, que tiene en cuenta la naturaleza y la gravedad de los síntomas, la edad y los antecedentes médicos, así como los deseos y las prioridades de la persona para optimizar su calidad de vida y su salud a corto y largo plazo. Concluimos con recomendaciones para futuras investigaciones que aborden las principales lagunas en la investigación existente.

Promover la salud mental durante la transición a la menopausia (*Promoting good mental health over the menopause transition*)

Lydia Brown, Myra S Hunter, Rong Chen, Carolyn J Crandall et al.

The Lancet, 5 de marzo de 2024

<https://www.thelancet.com/series/menopause-2024> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2024; 27 (2)

Resumen

El potencial riesgo de trastornos de salud mental durante la transición a la menopausia determina las expectativas de las mujeres e informa los mecanismos fisiológicos putativos que regulan su salud mental. Se revisa la evidencia de estudios prospectivos que informan sobre las asociaciones entre la salud mental y la transición a la menopausia.

sobre síntomas depresivos, y sobre el trastorno depresivo mayor o ambos durante la transición a la menopausia, y no se encontró evidencia convincente de un aumento universal del riesgo de cualquiera de las afecciones.

El trastorno depresivo mayor y los síntomas más prevalentes de depresión que no llegan a merecer ese diagnóstico (que están por debajo del umbral) son los que se han estudiado con mayor frecuencia. Se revisaron 12 estudios prospectivos que informaban

Sin embargo, subgrupos específicos de participantes, definidos principalmente según los factores de riesgo relacionados con la menopausia (es decir, síntomas vasomotores graves o que perturban el sueño, una larga duración de la transición o la dinámica de las hormonas reproductivas) y factores de riesgo psicosocial (es decir, acontecimientos vitales estresantes), eran vulnerables a los síntomas depresivos.

El mayor riesgo de trastorno depresivo mayor durante la transición a la menopausia aparece predominantemente en las mujeres que previamente han tenido un trastorno depresivo grave. Se justifica prestar mayor atención al reconocimiento de los factores de riesgo en la atención primaria.

En base a la escasa información, no se encontró evidencia convincente de que el riesgo de ansiedad, trastorno bipolar o psicosis sea universalmente elevado durante la transición a la menopausia. La posible atribución errónea de la angustia psicológica y los trastornos psiquiátricos a la menopausia podría

perjudicar a las mujeres al retrasar el diagnóstico preciso y el inicio de tratamientos con psicotrópicos eficaces, y al crear expectativas negativas para las personas que se acercan a la menopausia. Se requiere un cambio de paradigma.

Concluimos con recomendaciones para la detección y el tratamiento de los síntomas depresivos o del trastorno depresivo mayor y con estrategias para promover una buena salud mental durante la transición a la menopausia, al tiempo que se prepara y apoya de forma responsable a las personas en riesgo.

Manejo de la menopausia después del cáncer (*Managing menopause after cancer*)

Martha Hickey, Partha Basu, Jenifer Sassarini, Mariken E Stegmann et al.

The Lancet, 5 de marzo de 2024

<https://www.thelancet.com/series/menopause-2024> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2024; 27 (2)

Resumen

Cada año 9 millones de mujeres son diagnosticadas con cáncer en todo el mundo. El cáncer de mama es el más diagnosticado a nivel global, seguido del cáncer colorrectal en los países de renta alta y del cáncer de cuello de útero en los países de renta baja. La supervivencia del cáncer está mejorando y cada vez más mujeres experimentan efectos a largo plazo del tratamiento oncológico, como insuficiencia ovárica prematura o menopausia precoz.

El tratamiento de los síntomas de la menopausia después del cáncer puede ser difícil y más grave que en la menopausia natural. Los síntomas de la menopausia pueden ir más allá de los sofocos y los sudores nocturnos (síntomas vasomotores). Los síntomas inducidos por el tratamiento pueden incluir disfunción sexual y alteraciones del sueño, del estado de ánimo y de la calidad de vida. A largo plazo, la insuficiencia ovárica prematura puede aumentar el riesgo de enfermedades crónicas como la osteoporosis y las enfermedades cardiovasculares.

Diagnosticar la menopausia después de un cáncer puede ser complicado, ya que los síntomas menopáusicos se pueden solapar con otros síntomas frecuentes en pacientes con cáncer, como la fatiga y la disfunción sexual. La terapia hormonal menopáusica es un tratamiento eficaz para los síntomas vasomotores y parece ser segura para muchas pacientes con cáncer. Cuando la terapia hormonal está contraindicada o se evita, la evidencia emergente apoya la eficacia de los tratamientos no farmacológicos y no hormonales, aunque la mayor parte de la evidencia proviene de mujeres mayores de 50 años con cáncer de mama.

El estrógeno vaginal parece seguro para la mayoría de las pacientes con síntomas genitourinarios, pero hay pocas opciones no hormonales. Muchas pacientes reciben servicios inadecuados para tratar los síntomas de la menopausia tras el tratamiento del cáncer, y se necesita más información sobre modelos de atención rentables y centrados en la paciente para esta creciente población.

Las empresas presentan la menopausia como un "problema médico" y promueven que las mujeres usen tratamientos ineficaces, según varios artículos

(*Companies portray menopause as 'medical problem' and push women towards ineffective treatments, papers find*)

Natasha May

The Guardian, 5 de marzo de 2024

<https://www.theguardian.com/australia-news/2024/mar/05/companies-portray-menopause-as-medical-problem-and-push-women-towards-ineffective-treatments-papers-find>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2024; 27 (2)

Tags: tratamiento hormonal de la menopausia, la menopausia y la salud mental, evitar la terapia de reemplazo hormonal, eventos adversos del tratamiento hormonal de la menopausia

Según una serie de artículos publicados en la revista médica internacional *The Lancet*, muchas empresas tienen interés comercial en presentar la menopausia como un "problema médico", colmando a las mujeres de información errónea y dirigiéndolas hacia tratamientos ineficaces.

Los resultados han llevado a destacados médicos e investigadores de EE UU, Reino Unido y Australia a hacer un llamado conjunto en favor de un cambio social que cuestione las premisas erróneas.

Una revisión de la literatura médica sobre la menopausia, que forma parte de la serie, reveló que las actitudes erróneas o perjudiciales hacia la menopausia en los países de renta alta estaban a menudo generalizadas.

Estos países deben aprender de las sociedades en las que el envejecimiento de la mujer inspira respeto y en las que la menopausia se percibe de forma más positiva, dice el artículo señalando que las comunidades indígenas de Australia consideran que la menopausia es menos problemática.

En lugar de asumir que la depresión en la mediana edad suele deberse a la menopausia, las sociedades deberían "promover la

equidad de género y la seguridad a lo largo de toda la vida, ya que las adversidades tempranas aumentan el riesgo de mala salud mental en la mediana edad", señala el artículo que se centra en la salud mental durante la perimenopausia.

La autora principal de la serie y catedrática de obstetricia y ginecología de la Universidad de Melbourne, la profesora Martha Hickey, y sus coautores expresaron su preocupación por la tendencia de los medios de comunicación a centrarse en experiencias negativas extremas de la menopausia, presentándola como una experiencia desafortunada y angustiada, que sólo se puede resolver con tratamiento de reemplazo hormonal.

Un acontecimiento normal que afecta a todo el mundo se ha convertido en una enfermedad: una enfermedad por déficit hormonal, que requiere diagnóstico y tratamiento", afirmó Hickey.

"Y en una sociedad que tiene sentimientos muy fuertes sobre el envejecimiento y las mujeres, se considera que esta enfermedad anuncia el declive y la decadencia entre ellas".

El artículo defiende que la terapia hormonal para la menopausia (THM) debería estar disponible para quienes la necesiten, pero la evidencia demuestra que sólo es eficaz para los sofocos y los sudores nocturnos, no para otros síntomas.

Sigue habiendo un pequeño pero grave riesgo de desarrollar cáncer de mama. Los autores estiman que una de cada 50 mujeres en tratamiento con THM desarrollará cáncer de mama tras cinco años de uso continuado.

Los autores afirman que la información imparcial es vital, ya que a menudo los mensajes sobre la menopausia y la terapia hormonal están muy influidos por las empresas farmacéuticas que comercializan productos para la menopausia.

Otro artículo publicado dentro de la serie ofrece la primera herramienta clínica para el diagnóstico y tratamiento de la menopausia precoz, que afecta a una de cada diez mujeres en todo el mundo, quienes desarrollan la menopausia antes de los 40 años.

El marco guía a los médicos para que tengan en cuenta la naturaleza y gravedad de los síntomas, la edad y los antecedentes médicos, así como los deseos de la mujer, para optimizar su calidad de vida y su salud.

Por su parte, la Dra. Lydia Brown, de la Universidad de Melbourne, lideró un trabajo para promover una buena salud mental durante la perimenopausia.

Afirmó que el estudio no pretendía socavar el riesgo que puede suponer la menopausia, sino que se trataba de "enfatar las diferencias individuales en las experiencias de las mujeres".

"Algunas mujeres corren el riesgo de sufrir síntomas depresivos durante la transición a la menopausia, pero no todas", afirma.

La profesora Susan Davis, directora del programa de investigación sobre la salud de la mujer de la Universidad de Monash, afirmó que la orientación de las sociedades internacionales y nacionales sobre la menopausia, incluidas las de Australia y Nueva Zelanda, "hablan de la capacitación de todas las mujeres en esta etapa crucial de su vida".

"También subrayan la importancia de usar una estrategia basada en la evidencia", añade.

"No obstante, en general, estos documentos se alinean y apoyan la última guía de mejores prácticas para la menopausia que ha sido respaldada internacional y nacionalmente, publicada en 2023". (Ver en <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/13697137.2023.2258783>)

La Dra. Sarah White, directora general de *Jean Hailes for Women's Health*, dijo que la serie era significativa.

"Existe la posibilidad de que dada la forma como nos acercamos a la menopausia, las cosas vayan muy, muy mal, porque lo que estamos viendo es un increíble surgimiento de una industria con fines de lucro asociada a la menopausia", dijo White.

"Lo que empezó como un magnífico discurso abierto entre mujeres para acabar con parte del estigma que rodea al envejecimiento y la menopausia está siendo cooptado por diferentes industrias".

La serie concluye que hay una necesidad urgente de generar mayor conciencia, desarrollar nuevos tratamientos y ofrecer apoyo adicional a las personas que experimentan una menopausia precoz, una menopausia después de un tratamiento contra el cáncer o que tienen un mayor riesgo de depresión durante la perimenopausia.

Salud Mental

Desprescribir medicamentos psiquiátricos para reducir los daños y empoderar a los pacientes: entrevista con el psiquiatra Swapnil Gupta

Ayurdhi Dhar

Loco en América, 6 de marzo de 2024

<https://www.madinamerica.com/2024/03/deprescribing-psychiatric-drugs-to-reduce-harms-and-empower-patients-interview-with-psychiatrist-swapnil-gupta/>

Swapnil Gupta es profesor asociado y director médico de psiquiatría ambulatoria en el Hospital Mount Sinai Morningside. Se formó como psiquiatra en India y Estados Unidos, en SUNY Downstate Medical Center y en la Universidad de Yale, y en PGI

Chandigarh en India. Es conocida por su trabajo sobre la desprescripción y discontinuación de fármacos psiquiátricos.

La carrera del Dr. Gupta comenzó con la investigación sobre el papel del sistema endocannabinoide en la fisiopatología de la esquizofrenia como psiquiatra académico. Su beca posterior se ha centrado en aplicar la desprescripción, la reducción sistemática de medicamentos innecesarios, a la psiquiatría arraigándola en los principios de la atención orientada a la recuperación. Es autora de varios artículos revisados por pares sobre la desprescripción y coautora de un libro con Rebecca Miller y John Cahill.

Es miembro activo de dos organizaciones que tienen como objetivo mejorar la participación de las partes interesadas en la investigación psiquiátrica. También forma parte del consejo editorial del *Community Mental Health Journal*. Actualmente, trabaja en la creación de recursos educativos para ayudar a las personas a suspender los medicamentos psiquiátricos y recopilar información sobre los conocimientos y opiniones de los psiquiatras con respecto a la interrupción de dichos medicamentos.

En esta entrevista, analizamos la desprescripción de fármacos psiquiátricos, las difíciles decisiones que enfrentan los pacientes, la importancia del apoyo psicosocial durante la abstinencia y cómo la desprescripción es fundamental para las prácticas orientadas a la recuperación, como la decisión compartida y la elección del paciente. También abordaremos la compleja cuestión de si la recurrencia de los síntomas una vez que se reduce gradualmente el consumo de un fármaco es una señal de recaída o abstinencia causada por la medicación psiquiátrica.

Ayurthi Dhar: ¿Qué es la desprescripción en psiquiatría?

Swapnil Gupta : La desprescripción se definió inicialmente en medicina geriátrica y medicina de cuidados paliativos: las personas mayores reciben más diagnósticos y más medicamentos. La desprescripción es una forma de eliminar medicamentos cuando sus beneficios no superan los riesgos, ya sea en el momento actual o en el futuro. Se trata de reducir la dosis de estos medicamentos o reducirlos lentamente hasta detenerlos. Esto se hace considerando el estado médico y los valores del paciente: ¿quiere tomar los medicamentos o no? ¿Existen otras formas en que puedan manejar la misma condición? ¿Cómo están funcionando en ese entorno?

Dhar: Una vez cubrí un artículo sobre el uso inadecuado de medicamentos y la polifarmacia entre pacientes geriátricos, con estadísticas aterradoras sobre reacciones adversas a los medicamentos y mortalidad. Cuéntenos por qué y cuándo vio la necesidad de desprescribir en psiquiatría.

Gupta : Primero trabajé como psiquiatra en la India. Me mudé a los Estados Unidos en 2009 y cuando vi las listas de medicamentos, me sorprendió bastante que las listas médicas fueran tan largas. Desde la perspectiva de las directrices estándar, las combinaciones de medicamentos no tenían ningún sentido. Algunas combinaciones parecían abiertamente dañinas. Así que estuve limpiando mis regímenes de medicación desde el principio.

Durante mi tiempo como asistente, me di cuenta de que necesitábamos un nombre para una intervención en particular para discutirla, debatirla y potencialmente oponernos a ella. Junto

con mis colegas John Cahill y Rebecca Miller de Yale, ideamos el término "desprescribir" para sistematizar esta intervención en psiquiatría. Elegimos este término porque ya se ha utilizado en medicina geriátrica.

Espero que dentro de unos años ya no lo necesitemos porque todo el mundo prescribe con más cuidado.

Dhar: ¿Cómo se puede medir cuándo es necesario reducir gradualmente la medicación de un paciente? Quizás su prescripción todavía los beneficie o el riesgo sea demasiado alto.

Gupta : Hay muchos factores que influyen en ello. Si he empezado a tomar la medicación, entonces le pregunto al paciente: ¿cuánto tiempo prevé estar tomándola? Entonces, esta conversación sobre reducir o suspender la medicación comienza en el momento de iniciar la medicación. Si estoy tratando la depresión y le ofrezco a la persona un antidepresivo, le pregunto muy claramente: "¿Cuánto tiempo crees que podrías tomarlo?".

Si es un paciente que ha estado en el sistema, me lo pasan y está con dosis altas de antipsicóticos, entonces lo primero es revisar los registros. Puede haber casos en los que el médico de esta persona intentó reducir sus medicamentos, pero no funcionó. O intentaron reducir la medicación de forma brusca y descoordinada, como si redujeran a la mitad la dosis del antipsicótico, lo cual, como todos sabemos ahora, es completamente inapropiado y una receta para el desastre.

Si una cuidadosa reducción gradual en el pasado condujo a un resultado muy angustiante como la hospitalización, si el paciente no está en absoluto interesado en cambiar sus medicamentos, entonces lo dejamos así.

Pero si las circunstancias de vida del paciente han cambiado, se siente más cómodo, tiene un buen espacio para vivir, buenas relaciones y personas que pueden apoyarlo en este proceso de abstinencia, entonces seguimos adelante. Lo más importante es: ¿cómo responde el paciente a la sugerencia de desprescribir?

Dhar: ¿Qué tan común es que un paciente se presente e inicie una conversación: "Me gustaría dejar de tomar mis medicamentos", en lugar de que sea su médico quien la inicie?

Gupta : Muy pocos pacientes dirán: "Quiero dejar de tomar mis medicamentos", porque la reputación es que una vez que estás tomando un medicamento psiquiátrico, tienes que seguir tomándolo para siempre, y si te van reduciendo gradualmente el medicamento, tu psiquiatra se enojará y no te verá más, o llamará a la policía, o te internarán en el hospital. Entonces, es muy comprensible que lo que creo que hacen la mayoría de los pacientes es decirle a su psiquiatra: "Sí, estoy tomando el medicamento", pero en realidad no lo hacen. Y entiendo completamente por qué alguien haría eso. Si estuviera tomando medicamentos recetados y existiera el riesgo de que me hospitalizaran si no los tomaba, también mentiría.

Para que el paciente se sienta cómodo planteando la cuestión de reducir gradualmente los medicamentos o querer suspenderlos, la relación tiene que ser buena. Ambas partes tienen que ser

transparentes y el médico tiene que demostrar que se preocupa más por el paciente que por el hecho de que esté tomando la medicación.

Dhar: Cuando se trata de polifarmacia (uso de múltiples medicamentos) en psiquiatría, ¿cuáles son algunos de los efectos adversos que ha observado en los pacientes?

Gupta : ¡La polifarmacia es cuando es absolutamente necesario desprescribir! Por ejemplo, le das a alguien una benzodiazepina como Xanax o Klonopin, junto con un medicamento para las pesadillas, como Prazosin. Ahora, Prazosin reduce la presión arterial y Xanax y Klonopin pueden provocar mareos y falta de coordinación. Imagínese a una persona de 60 años: termina de cenar, toma Prazosin o Xanax y Klonopin y está mirando televisión. Se levantan del sofá y se caen porque su presión arterial ha bajado y su coordinación está alterada. Además, si ha estado tomando antipsicóticos durante mucho tiempo, eso reduce la densidad ósea, aumentando las posibilidades de sufrir una fractura. Terminas en rehabilitación durante ocho semanas después de la cirugía.

Existe un fármaco antimicótico llamado fluconazol. Y todo el mundo sabe que la clozapina, un antipsicótico, tiene una gran cantidad de efectos secundarios. Tanto el fluconazol como la clozapina causan problemas en el ritmo cardíaco. La gente no debería tomarlos juntos. Tuve un caso en el que a mi paciente le dieron fluconazol, entré en pánico, ordené un electrocardiograma y las anomalías del ritmo cardíaco fueron bastante significativas. La polifarmacia es un gran problema.

Hay algunas pequeñas cosas que podemos hacer. Por ejemplo, a las personas se les administra risperidona y luego Cogentin o benzotropina para controlar los efectos secundarios de la risperidona. Existe una buena posibilidad de que si reduce la dosis de risperidona en 1 o 2 miligramos, no necesiten Cogentin, y Cogentin causa muchos efectos secundarios por sí solo. Entonces, hay cosas a las que los psiquiatras pueden prestar atención para reducir la carga de efectos secundarios y mejorar la calidad de vida.

Dhar: Desprescribir o suspender medicamentos psiquiátricos no es una conversación fácil. ¿Cuáles son normalmente las reacciones comunes que ve en los pacientes y sus familias?

Gupta : Nunca abro la conversación sobre la suspensión de los medicamentos. Es una pregunta abierta como: “Háblame de estos medicamentos. ¿Cómo te están yendo? ¿Están causando algún problema?”

Debo dejar en claro que 1) no voy a cambiar los medicamentos sin su opinión ni voy a imponer mi voluntad, y 2) solo estoy tratando de comprender cómo se siente usted con respecto a estos medicamentos. Debo enfatizar que no me preocupa si estás tomando los medicamentos o no. Me preocupa si te sientes bien o no.

Algunos pacientes dicen: “Me siento bien. Ni siquiera quiero hablar de esto. Simplemente vuelva a surtir mi receta”, lo cual es completamente comprensible porque a menudo se trata de personas que han sido brutalmente maltratadas por la policía o han tenido experiencias horribles en unidades psiquiátricas para

pacientes internados y no quieren terminar allí. Tienen miedo de enojarse con sus familiares y maltratar a su familia. Es posible que tengan cónyuges que les digan que si no toman sus medicamentos, los dejo.

Esta paciente, la última vez que dejó de tomar su medicamento, le había dado un puñetazo a su madre. Entonces, ella estaba aterrorizada y dijo: “No quiero dejar de tomar mis medicamentos”, y estaba siguiendo un régimen de medicamentos difícil de entender, pero eso funcionó para ella; cualquier cambio la pondría ansiosa.

Otros ven la conversación como el comienzo de una relación transparente. Le diré: "Está bien, ¿qué opinas de la pastilla rosa que tomas todas las noches?" y el paciente dice: "Oh, no he tomado eso en seis meses". Desprescribir abre la puerta a construir una mejor relación con el paciente.

Dhar: En el proceso de reducir o suspender la medicación psiquiátrica, ¿cuál es la importancia del "momento adecuado" y del "apoyo psicosocial"?

Gupta : El momento es extremadamente importante. Trabajo en un sitio con muchos aprendices; un número sustancial de pacientes cambian de médico cada año en junio y julio. Entonces, ese no es un buen momento para cambiar de medicamento. Una razón es que la transferencia de información podría no ser completa y el paciente está en el proceso de establecer una relación con un nuevo médico.

Hay muchos factores que hacen que sea un mal momento para el paciente: inestabilidad en la situación de vida, problemas en las relaciones, si recientemente perdió a una mascota querida o a un miembro de la familia y está deprimido por ello, o si perdió a una persona que era importante para él. como un terapeuta, si está físicamente enfermo, etc.

Dicho esto, no creo que haya un momento perfecto para hacerlo. Entonces, si una combinación es peligrosa o está contraindicada, es necesario hablar con el paciente.

En cuanto a las intervenciones psicosociales, existe evidencia bastante clara sobre la TCC basada en Mindfulness y la prevención de la recurrencia de episodios depresivos. Conecte a la persona con un buen terapeuta si va a reducir gradualmente el antidepresivo. El apoyo de pares es fundamental: conectar a la persona con recursos donde la gente habla sobre los síntomas de abstinencia y las estrategias para una reducción gradual segura.

Una de las cosas más importantes al reducir los medicamentos es asegurarle al paciente que los síntomas de abstinencia que está experimentando no significan que esté loco. Por ejemplo, los ataques cerebrales: es difícil expresar esa experiencia con palabras. Tengo pacientes que mueven las manos en el aire, tratando de explicarme lo que sucede en sus cuerpos, pero no son capaces de hacerlo.

Si conectan con alguien con la misma experiencia, entonces dos personas saben de qué está hablando la otra. Eso es un gran alivio: no soy la única persona en el mundo a la que le está sucediendo esto, y es el medicamento el que me hace esto; No hay nada más que esté terriblemente mal conmigo.

Sabemos muy poco sobre el proceso. Existe una gran comunidad de consumidores y una comunidad de reducción gradual, y es importante aprender de ellos para descubrir qué estrategias funcionan.

También intentamos cambios en el estilo de vida y cosas como la TCC para el insomnio, por ejemplo, si estás disminuyendo el consumo de Seroquel. Desafortunadamente, Seroquel se prescribe en muchas ocasiones sólo para dormir. Eso es algo atroz. Entonces, mientras disminuimos gradualmente el Seroquel, ofrecemos al paciente TCC para grupos de insomnio: una intervención simple e inofensiva que puede reemplazar un medicamento bastante problemático.

Dhar: Aquí hay una pregunta difícil: abstinencia versus recaída: ¿cuál es cuando los síntomas de un paciente recurren después de reducir o suspender un medicamento como un antidepresivo o un antipsicótico? Solíamos pensar que la interrupción del tratamiento con antipsicóticos provoca instantáneamente una recaída. Pero cada vez hay más evidencia sobre los efectos de abstinencia de suspender o reducir los antipsicóticos y la súper sensibilidad a la dopamina, que parece una recaída pero no lo es. ¿Cómo sabemos qué es? ¿El paciente está recayendo en alguna condición original, o esta abstinencia se debe a la reducción del medicamento? Cuando la gente piensa en la abstinencia, piensa en la cocaína y no en los medicamentos.

Gupta : Para los antidepresivos, el síndrome de abstinencia es un poco más claro porque aparecen muchos síntomas físicos, como ataques cerebrales, sensación de cansancio, fatiga, además de algunos síntomas emocionales muy destacados, como ataques de llanto o simplemente sentirse muy irritable. o enojarse, incluso tener pensamientos suicidas o querer suicidarse, entonces surgen todas estas cosas. Pero creo que el componente físico es realmente prominente. Está bastante claro que esto se debe a la abstinencia de antidepresivos.

La forma más segura de establecerlo es que a medida que pasa el tiempo, es de esperar que los síntomas de abstinencia disminuyan lentamente y desaparezcan en algún momento. Un pequeño porcentaje de personas tendrá síntomas de abstinencia prolongados. Algunos van a reducir los antidepresivos sin ningún problema. Algunas personas tendrán síntomas durante cuatro a seis semanas.

En lo que respecta a los antipsicóticos, es realmente difícil saberlo. Creo que cuando las personas suspenden abruptamente medicamentos como la clozapina, el síntoma aparece tan rápidamente que es más probable que lo primero que aparezca sea un síndrome de abstinencia. Es posible que a medida que pasa el tiempo el síndrome de abstinencia disminuya y surja algún síndrome subyacente, la enfermedad primaria. Esa es una posibilidad.

Existe la posibilidad de que a medida que el síndrome de abstinencia disminuya, no surja nada de eso. Pero en ese momento, la persona ya ha sido reinstaurada con el antipsicótico porque la abstinencia en sí misma es muy perjudicial.

También hay algunos síntomas físicos de la abstinencia de antipsicóticos: una serie de trastornos del movimiento como

fasciculaciones generalizadas en todo el cuerpo que pueden durar de cuatro a seis semanas, empeoramiento de la discinesia tardía, distonía que aparece de forma aguda a medida que se disminuye el medicamento, rigidez, y los temblores pueden empeorar gravemente.

Muchos antipsicóticos son antieméticos o fármacos muy potentes que previenen los vómitos. Por lo tanto, los pacientes pueden sentir náuseas al suspender el tratamiento. Los pacientes pueden tener diarrea, sudar demasiado o tener secreción nasal.

Se realizan pequeños estudios e informes de casos en clínicas de trastornos gastrointestinales donde los pacientes reciben medicamentos para prevenir los vómitos durante largos períodos de tiempo. Y cuando estos medicamentos se retiran abruptamente, los pacientes pueden tener síntomas psicóticos transitorios. Y estos son pacientes que nunca antes habían tenido síntomas psicóticos.

Dhar: ¿Podrías contarles un poco a nuestros oyentes sobre la supersensibilidad a la dopamina?

Gupta : El bloqueo a largo plazo de los receptores de dopamina, que es lo que hacen los antipsicóticos, hace que los receptores de dopamina aumenten en número. No llega suficiente dopamina, por lo que aumenta el número de receptores. Luego, de repente, se elimina el bloqueo de dopamina (deja de tomar antipsicóticos). Entonces, esa área del cerebro se vuelve supersensible a la dopamina. Y ese es el mecanismo de la psicosis de abstinencia o discinesia tardía por abstinencia.

Dhar: Usted escribe que la desprescripción se alinea con el enfoque de la salud mental orientado a la recuperación. El movimiento de recuperación enfatiza la elección y la preferencia del paciente. Ha escrito sobre algunas cosas muy importantes como el "derecho a fracasar" y la "dignidad del riesgo" y cómo, para algunos pacientes, la recuperación funcional podría ser más importante (¿Puedo conservar mi trabajo y tener una buena relación social) que simplemente elimine síntomas como la audición de la voz. Cuéntanos más.

Gupta : Hay cuatro pilares del enfoque orientado a la recuperación: atención centrada en la persona, honrar la autonomía del paciente, fomentar la esperanza y el empoderamiento. Parte de la atención centrada en la persona también es la toma de decisiones compartida. Dejar de prescribir no es posible sin adherirse realmente a estos pilares. El enfoque es altamente individualizado y está muy centrado en la persona. Es lo que funciona para el paciente.

Es imposible realizarlo sin el visto bueno de los pacientes. Soy respetuoso de que sea el paciente el que toma el medicamento, para que sepa mejor cómo está afectando su vida. Los pacientes son conscientes de que soy la persona que conoce los efectos secundarios de los medicamentos. En un espacio de respeto y comprensión mutuos, alcanzamos un objetivo común que también está alineado con la toma de decisiones compartida.

Es empoderador porque le dice al paciente: “La medicación no es el principio ni el fin de su bienestar. Tienes derecho a decir que no quieres estos medicamentos”. Hay esperanza de una vida libre de medicamentos y sin efectos secundarios.

Cuando hablamos del "derecho a fracasar" y la "dignidad del riesgo", eso resulta desconcertante para los médicos porque estamos entrenados para ser cautelosos. Nos enseñan a minimizar el riesgo. Pensar que haría algo que aumentaría las posibilidades de que este paciente termine en el hospital o pueda empezar a escuchar voces nuevamente... Para algunos médicos, es simplemente impensable. Es importante ampliar la formación de los médicos y hacerles recordar que también es su trabajo darle al paciente una buena calidad de vida y ofrecerle tratamientos que se alineen con sus valores y preferencias. Entonces, si es una decisión informada que vamos a reducir el Haldol en x miligramos, pero existe el riesgo de que las voces aumenten, ¿queremos correr ese riesgo? Es necesario tener esa conversación.

Dhar: ¿Ha sucedido eso? Los pacientes dicen: "Estoy bien escuchando voces siempre que pueda hacer estas cosas X, Y, Z".

Gupta : Un ejemplo típico: jóvenes que escuchan voces cuando van a la universidad y esas voces están muy bien controladas con un antipsicótico. Pero el problema es que el medicamento les da tanto sueño que no pueden permanecer despiertos durante la clase. Entonces se trata de un equilibrio entre si las voces aumentan ligeramente, pero pueden sentarse en clase.

Un paciente quería reducir ligeramente los medicamentos para ver si podía permanecer despierto durante la clase, y funcionó bien. Entonces, consolidamos la dosis y la trasladamos a la noche, lo que realmente ayudó a esta persona.

También he tenido pacientes que decían “No me importa si termino en el hospital una vez al año, no tomaré este medicamento”, lo cual no es una elección descabellada si tienes que tomar algo como Haloperidol o Flufenazina, que puede quitarle la alegría a su vida. Y si está en el hospital pero conoce al personal del hospital y sabe que en dos semanas se sentirá mejor y saldrá, entonces no es una decisión terrible.

Dhar: Por último, cuéntenos sobre su trabajo reciente sobre el "desdiagnóstico". ¿Qué quiere decir cuando dice que desprescribir y "no diagnosticar" son dos caras de la misma moneda?

Gupta : Más recientemente, tenía cierto interés en "no diagnosticar" porque en la clínica donde trabajo hay muchos pacientes que tienen muchos altibajos emocionales y, cuando se estresan mucho, tienen síntomas transitorios que equivalen a psicosis. Invariablemente, a todos estos pacientes se les diagnostica un trastorno esquizoafectivo y se les sobrecarga con antipsicóticos.

Tiene que haber un proceso para eliminar este diagnóstico de su historial médico para que no los etiqueten como esquizoafectivos de inmediato y no los arrojen con todos estos antipsicóticos.

"No diagnosticar" se ha convertido en algo común en geriatría y otras ramas de la medicina, donde las personas sienten que para reducir y suspender los medicamentos de manera efectiva, estos diagnósticos deben eliminarse del historial médico.

Dhar: ¿Qué dice "no diagnosticar" sobre la naturaleza del diagnóstico en primer lugar, especialmente en psiquiatría?

Gupta : Fue un momento de enseñanza muy importante para mí cuando el jefe de mi departamento, que había investigado la esquizofrenia durante 30 años, entró en la sala y dijo: "Sabes, algunas personas escuchan voces, algunas personas tienen síntomas negativos, otras sí". "Parece bastante desorganizado; creo que *podría* existir esquizofrenia".

Todas estas son construcciones. Son herramientas para ayudar a las personas a mejorar sus vidas. Y cuando la herramienta ya no parezca relevante, debemos abandonarla y pasar a otra herramienta, de lo contrario se convierte en una carga.

Tengo un paciente joven de unos 30 años que oye voces casi constantemente y se enfrenta a ello: vive su vida, tiene un trabajo de tiempo completo, le gusta el trabajo que hace y tiene hijos; vive una vida plena según todas las normas convencionales. estándares. Según el libro de texto, le diagnosticarían esquizofrenia y le administrarían antipsicóticos, pero ¿para qué servirá eso?

Para otra persona, ese diagnóstico y tratamiento podrían tener un propósito. Pero esta persona está lidiando con las voces y es feliz viviendo su vida como la vive. Entonces, en su caso, esta herramienta de diagnóstico psiquiátrico y los medicamentos psiquiátricos simplemente no son útiles.

Trastorno de Atención por hiperactividad en adultos (ADHD in adults)

Therapeutics Letter, número 144 septiembre de 2023

<https://www.ti.ubc.ca/2023/09/29/144-adhd-adults/> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2024; 27 (2)*

Resumen y conclusiones

El sobrediagnóstico del TDAH en adultos y la promoción de tratamientos farmacológicos están impulsando una preocupante epidemia de prescripción de fármacos estimulantes y de atomoxetina.

El diagnóstico fiable es complejo y requiere documentar los síntomas de la infancia. Las escalas de valoración del TDAH no pueden reemplazar una evaluación clínica detallada.

La evidencia que emerge de los ensayos controlados aleatorizados sobre la eficacia y seguridad de los fármacos se deriva principalmente de estudios financiados por la industria, con una duración ≤ 12 semanas, que utilizaron escalas de síntomas subjetivos. Sabemos poco sobre los resultados funcionales importantes, como el éxito social y laboral y la salud general.

Las anfetaminas y el metilfenidato no mejoran ni normalizan la capacidad para aprender o aplicar conocimientos en la vida cotidiana.

Muchos adultos experimentan efectos adversos de los medicamentos para el TDAH. Los estimulantes pueden inducir tolerancia farmacológica, dependencia y problemas de abstinencia y abuso.

Si prescribe un tratamiento para el TDAH en adultos, realice un seguimiento de los pacientes en un plazo de 1 a 2 semanas para evaluar inicialmente la seguridad y la mejora de funciones importantes para su éxito en la vida familiar y laboral. Posteriormente, siga realizando evaluaciones periódicas.

La lisdexanfetamina (Vyvanse) es sustancialmente más cara que otros estimulantes, y no tiene ninguna ventaja demostrada.

Farmacia

Servicios farmacéuticos basados en la atención primaria de salud: Herramienta para la evaluación de la calidad de la prestación de los servicios farmacéuticos en países de la Región de las Américas.

OPS 2024.229 p.

<https://iris.paho.org/handle/10665.2/59342>.

Este documento ofrece una herramienta robusta que consta de 79 indicadores, basados en los principios de una atención primaria de salud renovada, y diseñados para ser implementados en los servicios farmacéuticos de la Región. En estas páginas se resume el proceso de desarrollo de estos indicadores, iniciado en el 2019 bajo la dirección y coordinación de la Organización Panamericana de la Salud, con aportes del grupo expertos en el tema, talleres regionales y una prueba piloto en Argentina y Perú en el 2022. Asimismo, se describe el enfoque simplificado de niveles de implementación, que facilita la comprensión de los resultados de los indicadores y la toma de decisiones, y además, se incluyen algunos elementos clave para que los países los tengan en cuenta en el momento de implementar esta herramienta. Cada indicador se presenta en su correspondiente

ficha técnica, que incluye los elementos configurativos, la clasificación según el grado de complejidad y el ámbito de los servicios farmacéuticos. Esto destaca la importancia de redefinir y evaluar la calidad de los servicios farmacéuticos en todos los niveles de atención de salud. Este instrumento será útil para las autoridades sanitarias, al permitir la adaptación según las capacidades y objetivos de cada país. Servirá además como recurso de autoevaluación para los servicios farmacéuticos, al facilitar la formulación de planes de mejora continua. El público destinatario incluye a las autoridades sanitarias, asociaciones y colegios de profesionales farmacéuticos, la academia y todas las personas involucradas en la gestión y seguimiento de la atención de los servicios farmacéuticos.

Cómo comprar medicamentos de venta con receta en línea de forma segura (*How to Safely Buy Prescription Drugs Online*)

Worst Pills, Best Pills. Enero, 2024

Traducido por Salud y Fármacos; publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2024; 27(2)*

Tags: farmacias en línea, recetas, medicamentos seguros y eficaces, precios, genéricos, seguridad, internet, farmacia ilegal, sitios web, National Association of Boards of Pharmacy, inspección envase.

Comprar medicamentos recetados en una farmacia en línea autorizada, puede ser una buena opción, ya que ofrece comodidad y privacidad [1]. También puede ahorrar dinero y facilitar la compra de medicamentos recetados que no están fácilmente disponibles en las farmacias locales, por ejemplo, debido a la escasez de medicamentos [2]. No obstante, comprar medicamentos recetados en línea no siempre es seguro. A continuación, describimos algunos posibles riesgos y las medidas que puede tomar para comprar medicamentos recetados en línea de forma segura.

¿Por qué son peligrosas algunas farmacias en línea?

La venta de medicamentos falsos o falsificados puede ser un negocio muy lucrativo para las redes criminales, pues genera miles de millones de dólares en ventas [3]. De hecho, sólo alrededor del 5% de todas las farmacias en línea siguen las leyes de farmacia de EE UU [4]. Hay tres formas de comprar en este tipo de farmacias que pueden ponerlo en peligro

Los medicamentos comprados en línea pueden no ser seguros ni eficaces. Si compra medicamentos recetados en una farmacia

en línea sin licencia, no puede estar seguro de si los medicamentos que recibe son auténticos o falsos, sobre todo porque muchas versiones falsificadas tienen exactamente el mismo aspecto que las auténticas. Los medicamentos falsos pueden contener cantidades desconocidas del principio activo necesario para tratar su enfermedad [5]. Si el medicamento falso no contiene nada o muy poco de este principio, no funcionará como debería. En otros casos, una cantidad excesiva de un principio activo puede causar efectos adversos peligrosos. Algunos medicamentos falsos también se producen o envasan en condiciones insalubres o están contaminados con sustancias no reveladas que pueden perjudicar su salud o interactuar con otros medicamentos que esté tomando.

Incluso si los medicamentos que compra a través de una farmacia en línea sin licencia son versiones auténticas de los medicamentos que le han recetado, podrían estar caducados o no haber sido almacenados en las condiciones necesarias para que el principio activo siga siendo eficaz [6].

Seguridad en Internet. Comprar medicamentos recetados en sitios web con apariencia falsa y engañosa de farmacia en línea legítima también puede poner en riesgo su información personal y financiera [7]. Por ejemplo, algunos sitios web pueden no proteger su información adecuadamente o incluso vender sus

datos a terceros. El uso de sitios web poco seguros también aumenta el riesgo de que su ordenador se infecte con un virus [8].

Compra ilegal de medicamentos. Algunos sitios web ofrecen ilegalmente fármacos que son sustancias controladas (por su alto potencial de adicción y abuso, como estimulantes, opiáceos o sedantes) sin necesidad de receta [9]. Además, comprar estos fármacos sin receta es ilegal en muchos estados. Y lo que es más importante, las recetas para este tipo de medicamentos suelen requerir una visita en persona y un examen físico y, por lo tanto, no pueden ser expedidas por un médico a través de Internet.

Cómo detectar una farmacia ilegal

Aunque a menudo las farmacias en línea pueden parecer legítimas, hay varias formas de detectar las inseguras [10]. Tenga siempre cuidado si:

- una farmacia en línea anuncia medicamentos que usted sabe que están muy solicitados, son difíciles de encontrar o se ofrecen a precios que parecen "demasiado buenos para ser verdad";
- la farmacia en línea no exige receta para un medicamento de venta con receta, o no tiene un farmacéutico titulado disponible para responder a sus preguntas;
- la dirección física y el número de teléfono facilitados no están en EE UU;
- le cobran medicamentos que no ha recibido o que ni siquiera ha pedido;
- el envase de los medicamentos que ha recibido está dañado o tiene un aspecto distinto del que se espera;
- una farmacia en línea le envía mensajes de correo electrónico o postal no solicitados en los que le ofrecen descuentos muy importantes para los medicamentos de venta con receta.

Cómo pedir medicamentos en línea de forma segura

No compre medicamentos en una farmacia en línea si observa alguna o todas las señales de advertencia mencionadas anteriormente. Si no está seguro, también puede utilizar la herramienta "Comprar de forma Segura" ("*Buy Safely*"; <https://safe.pharmacy/>) de la *National Association of Boards of Pharmacy* para comprobar si el sitio web que piensa utilizar es seguro [11]. Además, confirme siempre que la farmacia está autorizada por la Junta de Farmacia de su estado. Puede encontrar la Junta de Farmacia de su estado aquí: <https://nabp.pharmacy/about/boards-of-pharmacy/>.

La FDA y las autoridades estatales sólo pueden garantizar la calidad de los medicamentos adquiridos en farmacias autorizadas en EE UU [12]. Si pide medicamentos con receta en una farmacia en línea situada fuera de EE UU, tenga en cuenta que, aunque los medicamentos que reciba puedan ser auténticos, los componentes pueden diferir de los aprobados en EE UU [13].

Al igual que con todas las compras en línea, asegúrese de que sólo introduce su información personal o financiera (como su nombre y los datos de su tarjeta de crédito) si está seguro de que

el sitio web es de confianza y tratará sus datos de forma segura y cifrada [14]. Una forma de comprobar el cifrado es asegurarse de que la dirección web empieza por "https" en lugar de sólo por "http".

Qué hacer

<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/email/oc/buyonline/english.cfm>.

No utilice ningún medicamento de venta con receta si el envase está dañado o tiene un aspecto diferente al de algún envase que haya comprado previamente. Asegúrese también de que el medicamento no ha caducado y de que el envase proporciona información adecuada sobre cómo utilizar el producto de forma segura. Si sospecha que ha comprado un medicamento falsificado, asegúrese de deshacerse de él de forma segura. Informe a la FDA de los sitios web que sospeche que venden medicamentos falsificados utilizando este formulario:

<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/email/oc/buyonline/english.cfm>.

Si no está seguro sobre alguno de sus medicamentos recetados, hable con su farmacéutico o médico.

Sin embargo, si se elige con cuidado una farmacia segura, la compra de medicamentos recetados en línea puede ser una buena alternativa a las farmacias habituales, sobre todo para ahorrar dinero. Por ejemplo, la organización de consumidores sin ánimo de lucro *Consumer Reports* comparó recientemente los precios ofrecidos en varias farmacias en línea autorizadas, nuevas y establecidas, como *Amazon*, *Costco*, *HealthWarehouse*, *Honeybee Health* y *ScriptCo Pharmacy*, y descubrió que los medicamentos genéricos y el suministro de medicamentos para varios meses estaban disponibles a precios muy bajos a través de estas farmacias [15]. Sin embargo, dado que las farmacias autorizadas en línea suelen cobrar cuotas de afiliación y gastos de envío o no aceptan seguros, siempre vale la pena comparar los precios en las distintas farmacias autorizadas en línea y en las habituales.

Referencias

1. Food and Drug Administration. How to buy medicines safely from an online pharmacy. November 16, 2022. <https://www.fda.gov/consumers/consumer-updates/how-buy-medicines-safely-online-pharmacy>. Accessed October 30, 2023.
2. The persistent problem of drug shortages in the United States. *Worst Pills, Best Pills News*. September 2023. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/1552>. Accessed October 30, 2023.
3. National Association of Boards of Pharmacy. Statement on prescription drug importation proposals. February 2019. <https://nabp.pharmacy/wp-content/uploads/2019/03/NABP-Drug-Importation-Statement-2019.pdf>. Accessed October 30, 2023.
4. Hertig JB, James SM, Hummel CJ, et al. Evaluation of pharmacists' awareness of illegal online pharmacies and perceived impact on safe access to medicines. *Med Access Point Care*. 2021;5(April 18):23992026211005642.
5. Food and Drug Administration. How to buy medicines safely from an online pharmacy. November 16, 2022. <https://www.fda.gov/consumers/consumer-updates/how-buy-medicines-safely-online-pharmacy>. Accessed October 30, 2023.
6. *Ibid*.
7. *Ibid*.
8. Food and Drug Administration. BeSafeRx: Frequently asked questions (FAQs). September 21, 2020. <https://www.fda.gov/drugs/besaferrx-your-source-online>.

- [pharmacy-information/besaferx-frequently-asked-questions-faqs](https://www.fda.gov/oc/press-releases/2023/10/30-pharmacy-information/besaferx-frequently-asked-questions-faqs). Accessed October 30, 2023.
9. Drug Enforcement Administration. Consumer alert. Report suspected unlawful sales of pharmaceutical drugs on the internet. https://www.deadiversion.usdoj.gov/scams/consumer_alert.htm. Accessed October 30, 2023.
 10. Food and Drug Administration. How to buy medicines safely from an online pharmacy. November 16, 2022. <https://www.fda.gov/consumers/consumer-updates/how-buy-medicines-safely-online-pharmacy>. Accessed October 30, 2023.
 11. Food and Drug Administration. BeSafeRx: Resources for consumers. November 22, 2022. <https://www.fda.gov/drugs/besaferx-your-source-online-pharmacy-information/besaferx-resources-consumers>. Accessed October 30, 2023.
 12. Food and Drug Administration. FDA and DEA warn online pharmacies illegally selling adderall to consumers. April 12, 2022. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-and-dea-warn-online-pharmacies-illegally-selling-adderall-consumers>. Accessed October 30, 2023.
 13. Food and Drug Administration. BeSafeRx: Frequently asked questions (FAQs). September 21, 2020. <https://www.fda.gov/drugs/besaferx-your-source-online-pharmacy-information/besaferx-frequently-asked-questions-faqs>. Accessed October 30, 2023.
 14. Food and Drug Administration. Quick tips for buying medicines over the internet. February 25, 2020. <https://www.fda.gov/drugs/buying-using-medicine-safely/quick-tips-buying-medicines-over-internet>. Accessed October 30, 2023.
 15. Consumer Reports. Online pharmacies can help you save big on prescription drugs. April 5, 2022. <https://www.consumerreports.org/online-pharmacies/online-pharmacies-can-help-you-save-big-on-prescription-drugs/>. Accessed November 1, 2023.

Argentina. Desregulación económica y venta de medicamentos fuera de las farmacias

Sonia Uema.

CIME-FCQ-UNC. Argentina, 15 de marzo de 2024.

<http://cime.fcq.unc.edu.ar/desregulacion-economica-y-venta-de-medicamentos-fuera-de-las-farmacias/>

Hablar de este tema instala la sensación de déjà vu, la historia se repite o reiterando errores del pasado. Y otra vez, por medio de un decreto de necesidad y urgencia o DNU.

La Ley de Farmacia nacional es la Ley 17.565, publicada en el Boletín Oficial de la República Argentina (BORA) del 12/12/1967, fue reglamentada por el Decreto 7.123/1968 del Poder Ejecutivo Nacional (PEN) entrando en vigencia con su publicación el 27/11/1968. A partir de entonces, se han sucedido numerosas normativas modificatorias y complementarias.

Cabe aclarar que el ámbito de la salud se rige por las leyes y normas provinciales, siendo las normativas nacionales un antecedente o precedente legal de referencia. Toda norma nacional, para estar vigente, requiere de la adhesión de las jurisdicciones provinciales y de la Capital Federal o Ciudad Autónoma de Buenos Aires (CABA).

DNU 2.284/1991 PEN (Decreto de desregulación económica)

Una de las modificaciones de la Ley 17.565 fue por el DNU 2.284/1991 PEN, denominado de desregulación económica. A continuación, se transcriben los artículos 13 al 15:

Art. 13. — Cualquier persona física o jurídica de cualquier naturaleza podrá ser propietaria de farmacias, sin ningún tipo de restricción de localización.

Art. 14. — Autorízase la venta de especialidades medicinales catalogadas como de expendio libre por autoridad sanitaria, en aquellos establecimientos comerciales no comprendidos en la Ley N° 17.565.

Art. 15. — Autorízase la venta de especialidades medicinales en aquellos establecimientos comerciales que habiliten espacios especialmente acondicionados para funcionar como farmacias en las condiciones que determine la autoridad de aplicación de la Ley N° 17.565.

Algunas jurisdicciones adhirieron al decreto o modificaron sus normativas provinciales, mientras que otras no lo hicieron, ratificando la comercialización exclusiva de todo tipo de

medicamentos en las farmacias. También hubieron posiciones intermedias o tibias, en las que no se modificaron las normativas, pero no se realizaron controles para su cumplimiento. En estos casos, un argumento esgrimido fue la firma de pactos fiscales y la negociación de fondos provenientes de la Coparticipación Federal.

El 18 de diciembre de 2009 se publicó en el BORA la Ley 26.567, modificando la Ley 17.565 en su artículo 1°, sustituyendo su texto por el siguiente:

Artículo 1°: La preparación de recetas, la dispensa de drogas, medicamentos, incluidos los denominados de venta libre y de especialidades farmacéuticas, cualquiera sea su condición de expendio, sólo podrán ser efectuadas en todo el territorio de la Nación, en farmacias habilitadas.

Los medicamentos denominados de venta libre deberán ser dispensados personalmente en mostrador por farmacéuticos o personas autorizadas para el expendio. La autoridad sanitaria competente podrá disponer la incorporación de otro tipo de productos al presente régimen.

Su venta y despacho fuera de estos establecimientos se considera ejercicio ilegal de la farmacia y, sin perjuicio de las sanciones establecidas por la ley, los que la efectúen podrán ser denunciados por infracción al Código Penal.

Además, la Ley 26.567 específicamente deroga los artículos 14 y 15 del decreto 2.284/1991 PEN (DNU) e incorpora el siguiente texto al art. 2° de la Ley 17.565:

Los programas nacionales, provinciales, municipales o comunales destinados a la provisión de medicamentos o productos mencionados en el artículo 1° de la presente ley, deben contar con la supervisión de farmacéuticos conforme lo regule la autoridad jurisdiccional competente.

En este sentido, podría considerarse que la Ley 26.567 restablece a los farmacéuticos como profesionales responsables de la gestión y dispensación de medicamentos; a las farmacias como establecimientos sanitarios; y a todos los medicamentos – incluidos los de venta libre– como bienes sociales vinculados al derecho a la salud, en lugar de bienes de consumo regidos por las reglas del mercado.

Sin embargo, esta tardanza de 18 años para restituir roles y funciones profesionales en torno al medicamento, solo favoreció que se desdibujaran ante la opinión pública. Tampoco se evaluó de un modo transparente el comportamiento del mercado en relación a los precios de los medicamentos que, ante la desregulación y la falta de control, aumentaron sistemáticamente dificultando más el acceso de la población a sus tratamientos, al contrario de lo previsto.

DNU 70/2023 PEN (Bases para la reconstrucción de la economía argentina)

El 21 de diciembre de 2023, 14 años después de entrar en vigencia la Ley 26.567, se publicó el DNU 70/2023 PEN con más de 300 artículos que afectan numerosas normativas y diversos temas, entre los que se incluye salud y, en particular, los medicamentos y las farmacias.

Este decreto entró en vigencia el 29/12/2023 aunque recién el 21/02/2024 (con los plazos vencidos) comenzó a tratarse en la Comisión Bicameral Permanente del Congreso de la Nación, acaba de ser rechazado por el Senado (14/03/2024), pero aún no ha sido tratado por la Cámara de Diputados. Para que el DNU 70/2023 PEN pierda validez permanentemente, ambas cámaras deberían rechazarlo. Mientras tanto, continúa vigente. Con la aprobación de una de las cámaras, quedaría firme.

En el Título XI sobre Salud, Capítulo IX (art. 313 al 325 incluidos), modifica la Ley 17.565 sobre el régimen legal del ejercicio de la actividad farmacéutica y de la habilitación de las farmacias, droguerías y herboristerías. Puntualmente sobre la venta al público de medicamentos, establece la exclusividad de las farmacias en la dispensación de drogas y medicamentos de expendio bajo receta, liberando los medicamentos de venta libre.

El 22 de enero de 2024, se publicó el Decreto 63/2024 PEN, Reglamentario del DNU 70/2023 PEN en lo referido a la prescripción de medicamentos y su comercialización. En esta reglamentación se especifican los requisitos a cumplir por los establecimientos no habilitados como farmacias y se limita la comercialización de medicamentos de venta libre a antiácidos y analgésicos en estos establecimientos.

Será necesario que la autoridad sanitaria nacional, la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), establezca un listado oficial de los medicamentos de venta libre permitidos en los establecimientos no habilitados como farmacias.

Las normativas provinciales, por ahora, mantienen la exclusividad de la dispensación de todos los medicamentos en las farmacias, debido al estado actual “incierto” del DNU 70/2023 PEN: vigente pero sin ratificación ni rechazo. Las jurisdicciones provinciales y CABA aún no han adherido al DNU ni modificado sus normas. Los controles del cumplimiento de las normativas vigentes corresponden a las autoridades de aplicación jurisdiccionales.

Nota de Salud y Fármacos: La COFA y FEFARA solicitaron que la medida se declarara inconstitucional, al tiempo que solicitaron la nulidad de los artículos 313 a 325 del mencionado DNU.

Sin embargo, el juez Carrillo señaló que tanto la Confederación Farmacéutica Argentina (COFA) como la Federación Farmacéutica (FEFARA) carecían de “aptitud procesal” para promover la acción, pues no demostraron suficiente afectación directa o substancial como para justificar la intervención judicial. Según se desprende del fallo, ni la COFA ni la FEFARA han demostrado tener la habilitación para actuar judicialmente en defensa de los intereses económicos de los profesionales farmacéuticos a nivel nacional, ni existe un caso debidamente configurado que permita el cuestionamiento constitucional del DNU impugnado, en ausencia de un perjuicio para los actores.

Brasil. Anvisa aprueba las etiquetas reducidas

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2024; 27 (1)

Tags: promover el acceso a genéricos, modificar la etiqueta de los medicamentos de referencia, protección por patentes, eliminación de indicaciones patentadas de las etiquetas de medicamentos

Un artículo publicado en Lexology [1] afirma que la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria de Brasil (ANVISA) ha decidido permitir que los medicamentos de marca y los genéricos lleven etiquetas diferentes. Ahora las etiquetas de los productos genéricos no incluirán las indicaciones protegidas por patente que aparecen en las etiquetas de los productos de marca, es lo que se conoce como etiquetas reducidas (*Skinny label*). Esta nueva normativa se hará efectiva el 6 de febrero de 2024.

Aunque la Ley Federal 6.830/1976 no permite la eliminación de los usos patentados de las etiquetas, el 6 de diciembre de 2023 el

Consejo Colegiado (DICOL) de la ANVISA aprobó una modificación al artículo 14 de la RDC N° 47/2009, que prohibía que las etiquetas de los medicamentos genéricos y similares fueran diferentes a la etiqueta estándar correspondiente. Esto porque la agencia considera que tiene poder para regular la información que se debe incluir en la etiqueta para ampliar el acceso a los medicamentos, y por lo tanto no habría ninguna violación de la regulación.

El presidente de ANVISA señaló que la eliminación de la indicación terapéutica protegida por patente de la etiqueta, acompañada de la razón por la que se suprimió la indicación, aporta transparencia a los médicos y pacientes. Deja claro que la eliminación no tiene ninguna relación con la intercambiabilidad

del producto, y que la comercialización del producto en cuestión no infringe los derechos de patente de terceros.

ANVISA no supervisa las violaciones de patentes o compras de medicamentos para usos distintos de las indicaciones terapéuticas enumeradas en la etiqueta.

En las nuevas etiquetas es obligatorio incluir la frase "Se ha suprimido la información referente a las indicaciones patentadas del medicamento" en negrita en la sección "1. PARA QUÉ ESTÁ INDICADO ESTE MEDICAMENTO" en la etiqueta para

el paciente y "1. INDICACIONES" en la etiqueta para el profesional".

La industria cree que esta nueva normativa puede dar lugar a la violación de patentes, y podría haber un aumento de los litigios en Brasil.

Fuente Original.

1. Kasznar Leonardos. Anvisa approves skinny labeling practice in Brazil. Lexology 12 de diciembre de 2023
<https://www.lexology.com/library/detail.aspx?g=db63e74f-409e-411b-8130-b5e00a103621>

Colombia. Esta es la nueva apuesta de la industria farmacéutica en Colombia

Diario del Sur, abril 24, 2024

<https://www.diariodelsur.com.co/esta-es-la-nueva-apuesta-de-la-industria-farmaceutica-en-colombia/>

Colombia busca nuevas medidas para evitar los errores de medicación que causan daños diarios a los pacientes. ¡Aquí todos los detalles!

Colombia abril 2024: Los errores de medicación causan a diario un gran número de daños en los pacientes de todo el planeta. Por lo que este fenómeno, pueden ir desde una afección leve hasta una condición de discapacidad, e incluso la muerte. De acuerdo con, la Organización Mundial de la Salud, el objetivo global es disminuir las afecciones evitables relacionadas con medicamentos mal suministrados.

Por otra parte, los errores de medicación en toda la cadena de uso de medicamentos generan costos anuales de 42.000 millones de dólares en el mundo. De acuerdo con la OMS, . Para enfrentar este fenómeno algunos laboratorios están apostando por el diseño de etiquetas HCD (*human-centred design* o centradas en el ser humano)

Este sistema ayuda al personal de la salud a identificar correctamente los medicamentos, lo que contribuye especialmente a brindar atención especial en condiciones críticas como el cansancio por largas jornadas de trabajo, la vertiginosa velocidad de las salas de urgencias o los ámbitos de las unidades de cuidados intensivos (UCIs).

Según el estudio Estimación del impacto del diseño de las etiquetas en la reducción del riesgo de errores de medicación. la aplicación de HEART en la administración de medicamentos, que usó como base de análisis, la experiencia del laboratorio Colombiano Vitalis, concluyó que "incluir un diseño de etiquetado basado en factores humanos, podría ayudar a aumentar la fiabilidad humana al administrar medicamentos en condiciones críticas".

Con base en el ejercicio de seleccionar a un grupo de enfermeras colombianas y enfrentarlas a escenarios mentalmente simulados sobre situaciones presentes en la vida real, se pudo establecer que:

"las condiciones productoras de errores como la escasez de tiempo disponible para la detección y corrección de equivocaciones, la ausencia de comprobación independiente de los resultados y las distracciones, podrían aumentar la probabilidad de error humano en la administración de medicamentos".

¿Qué se logró con esto en Colombia?

Pero el ejercicio fue más allá al proporcionar a estas profesionales de la salud medicamentos que ya incluían estándares internacionales de marcación, etiquetado y empaque caracterizado. Por lo que, el uso de letras mayúsculas resaltadas, cambios de tipografía, identificación por colores y mejoras en la legibilidad de los caracteres, ejercicio que logró proporcionar evidencia cuantitativa acerca del impacto positivo del uso de este tipo de etiquetas en la administración de medicamentos.

En este escenario la probabilidad de error humano evaluada se redujo hasta en un 56 % y el porcentaje de reducción a la falta de confiabilidad en el proceso de administración se redujo en al menos un 40 %, según se documenta en el artículo científico en mención.

"En Colombia, los datos disponibles sobre errores de medicación son limitados y en consecuencia, el impacto de las acciones necesarias para reducirlos se tornan difíciles de cuantificar. Este estudio no solamente demuestra el gran impacto que genera la correcta identificación de los medicamentos en los resultados para los pacientes y la protección a los profesionales sanitarios, sino que además, es un modelo excepcional en la investigación relacionada con estos aspectos, siendo hasta donde tenemos conocimiento, el primer y único ejercicio de este tipo, realizado en América Latina" (Doctora Adriana Aristizábal, Directora Médica de laboratorio Vitalis).

Es en ese marco que la labor de farmacéuticas como Laboratorios Vitalis gana relevancia en el ámbito de la reducción de errores en la administración de medicamentos, en especial si se tiene en cuenta que esta es una empresa con presencia en 20 países y que, tan solo en Colombia, comercializa cerca de 200 millones de unidades de sus productos al año.

Una de las cadenas de droguerías más grandes de México anuncia su llegada a Colombia

Redacción Salud

El Espectador, 15 de marzo de 2024<https://www.elspectador.com/salud/una-de-las-cadenas-de-droguerias-mas-grandes-de-mexico-anuncia-su-llegada-a-colombia/>

Es una de las cadenas de droguerías más reconocidas en México: se estima controla el 40% del mercado allí.

Víctor González, presidente de Farmacias Similares y la marca del “Doctor Simi”, una de las más reconocidas en México y que se estima controla el 40% del mercado de ese país, se reunió en las últimas horas con el presidente Gustavo Petro en la Casa de Nariño y anunció que la marca llegará a Colombia.

“Venimos con la intención de traer proyectos sociales y ecológicos como por ejemplo, la Colonia Simi y diferentes proyectos de reforestación con Simi Planeta, además les quiero dar la gran noticia, que el Dr. Simi llega a Colombia, estamos sumamente emocionados **de no solamente traer nuestra gran marca, sino también venir a ayudar al pueblo colombiano** para buscar un mayor bienestar en este país”, dijo González, en un video publicado por Andrés Hernández, cónsul General de la República de Colombia en México.

González se reunió con el presidente Petro en las últimas horas. De ese encuentro no se conocieron detalles, pero el presidente sí publicó en su cuenta en X (antes Twitter): “Aquí estoy con el doctor Simi. Su empresa está postulada al premio nobel de paz. Han podido reducir en muchas partes del mundo el precio de los

medicamentos”, escribió el presidente. Farmacias Similares pertenece al **Grupo Por un País Mejor** (que congrega a diferentes empresas e instituciones privadas y de carácter social). Fue constituida en 1997 y ya en 2022 tenía presencia con más de 1.000 sucursales en todo México. Hoy tiene más de 6.000 puntos.

Los genéricos son la base de las Farmacias Similares. Los medicamentos genéricos son productos farmacéuticos que contienen los mismos ingredientes activos que los medicamentos de marca, pero que son fabricados y comercializados bajo sus nombres químicos, sin estar asociados a una marca específica. Son versiones idénticas en términos de eficacia, seguridad y calidad de los medicamentos de marca, pero son más económicos. Esto es interesante porque los genéricos son un objetivo de la política farmacéutica del Gobierno.

Sin embargo, escribe Johnattan García Ruiz, investigador de salud pública de la Universidad de Harvard, Farmacias Similares produce genéricos porque “Grupo Por Un País Mejor” también es dueña de un laboratorio farmacéutico, de farmacias y de varias IPS. “La propia integración vertical”, detalla García, una práctica que también existe en Colombia y que ha sido criticada en varias ocasiones por el presidente.

EE UU. La mafia de las aseguradoras (los gestores de prestaciones farmacéuticas) viene por las farmacias comunitarias*(The PBM-insurer mafia comes for community pharmacies)*

Matthew Cunningham-Cook,

HEALTH CARE un-covered, 20 de marzo de 2024Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2024; 27 (2)*

Tags: PBM, gestor de prestación farmacéutica, gestión de beneficios de farmacia, CVS, Cigna, UnitedHealth, cierre de farmacias tradicionales, cierre de farmacias independientes, cadenas de farmacias, monopolio del mercado farmacéutico

Los gestores de las prestaciones farmacéuticas de las empresas UnitedHealth, CVS y Cigna están utilizando su cuota del mercado e influencia en Washington para expulsar del mercado a una de las palancas clave para la gestión de los precios de la atención médica: las farmacias independientes.

Los gestores de prestaciones farmacéuticas (PBM o *pharmacy benefit managers*) son los sombríos intermediarios que deciden qué medicamentos puedes comprar, dónde puedes comprarlos y a qué precio —sin revelar lo que cobran a tu empresa de seguros, a tu médico o a tu farmacéutico—. Y, como ha informado la iniciativa “*HEALTH CARE un-covered*” (“SERVICIOS DE SALUD al descubierto”), los principales gestores de prestaciones farmacéuticas son ahora propiedad de las grandes empresas de seguros.

Los gestores de prestaciones farmacéuticas son un componente poco conocido del permanente y creciente caos que permea el sistema de salud de EE UU, pero su presencia en nuestras vidas es cada vez mayor. Sus prácticas comerciales han generado barreras administrativas y financieras para el acceso a los medicamentos de venta con receta que los pacientes necesitan, a

pesar de que los propietarios de las grandes aseguradoras que tienen empresas gestoras de prestaciones farmacéuticas obtienen ganancias récord.

Una nueva norma de la administración Biden puede frenar algunas de las peores prácticas de los gestores de prestaciones farmacéuticas. Pero en respuesta —y para proteger sus márgenes de ganancias— la industria de gestores de prestaciones farmacéuticas/seguros, encabezada por Optum de UnitedHealth, Express Scripts de Cigna, y Caremark de CVS, han lanzado un ataque frontal contra las farmacias independientes, al reducir las tasas de reembolso. Muchas de las farmacias comunitarias se están viendo obligadas a cerrar. Cuando estén fuera del juego, los gestores de prestaciones farmacéuticas podrán dirigir a los pacientes a sus propias farmacias más fácilmente, incluyendo a las compras por correo y, al menos en el caso de Cigna, a las grandes empresas que son propiedad de inversionistas (como Walgreens), con las que han llegado a acuerdos.

El año pasado, el fiscal general republicano de Ohio, Dave Yost, dijo [1] que “los gestores de prestaciones farmacéuticas son gánsters modernos” y que “fueron diseñados para proteger y negociar en nombre de los empresarios y los consumidores, después de que las grandes empresas farmacéuticas fueran criticadas por poner precios excesivos a los medicamentos, pero en su lugar han destruido completamente la transparencia, y

conspirando en las sombras para controlar los precios de los medicamentos en todos los sectores del mercado".

Al tomar acciones que expulsan a las farmacias independientes del mercado, las grandes aseguradoras pueden hacer que los precios de los medicamentos sean aún menos transparentes, lo que se traduce en mayores costes para los estadounidenses y en la monopolización del mercado farmacéutico, de la misma manera que ya han monopolizado las prestaciones farmacéuticas.

Tan solo en el último año, más de 300 farmacias independientes han cerrado. (La última farmacia independiente en mi ciudad de Brattleboro, Vermont, cerró en enero de 2023 [2], culpando al "caos y los caprichos del mundo farmacéutico"). Mientras tanto, los gestores de prestaciones farmacéuticas contribuyen cada vez más a los ingresos y ganancias de UnitedHealth, Cigna y CVS, que en conjunto controlan el 80% del mercado de gestores de prestaciones farmacéuticas. El gasto farmacéutico total que controla OptumRx, de UnitedHealth, por ejemplo, creció casi un 30% en un solo año, hasta US\$159.000 millones, según informó recientemente la empresa [3]. Evernorth, de Cigna, experimentó un crecimiento del 9% [4]. CVS no informa sobre sus ingresos a través de Caremark por separado, pero CVS disfrutó de un crecimiento global del 73% en ingresos operativos en 2023 [5]. Entre las tres, gastaron US\$12.000 millones en recomprar sus acciones en 2023.

Denise Conway es propietaria de una farmacia independiente en Ohio. Destaca una de las principales ventajas de las farmacias independientes: el trato humano que tienen con los pacientes, en contraposición a una empresa sin rostro. "Las farmacias independientes tienen la capacidad de contestar al teléfono", dice Conway. "Nuestro teléfono suena sin parar porque atendemos físicamente. Tenemos a alguien con quien hablar cara a cara y de persona a persona. Las farmacias independientes tienen cuentas de cobro; la gente no tiene que pagar de inmediato si no tiene el efectivo a la mano".

En las farmacias de venta por correo y de cadena, señaló Conway, "la gente tiene que esperar horas, días y semanas para que le surtan los medicamentos. Si esperas días o semanas, estás en una situación de vida o muerte. Si nosotros no podemos surtir una receta rápidamente, estamos en contacto por teléfono con ese paciente para preguntarle si debemos transferirlo a otro lugar, sabiendo que estamos tratando con la vida de una persona", afirmó.

El meollo de la crisis a la que se enfrentan las farmacias independientes es un problema conocido como tarifas de remuneración directa e indirecta, que los gestores de prestaciones farmacéuticas cobran a las farmacias. Las tarifas de remuneración directa e indirecta están vinculadas al complejo sistema de reembolsos que hace tan difícil determinar el coste real de un medicamento de venta con receta, y hasta este año las han cobrado los gestores de prestaciones farmacéuticas después de la venta, y los cobros se hacen en función de métricas de rendimiento de las farmacias que son muy subjetivas y que determinan los gestores de prestaciones farmacéuticas sin que nadie los controle. Este año, se ordenó que las tarifas de remuneración directa e indirecta se cobraran en el punto de venta, generando cierta previsibilidad, pero no se prohibieron por completo, lo que significa que las tasas de reembolso para las

farmacias siguen fluctuando desenfadadamente, de ahí el cataclismo financiero al que se enfrentan las farmacias independientes.

Entre 2010 y 2020, las tarifas de remuneración directa e indirecta aumentaron un 107.000% [6]. De 2020 a 2021, aumentaron otro 33% hasta que, en total, las tarifas de remuneración directa e indirecta alcanzaron los US\$12.600 millones. Ese año, solo los ingresos operativos de UnitedHealth fueron de US\$23.000 millones [7]. En conjunto, las tres empresas matrices de los gestores de prestaciones farmacéuticas tuvieron un ingreso operativo de más de US\$40.000 millones. No se necesario que haya tarifas de remuneración directa e indirecta para que los gestores de prestaciones farmacéuticas sigan existiendo, pero contribuyen sustancialmente a sus ganancias.

En los últimos meses, una farmacia independiente, Osterhaus Pharmacy, de Iowa, demandó a los principales gestores de prestaciones farmacéuticas por las tarifas de remuneración directa e indirecta. En su demanda contra UnitedHealth, declaró: "Esta consolidación vertical le ha venido muy bien a OptumRx. Ahora controla no solo los precios de los medicamentos, la selección de los medicamentos cubiertos por los Planes de la Parte D de Medicare, y la selección de los proveedores de servicios de farmacia en cada red de la Parte D; OptumRx también controla el acceso de casi una cuarta parte de los beneficiarios de Medicare que están inscritos en planes afiliados a gestores de prestaciones farmacéuticas".

Matthew Seiler, consejero general de la Asociación Nacional de Farmacéuticos Comunitarios (*National Community Pharmacists Association*) [8], explicó a la iniciativa "HEALTH CARE uncovered" que "las tarifas de remuneración directa e indirecta crearon esta enorme caja negra. Nadie sabía realmente qué ocurría con ese dinero, salvo los gestores de prestaciones farmacéuticas y su empresa matriz. ¿Quién se beneficia de ello? Está claro que ninguno de nosotros, los que estamos asegurados no hemos experimentado una reducción en el precio de los seguros. Y no es que los precios de los medicamentos hayan bajado gracias al comportamiento de los gestores de prestaciones farmacéuticas: la insulina está por las nubes, por ejemplo. Los gestores de prestaciones farmacéuticas están obteniendo mucho dinero".

Con la nueva norma, las tarifas de remuneración directa e indirecta se han trasladado al punto de venta —la administración Biden se negó a prohibirlas por completo— y ahora hay más transparencia en cuanto al precio. ¿Cuál es el resultado? "Los gestores de prestaciones farmacéuticas están reduciendo considerablemente las tasas de reembolso", dijo Seiler. "Lo que ahora están intentando es expulsar del mercado a las farmacias independientes, dirigiendo a los pacientes a sus propias farmacias para así volver a tener la caja negra".

La caída de los porcentajes de reembolso y las consiguientes dificultades financieras de las farmacias independientes que quedan en el mercado ponen de relieve por qué es tan importante que el Congreso ponga freno a los gestores de prestaciones farmacéuticas antes de que las farmacias independientes dejen de ser una opción para los pacientes. En julio de 2023 [9], el Comité de Finanzas del Senado aprobó una ley que prohibiría la fijación de precios diferenciales para los gestores de prestaciones

farmacéuticas en el programa Medicaid. Bajo la fijación de precios diferenciales, los gestores de prestaciones farmacéuticas proporcionan reembolsos más bajos a las farmacias que lo que se cobra a Medicaid. (Esta fue una práctica cuyo costo para el programa Medicaid de Ohio fue de más de US\$220 millones en 2017, según una auditoría de 2018 [10]). La legislación también incluyó disposiciones que someten a los gestores de prestaciones farmacéuticas a una transparencia adicional en los precios de los medicamentos.

Pero recientemente, en lugar de incluir esta legislación en el compendio de proyectos de ley de financiación federal de aprobación obligatoria, se abandonó en la última ronda después de que los gestores de prestaciones farmacéuticas invirtieran US\$50 millones en cabildeo, como informó The Lever [11]. Los farmacéuticos afirmaron que la falta de acción provocaría más cierres [12].

El presidente del Comité de Finanzas del Senado, Ron Wyden (demócrata de Oregón), y el miembro de mayor rango, Mike Crapo (republicano de Idaho), trataron de incluir la legislación en un nuevo proyecto de ley de financiación que debe ser aprobado esta semana para evitar un cierre parcial del gobierno el próximo fin de semana. El pasado jueves celebraron una rueda de prensa para pedir la aprobación inmediata de sus reformas.

"La reforma de los gestores de prestaciones farmacéuticas llegó ayer", dijo Wyden [13]. "Ya es hora de tomar medidas enérgicas contra las prácticas turbias de estos intermediarios farmacéuticos que aumentan los precios de los medicamentos para los consumidores y amenazan a las farmacias de Oregón y de todo el país. Trabajaré sin descanso para que se logre lo antes posible".

Sin embargo, los esfuerzos bipartidistas en la Cámara y el Senado para incluir disposiciones de reforma para los gestores de prestaciones farmacéuticas en el proyecto de ley de financiación fracasaron cuando los líderes del Congreso no pudieron ponerse de acuerdo sobre el alcance de las reformas. El próximo impulso se producirá a finales de este año, probablemente durante la sesión del Congreso que se efectuará después de las elecciones del 5 de noviembre.

Chapman, farmacéutico independiente, dijo que las acciones de los gestores de prestaciones farmacéuticas demuestran que se requiere una reforma. "Tenemos que recuperar la transparencia y el juego limpio, y deshacernos de estos incentivos ávidos de dinero que realmente están poniendo nuestro sistema de salud en riesgo".

Referencias

1. Yost Sues Express Scripts, Prime Therapeutics and 5 Others, Blaming Exorbitant Drug Prices on Their Collusion 3/27/2023

2. Mays, C. Hotel Pharmacy to close, Walgreens to acquire. Brattleboro Reformer. January 9, 2023. https://www.reformer.com/business/hotel-pharmacy-to-close-walgreens-to-acquire/article_eefe695c-902c-11ed-86dd-bba08189afef.html?utm_source=substack&utm_medium=email
3. United States Securities and Exchange Commission. Form 10-K. UnitedHealth Group. (n.d.). https://www.unitedhealthgroup.com/content/dam/UHG/PDF/investors/2023/UNH-Q4-2023-Form-10-K.pdf?utm_source=substack&utm_medium=email
4. The Cigna Group - Financials - SEC filings - SEC filings details. (n.d.). https://investors.thecignagroup.com/financials/sec-filings/sec-filings-details/default.aspx?FilingId=17325629&utm_source=substack&utm_medium=email
5. CVS Health Operating Income 2010-2023. CVS. MacroTrends. (n.d.). https://www.macrotrends.net/stocks/charts/ CVS/cvs-health/operating-income?utm_source=substack&utm_medium=email#:~:text=CVS%20Health%20annual%20operating%20income,a%204.32%25%20decline%20from%202020.
6. Meara, K. How pharmacies can prepare for the 2024 DIR fee changes. Drug Topics. October 2, 2023. https://www.drugtopics.com/view/how-pharmacies-can-prepare-for-the-2024-dir-fee-changes?utm_source=substack&utm_medium=email
7. UnitedHealth Group Operating Income 2010-2023 | UNH. MacroTrends. (n.d.). https://www.macrotrends.net/stocks/charts/UNH/unitedhealth-group/operating-income?utm_source=substack&utm_medium=email
8. Home. NCPA - National Community Pharmacists Association. (n.d.). https://ncpa.org/?utm_source=substack&utm_medium=email
9. Senate Finance Committee votes to impose drug pricing standards on PBMs. Fierce Healthcare. July 27, 2023. https://www.fiercehealthcare.com/payers/senate-committee-votes-impose-drug-pricing-standards-pbms?utm_source=substack&utm_medium=email
10. Ohio Auditor releases stunning Medicaid PBM audit report. (n.d.). https://www.ohiopharmacists.org/aws/OPA/pt/sd/news_article/184063/PARENT/layout_interior_details/false?utm_source=substack&utm_medium=email
11. Santoro, H. Pharma's secret middlemen are poisoning health care. The Lever. March 19, 2024. https://www.levernews.com/pharmas-secret-middlemen-are-poisoning-health-care/?utm_source=substack&utm_medium=email
12. NCPA Statement on PBM Reform: Congressional Inaction Will be Final Nail for Some Community Pharmacies. NCPA Statement on PBM Reform: Congressional Inaction Will Be Final Nail for Some Community Pharmacies. March 4, 2024. https://ncpa.org/newsroom/news-releases/2024/03/04/ncpa-statement-pbm-reform-congressional-inaction-will-be-final?utm_source=substack&utm_medium=email
13. Malloy, C. With Idaho's Crapo and Oregon's Wyden working on PBM policy, partisan rancor takes a brief vacation. Idaho Capital Sun. March 19, 2024. https://idahocapitalsun.com/2024/03/19/with-idahos-crapo-and-oregons-wyden-working-on-pbm-policy-partisan-rancor-takes-a-brief-vacation/?utm_source=substack&utm_medium=email

EE UU. La empresa CVS y el regulador de farmacias de Ohio llegan a un acuerdo por falta de personal de US\$1,5 millones, el mayor de la historia de Ohio

(CVS, Ohio regulator settle claims of critical understaffing \$1.5 million settlement largest in Ohio history)

Marty Schladen

Ohio Capital Journal, 29 de febrero de 2024

<https://ohiocapitaljournal.com/2024/02/29/cvs-ohio-regulator-settle-claims-of-critical-understaffing/>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2024; 27 (2)*

La Junta de Farmacia de Ohio (el regulador de las farmacias) y los dueños de la cadena de farmacias CVS anunciaron que habían resuelto las quejas por falta de personal crítico en 22 tiendas de Ohio propiedad de CVS, el mayor minorista de farmacia de la nación.

El acuerdo ascendió a US\$1,5 millones en multas y honorarios e impuso otras sanciones al gigante corporativo. Un portavoz de la junta de farmacia dijo que era la mayor sanción impuesta por la agencia reguladora.

Entre los problemas detectados por los inspectores de la junta de farmacias entre 2020 y finales del año pasado se encontraban retrasos de hasta un mes en el surtido de recetas; recetas surtidas incorrectamente que, al menos en un caso, provocaron daños al paciente; falta de controles y desaparición de opioides y otros medicamentos peligrosos; y medicamentos adulterados o caducados que se quedaban en las estanterías de las farmacias mes tras mes.

Farmacéuticos y técnicos que trabajan o han trabajado para CVS declararon al *Capital Journal* que, mientras ellos se agotaban, a veces la dirección regional y de distrito de CVS ignoraba sus solicitudes de ayuda, aun cuando ésta estaba disponible. Añadieron que la dirección se apresuraba a imponerles lucrativas tareas complementarias, incluso cuando el personal de farmacia se retrasaba en su principal responsabilidad: surtir las recetas.

Entre las sanciones acordadas, CVS pagará una multa de US\$1,25 millones y otros US\$250.000 para cubrir el aumento de la vigilancia, a fin de garantizar que sus tiendas cumplan otras condiciones del acuerdo. Además, las licencias de las tiendas n° 1756 de Reynoldsburg, 2528 de Dayton, 3321 de Wooster, 3455 de Coshocton, 6153 de Columbus, 6183 de Springfield, 8248 de Massillon y 10246 de Toledo estarán bajo vigilancia durante tres años.

Las sanciones se producen después de que a principios de este mes la junta impusiera una multa por US\$250.000 y un periodo de prueba de tres años al establecimiento CVS n° 2063 de Canton.

"Al llegar a este acuerdo, la Junta busca cambios inmediatos y sistémicos para proteger a los pacientes y abordar la crítica falta de personal", dijo el director ejecutivo de la Junta de Farmacia, Steven W. Schierholt, en un comunicado anunciando el acuerdo. "Creemos que este acuerdo es un reconocimiento por parte de CVS de que se justifican cambios considerables para garantizar la práctica segura de la prestación farmacéutica en sus tiendas minoristas".

En un comunicado, un portavoz de CVS trató de nuevo de restar importancia a los hallazgos de la Junta de Farmacia en sus tiendas.

"Estamos encantados de haber llegado a un acuerdo con la Junta de Farmacia de Ohio con respecto a las acusaciones que desde hace años involucran a algunas de nuestras farmacias de Ohio", dijo Amy Thibault en un correo electrónico. "Tenemos interés en trabajar con la Junta en estos asuntos, incluyendo en la mejora de nuestros sistemas de identificación positiva, y en continuar proporcionando atención farmacéutica segura y de gran calidad a nuestros pacientes."

Calificó las denuncias de "antiguas", pero algunas eran bastante más recientes. Por ejemplo, el acuerdo resuelve violaciones encontradas el 23 de septiembre de 2023 en la tienda CVS 10246 en Toledo - hace sólo cinco meses.

Thibault dijo que CVS está tomando medidas para asegurarse de que hay suficientes personas trabajando en sus farmacias para mantener a los pacientes sanos y seguros.

"Nos hemos comprometido a garantizar que haya niveles adecuados de personal y recursos en nuestras farmacias y estamos haciendo inversiones específicas, incluyendo permitir a los equipos que programen apoyo adicional según sea necesario, mejorar la contratación de farmacéuticos y técnicos, y fortalecer la formación de técnicos de farmacia", dijo. "También estamos asignando aproximadamente US\$1.000 millones a aumentos de salario para los farmacéuticos entre 2021 y 2024, y este año también estamos otorgando aproximadamente US\$70 millones en bonos para reconocer y agradecer a nuestros farmacéuticos, técnicos de farmacia y otros colegas que trabajan en primera línea".

Hasta la pandemia, CVS había estado comprando agresivamente a sus competidores mientras los críticos lo acusaban de utilizar indebidamente a su gestor de beneficios farmacéuticos -CVS Caremark- para perjudicar a la competencia a través de reembolsos insuficientes. Independientemente de que ese fuera el caso, CVS solía comprar las tiendas, cerrarlas y trasladar sus recetas a la farmacia CVS más cercana.

En 2021, cuando se instaló la pandemia, CVS anunció el cierre de 900 de sus propias tiendas en todo el país, alegando la debilidad de las ventas al por menor frente a la competencia en línea.

También en esos casos, las recetas se trasladaron a las tiendas CVS. Pero los empleados de farmacia se quejaron de que la corporación no añadió suficiente personal para hacer frente al aumento de la carga de trabajo.

Mientras la Junta de Farmacias de Ohio se ha movilizado contra la falta de personal en las tiendas de CVS en Buckeye, clientes y empleados de CVS de todo el país se quejaron de condiciones similares en sus tiendas.

En medio de todas las quejas en Ohio, la Junta de Farmacia ha propuesto nuevas normas bastante revolucionarias que, entre

otras cosas, facultarían al farmacéutico responsable a reforzar la dotación de personal sin temor a represalias.

EE UU. **Disponibilidad y coste de medicamentos genéricos caros y de prescripción frecuente: Un análisis transversal de las farmacias de venta directa al consumidor.** (*Availability and Cost of Expensive and Common Generic Prescription Drugs: A Cross-sectional Analysis of Direct-to-Consumer Pharmacies*).x *Economia*

Lalani, H., Tessema, F.A., Kesselheim, A. et al.

J Gen Intern Med (2024). <https://doi.org/10.1007/s11606-024-08623-y>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2024; 27 (2)

Tags: farmacias que venden directamente al consumidor, diferencias en precios de genéricos entre farmacias

Resumen

Antecedentes. A menudo, las farmacias directas al consumidor (DTC) venden medicamentos genéricos de venta con receta a precios más bajos que las farmacias minoristas tradicionales; sin embargo, no todos los medicamentos están disponibles y los precios varían.

Objetivo. Determinar la disponibilidad y el coste de los fármacos genéricos en las farmacias de venta directa al consumidor.

Diseño. Estudio transversal.

Contexto. Cinco farmacias DTC nacionales en abril y mayo de 2023.

Participantes. Cada presentación de los 100 medicamentos genéricos de mayor coste por paciente (caros) y los 50 medicamentos genéricos con el mayor número de pacientes (frecuencia) que se vendieron a beneficiarios la Parte D de Medicare en 2020.

Medidas principales. Disponibilidad de estos medicamentos y el precio más bajo para una dosis y suministro estandarizados (por ejemplo, 30 pastillas), en las farmacias DTC en comparación con los precios de farmacia minorista GoodRx.

Resultados principales. De las 118 formas farmacéuticas genéricas caras, 94 (80%) estaban disponibles en una o más farmacias de venta directa al consumidor; de las 52 formas farmacéuticas genéricas de uso frecuente, 51 (98%) estaban disponibles ($p < 0,001$). De los 88 genéricos caros disponibles en cantidades y concentraciones comparables en todas las farmacias, 42 (47%) tenían el coste más bajo en Amazon, 23 (26%) en Mark Cuban Cost Plus Drug Company, 13 (14%), en Health Warehouse y 12 (13%) en Costco; para 51 formulaciones genéricas de uso frecuente, 16 (31%) tenían el precio más bajo en Costco, 14 (27%) en Amazon, 10 (20%) en Walmart, 6 (12%) en Health Warehouse y 5 (10%) en Mark Cuban Cost Plus Drug Company. Para los 77 genéricos caros para los que se obtuvieron los precios en farmacias minoristas en GoodRx, la mediana de ahorro en farmacias DTC fue de US\$231 (IC 95%, 129 \$-792 \$) o 76% (IQR, 53-91%); para 51 genéricos de uso frecuente, el ahorro fue de US\$19 (IC 95%, US\$10 -US\$34) o 75% (IQR, 67-83%).

Conclusiones. Muchos de los medicamentos genéricos más caros no están disponibles en las farmacias de venta directa al consumidor. Por otra parte, los genéricos menos caros y de uso frecuente están ampliamente disponibles, pero los precios de los medicamentos varían según la farmacia y los ahorros son modestos, por lo que los pacientes deben buscar el coste más bajo.

Nuevas formas de compensar a las farmacias comunitarias

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2024; 27 (2)

Tags: costos de dispensación de medicamentos, recompensar a las farmacias independientes, servicios farmacéuticos que no se pagan, compensar a los farmacéuticos comunitarios, CVS CostVantage, pagar por servicios farmacéuticos

El artículo de *Fierce Healthcare* que resumimos a continuación [1] afirma que las farmacias comunitarias pueden tener un impacto muy positivo en las vidas de sus pacientes, proporcionando un acceso cómodo a servicios de farmacia clínica asequibles y de calidad, y cerrando brechas en la atención en salud.

Sin embargo, la disminución de los reembolsos y aumento de los costes de los medicamentos no es sostenible ni para las cadenas ni para las farmacias independientes.

Durante años, se ha remunerado a las farmacias minoristas a través de descuentos sobre los precios de referencia del sector

(precio medio al por mayor), sin que estos descuentos guardaran correlación con los costes reales de adquisición de medicamentos.

Las farmacias firmaban contratos con los gestores de beneficios farmacéuticos (PBM) y las empresas aseguradoras. Los contratos se hacían en base a una cesta de compra que incluía toda la cartera de medicamentos recetados, incluyendo los productos de marca y los genéricos. Los pagos a las farmacias no incluyen toda la gama de servicios que los farmacéuticos deben prestar, por ejemplo el apoyo a la adherencia del paciente o la educación sobre el uso seguro de los medicamentos.

Los autores del artículo dicen haber desarrollado otro mecanismo para compensar a las farmacias CVS, y para ello utilizan una fórmula que incluye el coste del medicamento, un margen claramente establecido, y una tasa por la gestión y dispensación

del producto. Esta estrategia nueva se denomina CVS CostVantage y se implementará en 2025.

Esta transformación, el dejar de usar una estrategia basada en la cesta de compra a una basada en el tipo de adquisición sienta las bases para que los pagadores tengan acceso a precios más predecibles.

En las farmacias Walgreens se harán ensayos clínicos con medicamentos contra la obesidad

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2024; 27 (2)

Tags: ensayos clínicos en las farmacias, reclutamiento de pacientes para ensayos clínicos, reclutar participantes en ensayos clínicos en farmacias

Fierce Healthcare informa que la farmacia Walgreens ha firmado un acuerdo con Boehringer Ingelheim para reclutar a participantes en ensayos clínicos sobre tratamientos contra la obesidad [1]. Se anticipa que podrán reclutar principalmente a sujetos de raza negra e hispana que tengan diabetes tipo 2, sobrepeso u obesidad.

Walgreens puso en marcha su unidad de ensayos clínicos en junio de 2022, ha firmado más de 35 contratos de ensayos clínicos con fabricantes de medicamentos como Freenome (estudian pruebas sanguíneas para la detección precoz del cáncer) y Prothena (estudios relacionados con Alzheimer). También se ha asociado con la Fundación de Investigación Cardiovascular para apoyar la investigación de las cardiopatías valvulares entre las personas mayores.

El objetivo es optimizar el reclutamiento y hacer que los ensayos clínicos sean más accesibles, inclusivos y equitativos, dijeron las empresas.

Fuente Original.

Prem Shah. Industry Voices—A new reimbursement model is needed to ensure the future of community pharmacy. *FierceHealthcare*, Mar 8, 2024 <https://www.fiercehealthcare.com/payers/industry-voices-new-reimbursement-model-needed-ensure-future-community-pharmacy>

Boehringer Ingelheim está iniciando los estudios de fase III de survodutida, el agonista dual del receptor de glucagón/péptido similar al glucagón 1 (GLP-1) de la empresa, desarrollado conjuntamente con Zealand Pharma.

Boehringer también se ha asociado con EmVenio Research en la iniciativa de utilizar unidades móviles de investigación para ampliar el alcance y llevar los ensayos clínicos directamente a las comunidades.

Walgreens sigue ampliando su negocio después de que su rival CVS Health anunciara hace un año que iba a cerrar su división de ensayos clínicos, apenas dos años después de su lanzamiento.

Walgreens gestiona unas 9.000 farmacias distribuidas en los 50 estados, el Distrito de Columbia, Puerto Rico y las Islas Vírgenes de EE UU, casi la mitad de las cuales se encuentran en zonas socialmente vulnerables

Fuente Original

1. Heather Landi. Walgreens inks deal with Boehringer Ingelheim to advance clinical trials for obesity treatment. *Fierce Health Care*, 2 de mayo de 2024 <https://www.fiercehealthcare.com/ai-and-machine-learning/walgreens-inks-deal-boehringer-ingelheim-advance-obesity-clinical-trials>

EE UU. Doble control de la medicación: Errores de medicación en pacientes psiquiátricos hospitalizados, identificadas en el momento del ingreso mediante portales web de Medicaid y las facturas electrónicas de productos farmacéuticos.

(*Med rec double check: Inpatient psychiatry medication errors identified on admission using Medicaid Web portals and electronic pharmaceutical claims data*)

Su Su E. Oo, Ian R. McGrane;

Mental Health Clinician 1 April 2024; 14 (2): 97–101. doi: <https://doi.org/10.9740/mhc.2024.04.097>

<https://meridian.allenpress.com/mhc/article/14/2/97/499680> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2024; 27 (2)

Tags: evitar errores de medicación en psiquiatría, conciliación de la medicación

Resumen

Introducción. El papel de los farmacéuticos durante la conciliación de la medicación (CM) está bien establecido. Una serie de informes lo describen en el contexto de las hospitalizaciones psiquiátricas. Sin embargo, los errores de medicación (EM) durante las transiciones asistenciales son frecuentes, y las hospitalizaciones psiquiátricas no son la excepción. La farmacia de nuestra institución utiliza procesos de CM, durante los cuales se entrevista a los pacientes y se revisan fuentes objetivas, como los datos de las facturas farmacéuticas electrónicas (EPCD) que figuran en los portales web de

Medicaid. Cuando se admite un paciente nuevo, el farmacéutico del área de hospitalizaciones psiquiátricas del área de hospitalización revisa las fuentes EPCD comparándolas con las CM completadas previamente por la farmacia, y si se encuentran discrepancias, se vuelve a entrevistar al paciente para identificar y corregir los EM.

Métodos. Llevamos a cabo un proyecto prospectivo de mejora de la calidad durante 28 días con el objetivo de evaluar la cantidad y la clasificación de los EM al ingreso en una unidad hospitalaria de psiquiatría con 22 camas.

Resultados. De 52 pacientes incluidos, para los que se revisó un total acumulado de 426 medicaciones, se identificaron un total de

29 EM en 16 pacientes. Ocho pacientes presentaban discrepancias en sus listas de medicación domiciliaria en comparación con la EPCD, y 7 de ellos tenían al menos 1 EM debido a una CM inexacta.

Discusión. De todas los EM identificados, la mayor parte se encontraron después de utilizar el método de "doble comprobación" del EPCD. Los EM más frecuentes en todos los

pacientes fueron la omisión de medicación domiciliaria (34%), la frecuencia errónea (28%) y la solicitud de medicación que el paciente no está tomando (10%). Todos los pacientes ingresados que recibían tratamiento con antipsicóticos inyectables de acción prolongada presentaron errores en la última dosis recibida. Ningún error provocó daños al paciente, y el 97% de las veces fueron identificados y corregidos por el farmacéutico psiquiátrico.

México. Médicos de farmacias: Entre consultas económicas, filas de pacientes y precariedad laboral

Felipe Morales Fredes

El Economista, 9 de marzo de 2024

<https://www.economista.com.mx/capitalhumano/Medicos-de-farmacias-Entre-consultas-economicas-filas-de-pacientes-y-precariadad-laboral-20240308-0113.html>

El Senado de la República discutirá un dictamen de reforma a la Ley General de Salud para obligar a las farmacias a garantizar los derechos laborales de los médicos que atienden en los consultorios con los que cuentan.

Se han convertido en parte clave de la vida cotidiana en el país y en una vía accesible a los servicios de salud: los médicos que atienden en las farmacias. Sin embargo, pese a su relevancia, en su gran mayoría se encuentran en una [situación de precariedad laboral](#) y sin un salario fijo.

Según cálculos del Senado de la República, son casi 40,000 los profesionales de salud que laboran en la red conformada por [19,000 consultorios adyacentes a las farmacias](#) (CAF) en el país, pero en muchos casos viven de las bajas cuotas que se cobran por las consultas y de propinas de los pacientes; además, una gran parte de ellos debe poner de su bolsillo el costo de los materiales que utilizan.

Los CAM surgieron en México a finales de la década de los 90. El primero de ellos fue abierto en 1997 en un establecimiento de la cadena de Farmacias Similares. Una década después, en 2008, ya existían cerca de 3,000 consultorios médicos de este tipo. En la actualidad, esta cifra es cercana a 19,000 establecimientos y en conjunto realizan 10 millones de consultas al mes.

De acuerdo con un estudio realizado por el Instituto Nacional de Salud Pública (INSP), y citado por la Comisión de Salud de la Cámara Alta, la red de CAF en el país atiende a 46.6% de la población inscrita a algún sistema público de seguridad social y a 85.5% de quienes no están afiliados a estos esquemas.

Ante este contexto, al interior del Senado se impulsa una reforma a la Ley General de Salud (LGS) que reconoce a los CAF dentro de la legislación y obliga a las farmacias a responder por los derechos laborales de los médicos que prestan sus servicios en ellas. El [dictamen ya fue aprobado en comisiones](#) y está a la espera de ser agendado en el pleno cameral para su discusión.

Con esta reforma, las farmacias estarían obligadas a apearse a las nuevas reglas de subcontratación de la Ley Federal del Trabajo (LFT), establecidas en 2021 para regular la prestación de servicios de terceros, por lo que estarían obligadas al final del día a contratar al personal médico que atiende en los CAF y respetar sus derechos laborales.

“Es necesario regular el modo de contratación de las y los médicos debido a que si bien, la principal actividad de las farmacias es la venta de medicamentos y fármacos, los consultorios forman parte del servicio de venta al requerir de una receta médica expedida por un profesional de la salud. Bajo dicha premisa, el personal médico debiera ser contratado conforme a lo establecido en Ley Federal del Trabajo”, explicó la senadora Margarita Valdez (Morena), autora del proyecto de reforma y presidenta de la Comisión de Salud de la Cámara Alta.

A decir de la legisladora Patricia Mercado (MC), secretaria de la Comisión de Trabajo del Senado, así como se ha puesto interés en avanzar en reformas para ampliar los días de vacaciones y el aguinaldo, o reducir la jornada, también es necesario hacer los ajustes para reconocer los derechos laborales de los médicos que atienden en las farmacias.

Cambios que contempla la reforma a la LGS

El dictamen que será sometido a votación en el pleno del Senado de la República contempla la adición de un artículo 38 Bis y una reforma al artículo 420 de la Ley General de Salud y considera los siguientes cambios:

- Reconocimiento legal. Inscribe dentro del marco legal que los CAM son los establecimientos “donde se brindan consultas medidas ambulatorias a bajo costo vinculadas a una farmacia.
- Materiales básicos. Obliga a las farmacias a proveer los materiales e insumos básicos para que el personal médico pueda atender a los pacientes
- Compra de medicamentos. Define que no se podrá condicionar la atención médica la compra de medicamentos o insumos en las farmacias que cuenten con consultorios.
- Derechos laborales. Establece que el personal médico contratado en los CAM deberá regirse por lo establecido en la Ley Federal del Trabajo, en especial por lo referente al modelo de subcontratación de servicios.
- Sanciones económicas. Especifica que las farmacias que no cumplan con estas nuevas obligaciones podrán ser acreedoras de multas que van desde 108,000 a 651,000 pesos.

- Reglamento especial. Le da 180 días de plazo a la Secretaría de Salud para reglas adicionales para la operación de los consultorios en las farmacias.

La senadora Margarita Valdez detalló que con estos cambios no sólo habrá mayores reglas para la operación de los CAF sino que también se mitiga “el riesgo laboral en que se encuentran las y

los médicos que ejercen en los consultorios adyacentes a farmacias, haciendo visibles las condiciones en las que laboran y, en muchos casos, siendo ellos quienes deben proveer los insumos mínimos necesarios para realizar su actividad”.

México. Aseguran casi 11 mil medicamentos que farmacias vendían hasta 10 veces más caros

El Diario, 11 de marzo de 2024

<https://eldiariomx.com/2024/03/11/aseguran-casi-11-mil-medicamentos-que-farmacias-vendian-hasta-10-veces-mas-caros/>

En Los Cabos, Baja California Sur, la Secretaría de Marina (Semar) y la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (Cofepris) verificaron 102 farmacias por medio del operativo Arcos.

Como resultado, se aplicaron sanciones a 37 establecimientos farmacéuticos. De estos, 16 fueron suspendidos en su totalidad, y 15 recibieron suspensiones parciales, con incautación de medicamentos.

Asimismo, en cinco establecimientos se realizó el aseguramiento de medicamentos con un total de 10.619 piezas de medicamentos controlados y no controlados, con un valor comercial de un millón 578.750.78 pesos.

“Estos fármacos se comercializaban de manera irregular, con precios que ascendían hasta diez veces su valor real.

“Las irregularidades detectadas incluyen el manejo de medicamentos controlados sin licencia sanitaria; la falta de facturas de compra que respalden la tenencia legítima de los insumos; la venta de medicamentos fraccionados sin garantizar condiciones adecuadas de almacenamiento, y el manejo inadecuado de antibióticos”.

También se identificó el comercio desmesurado de medicamento extranjero sin la autorización sanitaria que avalara su ingreso legal al país.

Adicionalmente, se evidenció el incumplimiento de la normatividad vigente en la prescripción de fármacos controlados, y se hallaron etiquetas que aparentemente se usaban para falsificar medicamentos.

Además, se constató que los precios de los medicamentos controlados variaban desde los seiscientos pesos a los cuatro mil pesos por pieza.

México. La razón por la que CDMX suspendió 138 farmacias e incautó medicamentos

Omar Tinoco Morales

Infobae, 11 de marzo de 2024

<https://www.infobae.com/mexico/2024/03/12/la-razon-por-la-que-cdmx-suspendio-138-farmacias-e-incauto-medicamentos-e-insumos/>

En lo que va de esta administración, el gobierno de la Ciudad de México suspendió 138 farmacias y llevó a cabo 150 aseguramientos con un total de 701 kilogramos, 2 mil 584 litros y 2 mil 029 piezas de medicinas e insumos, esto con el fin de evitar riesgos para la salud.

La Secretaría de Salud de la Ciudad de México (SEDESA), a través de la Agencia de Protección Sanitaria (AGEPSA), ha llevado a cabo 2 mil 791 verificaciones sanitarias a farmacias en las 16 alcaldías, donde 138 locales fueron suspendidos.

Los principales motivos de suspensión y aseguramiento de productos en las farmacias fueron: medicamentos e insumos sin registro sanitario, número de lote o con fecha de caducidad vencida; comercialización de medicamentos que son muestras médicas o de origen desconocido en farmacias privadas.

Las autoridades sanitarias se encontraron también con la venta de insumos importados no autorizados para su venta en México; falta de Licencia Sanitaria o de Aviso de funcionamiento; y establecimientos dependientes de cualquier otro local o casa habitación.

De acuerdo con las autoridades capitalinas, esta agencia está llevando a cabo una serie de inspecciones y actividades de promoción de la salud en farmacias y boticas distribuidas en todo el territorio de la capital mexicana.

Además de la incautación de productos y suspensión de servicios, se procura brindar asesorías y capacitaciones a los dueños de dichos establecimientos para corregir las malas prácticas.

Durante las inspecciones se han detectado diversos problemas, como el manejo inadecuado de medicamentos, diagnósticos inapropiados y dispensación de fármacos por personal no autorizado, así como la venta de productos falsificados o contaminados.

Estas prácticas indebidas pueden resultar en la ausencia de un efecto terapéutico deseado, intoxicaciones o incluso daños graves para la salud de los consumidores. Por ello, el público se debe asegurar de realizar sus compras de medicamentos en establecimientos legítimos y bajo condiciones adecuadas.

Para proteger la salud de la población, se han emitido una serie de recomendaciones al adquirir medicamentos. Entre ellas, verificar que el medicamento esté visible al público, comprobar la existencia de permisos sanitarios válidos e inspeccionar la limpieza y orden del lugar.

También es importante adquirir medicinas solo en establecimientos reconocidos, evitar productos caducados o en mal estado, y entender que los farmacéuticos no están facultados para diagnosticar o prescribir tratamientos.

El caso de los antibióticos y medicamentos controlados es de especial atención, pues estos solamente deben venderse con una receta médica válida.

Estas medidas buscan garantizar el acceso a productos farmacéuticos seguros y eficaces, y reducir los riesgos asociados con el consumo de medicamentos no autorizados o inapropiados.

Operativos en farmacias a nivel nacional

El pasado 23 de febrero, el presidente Andrés Manuel López Obrador reconoció que el gobierno federal, a través de la

Secretaría de Marina y otras instancias se han llevado a cabo operativos en farmacias en todo el país.

“Es que hay un operativo para combatir la distribución de precursores químicos, porque eso es lo que predomina”, señaló el mandatario federal durante su conferencia mañanera.

A pregunta de un reportero, el presidente justificó así la clausura de establecimientos en Cancún, Quintana Roo, y Ensenada, Baja California, por la presunta venta de medicamento controlado.

En meses recientes se alertó sobre la venta en territorio mexicano de medicamento con el fentanilo como uno de sus ingredientes activos, por lo que Cofepris ya tomó cartas en el asunto.

“Ya los plantíos de marihuana, inclusive la cocaína ya ha pasado a segundo plano, ahora son los químicos, los precursores químicos, y son los más adictivos y los que más dañan, y por eso estamos haciendo la modificación a la ley para castigar con más severidad lo del fentanilo y lo de químicos”, expuso el presidente de la República.

Perú. Ministro de Salud, César Vásquez, anuncia nuevo decreto sobre medicamentos genéricos y otras medidas

Camila Calderón

Infobae, 12 de marzo de 2024 \

<https://www.infobae.com/peru/2024/03/12/medicamentos-genericos-ministro-cesar-vasquez-responde-a-criticas-y-anuncia-nuevo-decreto/>

En exclusiva a Infobae Perú, el titular del Minsa se refirió a los cuestionamientos por no extender el decreto que ordenaba contar con stock a farmacias. Rechazó ser parte de un lobby contra los medicamentos genéricos y adelantó que se hará desde el Ejecutivo

Desde el último 25 de febrero, la [norma que ordenaba a boticas y farmacias del país a vender medicamentos genéricos esenciales de bajo costo dejó de tener validez](#) al no ser prorrogada por el Ministerio de Salud (Minsa). La decisión desató distintos cuestionamientos, pero sobre todo acusaciones contra el [titular de la cartera, César Vásquez](#), quien, en diálogo con Infobae Perú, anunció medidas.

El [integrante del gabinete ministerial de Dina Boluarte](#) explicó que los establecimientos no cumplían a totalidad con el decreto y que, al ser imperativo, afecta, no a las grandes cadenas, sino a las boticas pequeñas: “Todos debían derivar parte de su presupuesto a cubrir con el porcentaje de medicamentos genéricos aun cuando la demanda no era equivalente. Es decir, si lo trasladamos a una bodega, los pequeños emprendedores debían comprar productos que podían no venderse a la magnitud de la que fueron adquiridos”.

“Nosotros no estamos en contra de la venta de medicamentos genéricos, lo que queremos es actualizar la lista y otros detalles como porcentajes, sanciones, y demás, a fin de beneficiar a todos los involucrados. Desde los clientes, que en este caso serían las personas que requieren de estos medicamentos, hasta los dueños de los establecimientos pequeños”, sostuvo.

En ese sentido, rechazó ser parte de algún lobby y velar por intereses detrás. Recordó que, durante su paso por el Congreso de la República, presentó un proyecto de ley para garantizar un mínimo del 30% de la reserva diaria de medicamentos genéricos, con el fin de “asegurar el acceso universal a los productos farmacéuticos genéricos, dispositivos médicos y productos sanitarios, para que la población tenga precios asequibles y calidad garantizada por la Autoridad Nacional de Salud en las farmacias o boticas del territorio nacional”.

Para ello, planteó la modificación de los artículos 49, 60 y 66 de la Ley 26842, Ley General de Salud. En caso de un incumplimiento, propuso sanciones que van desde la amonestación escrita hasta la imposición de una multa hasta de quinientas (500) UIT, o de la suspensión de la autorización de funcionamiento por un plazo máximo de seis (6) meses, o de la revocación de la autorización de funcionamiento. “Todo ello, de acuerdo al tamaño del establecimiento y a las necesidades reales de la población”, insistió.

“Aunque la iniciativa legal no recibió el apoyo necesario, es una pequeña prueba de que siempre se trabajó por el bien de la población. Ahora, no es que no se haya ampliado el decreto supremo y el gobierno se quede con los brazos cruzados”, expresó.

En ese sentido, adelantó a Infobae Perú que desde el Ejecutivo se elaborará un nuevo decreto supremo de urgencia orientado al abastecimiento de medicamentos genéricos y la presentación de un proyecto de ley en la misma línea.

“Vamos a presentar un nuevo decreto de urgencia para que funcione mientras se aprueba el proyecto de ley en el que se establece un mínimo del 30% de stock diario, sin afectar el bolsillo de las personas ni de las farmacias o boticas ubicadas en zonas alejadas, originadas como parte de pequeños emprendimientos”, detalló.

Durante su intervención ante la Comisión de Defensa del Consumidor en el Congreso, el titular del Minsa confirmó lo que adelantó a Infobae Perú y detalló que el proyecto de ley también zanjará el tema sobre la venta de alimentos en los establecimientos farmacéuticos.

“En el proyecto claramente se va a prohibir el expendio de alimentos o cualquier producto ajeno que se debe vender en una farmacia. Además, se incluirá el porcentaje de medicamentos genéricos a fin de que las cadenas no le saquen la vuelta a la ley

como venía pasando, porque el decreto que había, y era motivo de muchos cuestionamientos, no aplicaba un monto mínimo. Entonces, con una pastilla de genéricos prácticamente cumplían con la ley y aunque reconocemos la buena intención, estamos para generar mejoras en la administración pública”, expresó.

¿Cuáles eran los medicamentos genéricos obligatorios?

Amlodipino, Amoxicilina, Amoxicilina+ácido clavulánico, Atorvastatina, Azitromicina, Beclometasona, dipropionato, Captopril, Carbamazepina, Cefalexina, Clonazepam, Clorfenamina, Clotrimazol, Enalapril, Fenitoína sódica, Fluconazol, Fluoxetina (como clorhidrato), Glibenclamida, Ibuprofeno, Loratadina, Losartán potásico, Metformina clorhidrato, Naproxeno (como base o sal sódica), Omeprazol, Paracetamol, Prednisona, Ranitidina, Salbutamol, Sertralina, Tamsulosina clorhidrato

Perú. Farmacias en Perú podrán ofrecer consultas médicas y vender víveres empaquetados

Carlos Espinoza

Infobae, 28 de febrero de 2024

<https://www.infobae.com/peru/2024/02/28/farmacias-en-peru-podran-ofrecer-consultas-medicas-y-vender-viveres-empaquetados/>

La resolución de Indecopi también enfatiza la necesidad de una regulación que respalde tanto la competitividad en el mercado como la protección al consumidor

La Comisión de Eliminación de Barreras Burocráticas del Instituto Nacional de Defensa de la Competencia y de la Protección de la Propiedad Intelectual (Indecopi) considera barreras burocráticas las regulaciones para las farmacias en Perú, que impiden la venta de víveres y la oferta de consultas médicas dentro de sus instalaciones. La Resolución 0102-2024/SEL-INDECOPI responde a la denuncia presentada contra previas restricciones basadas en el Informe 129-2014 del Ministerio de Salud (Minsa), que prohibían estas prácticas bajo el argumento de seguridad y salud pública.

Indecopi argumentó la carencia de fundamentos sólidos que justifiquen dichas prohibiciones. Específicamente, criticó la falta de evidencia que sugiera un riesgo de contaminación en la venta de alimentos dentro de farmacias y cuestionó la base detrás de la restricción de ofrecer consultas médicas. Este organismo subrayó la importancia de adaptar las regulaciones a prácticas comerciales globales, permitiendo a las farmacias diversificar sus servicios y productos en beneficio de los consumidores. La resolución también enfatiza la necesidad de una regulación que respalde tanto la competitividad en el mercado como la protección al consumidor.

Pierino Stucchi, abogado de las farmacias afectadas, señaló al diario Gestión el cambio positivo que esta medida representa para el sector, al comparar las prácticas comerciales locales con las tendencias internacionales. Por otro lado, Jesús Espinoza, exdirector de Libre Competencia de Indecopi, explicó al mismo medio que otorgar a las farmacias la capacidad de ofrecer consultas médicas se alinea con las necesidades de la población que busca atención primaria rápida y accesible, siempre que se cumplan criterios de calidad y seguridad supervisados por entidades competentes.

Aunque inicialmente la medida es aplicable solo a los denunciantes (MIFARMA S.A.C. y BOTICAS IP S.A.C.), se espera que otras farmacias sigan el precedente para expandir sus servicios.

Farmacias cerradas por incumplir las normas sanitarias

En septiembre de 2023, un total de 52 farmacias y boticas fueron cerradas temporalmente en la región Cajamarca por incumplir las normas sanitarias al no contar con químico farmacéutico, autorización de funcionamiento, brindar servicios complementarios no autorizados, comercializar productos vencidos y de procedencia desconocida.

Hasta esa fecha, la Dirección de Medicamentos, Insumos y Drogas (Diremid), de la Dirección Regional de Salud Cajamarca (Diresa), había intervenido 212 establecimientos, de los cuales el 25% fueron sancionados con el cierre temporal por incumplir las medidas sanitarias.

Medicamentos a bajo precio en FarmaMinsa

El Ministerio de Salud (Minsa) cumplió con su compromiso de optimizar el acceso a medicamentos esenciales y con ello también ha logrado un ahorro sustancial de hasta un 76 % para las familias peruanas con FarmaMinsa, la red de boticas municipales.

La directora general de la Dirección de Redes Integradas de Salud (Diris) Lima Centro, dra. Delia Dávila, aseguró, en diciembre de 2023, que el Ministerio de Salud optimizó, el acceso a medicamentos esenciales y logró un ahorro de hasta un 76 % para las familias que compran en FarmaMinsa, la red de boticas municipales.

Dávila indicó que mientras una farmacia privada vende cuatro pastillas de omeprazol por un sol, en FarmaMinsa, al mismo precio, se ofrece una caja completa de 20 unidades. Cabe indicar que, en promedio, el 40 % del gasto familiar se destina a la adquisición de medicamentos.

Además del beneficio económico, las familias pueden acceder a más de 130 medicamentos genéricos a precios accesibles. A diciembre del 2023, la Diris Lima Centro contaba con cuatro boticas municipales FarmaMinsa.

La atención en estos establecimientos está disponible de lunes a viernes de 8:00 a. m. a 4:30 p. m. Los locales se encuentran ubicados en Jesús María, La Victoria, San Borja y Magdalena del Mar. Para recibir atención, los usuarios deben acercarse con recetas médicas actualizadas, no menores a 3 meses.

Utilización

“Más de la mitad de los medicamentos que se recetan son innecesarios”

Lluís Amiguet

La Vanguardia, 5 de abril de 2024

<https://www.lavanguardia.com/lacontra/20240405/9588042/mas-mitad-medicamentos-recetan-son-innecesarios.html>

Entrevista a Joan Ramon Laporte

Tengo 76 años: feliz de no ir al médico. Nací en Barcelona, donde fundé el Institut Farmacològic de Catalunya. Estamos dando soluciones médicas y farmacológicas a problemas sociales. Soy de izquierdas. Los médicos apenas tienen diez minutos por paciente; hay colas y entran... los comerciales farmacéuticos. (

¿Estamos enfermos por demasiada medicación?

Sufrimos una obsesión por la salud que no la beneficia. Según la OCDE, los españoles son de los que más van al médico –seis visitas al año por habitante– sin necesidad.

¿Las analíticas son cada día más estrictas?

Un caso palmario es el del colesterol: cada vez es más bajo el umbral de colesterol que se considera que debe medicarse.

¿Las famosas estatinas tan dispensadas?

Las estatinas se recetan aquí como si fueran caramelos, pero sus efectos secundarios no son desdeñables: desde dolores musculares hasta diabetes... Y ahora mismo un millón de catalanes las están tomando: ¿las necesitan?

¿Esa hipermedicación, además, nos cuesta una fortuna en impuestos?

Cuanto más medicamentos, no significa más salud necesariamente, pero sí que necesariamente más gasto sanitario...

¿Cuánto nos gastamos en medicarnos?

Demasiado. Los médicos de nuestro sistema sanitario público pueden prescribir hasta 16.000 especialidades farmacéuticas: ¿a quién le cabe en la cabeza tanta información?

¿Tal vez sean redundantes?

Pues fijémonos solo en los principios activos y ya no en todas las marcas a la venta: hay 3.000 principios comercializados en España, y yo llevo 40 años dedicándome a la farmacología y apenas conozco bien unos 30.

¿Esa exuberancia medicamentosa no será debida a intereses muy insalubres?

Un sistema sanitario en el que un médico puede prescribir 16.000 medicamentos está programado para que no se prescriban bien.

¿Cuántos serían necesarios de verdad?

La Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria, para que se haga una idea, publica una guía terapéutica donde apenas incluye cuatrocientos y pocos medicamentos. Y es una guía que aborda absolutamente todos los problemas de nuestra salud.

¿Solo aquí nos medicamos demasiado?

En Suecia, de todo el gasto sanitario, apenas el 10% es en medicamentos, el resto es para atención y supervisión médica; en Gran Bretaña, solo gastan en medicamentos el 14% de ese gasto sanitario. Aquí llegamos al 26%.

¿Ya ganamos la farma eurocup ?

Somos los primeros de Europa en consumo farmacológico.

¿Cuál es el secreto de nuestro fracaso?

La práctica totalidad de las visitas médicas acaban con receta de un medicamento y demasiadas son de gente sana que llega al médico por unas pruebas con criterios demasiado estrictos de colesterol; o de osteoporosis en las mujeres tras la menopausia; o de niños a los que se les detecta un TDAH...

¿No es mejor prevenir que curar?

Es que la mayoría de esos problemas no son sanitarios: estamos dando soluciones médicas y farmacéuticas a problemas sociales.

¿Dónde detecta usted ese error?

El quintil más pobre de catalanes toma siete veces más antidepresivos que el más rico; las mujeres, más del doble que los hombres; los mayores de 65 años, siete veces más que los menores de 65; los parados, cuatro más que los empleados, y quienes no tienen vivienda segura, toman seis veces más que el resto.

¿Curaría a más ciudadanos ese gasto invertido en vivienda que en pastillas?

Sería más sano para todos, pero el sistema sanitario pone parches a un malestar social y al estado medicalizado lo convierte en enfermedad diagnosticable y medicable...

¿De la que alguna farma se beneficia?

Fíjese en la nueva clasificación de enfermedades psiquiátricas del 2015: dice que la tristeza, a los 15 días de la muerte de un ser querido, es patológica y que debes recetar antidepresivos, cuando en la anterior clasificación del 2008 ese periodo era de tres meses.

¿El médico no está para ayudar, al cabo?

Los médicos deberían saber más bioquímica y no creer que todo malestar es curable con receta. Aprendamos a conversar con la gente y, de ahí, sacar algo más que una etiqueta diagnóstica. Hay muchas mujeres deprimidas que, en realidad, sufren maltrato.

¿A quién beneficia la hipermedicación?

La investigación que se hace es la que interesa a quien la paga. Y los principales promotores de la investigación médica en el mundo son farmacéuticas y publicaciones médicas.

¿Y los pinchazos para adelgazar?

¿La semaglutida? La Agencia Europea del Medicamento la ha aprobado al tiempo que considera sobrepeso un índice de masa corporal (peso dividido por la altura en metros al cuadrado) a partir de 30...

¿Usted cree que 30 no es obesidad?

El metaanálisis sistemático de estudios clínicos apunta que los que tienen un IMC de entre 25 y 30 son los que viven más; los que estamos entre 20 y 25 vivimos un 9% menos, y los de entre 30 y 35 viven igual que los de entre 20 y 25. Es a partir de 35 cuando sí sufren obesidad. ¿Por qué se rebaja el IMC de la obesidad al tiempo que se aprueban nuevos fármacos para el sobrepeso?

Los medicamentos recetados son la principal causa de muerte, y los tratamientos psiquiátricos son la tercera causa de muerte.

Peter C. Gøtzsche, MD

Mad in America, 16 de abril de 2024

<https://www.madinamerica.com/2024/04/prescription-drugs-are-the-leading-cause-of-death/>

Los medicamentos matan a muchas personas y la tasa de mortalidad está aumentando. Es extraño que hayamos permitido que continúe esta prolongada pandemia de medicamentos, y más aún porque la mayoría de las muertes por medicamentos se pueden prevenir fácilmente.

En 2013, estimé que nuestros medicamentos de venta con receta son la tercera causa de muerte después de las enfermedades cardíacas y el cáncer [1] y en 2015, que los medicamentos psiquiátricos por sí solos también son la tercera causa de muerte [2]. Sin embargo, en EE.UU. se suele afirmar que los medicamentos son "sólo" la cuarta causa de muerte [3,4]. Esta estimación se derivó de un metaanálisis de 1998 que incluyó a 39 estudios estadounidenses donde se registraron todas las reacciones adversas a los medicamentos que ocurrieron mientras los pacientes estaban en el hospital, o que fueron el motivo de la admisión hospitalaria [5].

Esta metodología claramente subestima las muertes por medicamentos. La mayoría de las personas que mueren a causa de los medicamentos lo hacen fuera de los hospitales, y en el metaanálisis, en promedio del tiempo que las personas pasan en los hospitales fue de sólo 11 días [5]. Además, el metaanálisis solo incluyó a pacientes que murieron por medicamentos recetados adecuadamente, no a aquellos que murieron como resultado de errores en la administración de medicamentos, incumplimiento, sobredosis o abuso de medicamentos, y muertes en las que la reacción adversa al medicamento fue solo posible [5].

Muchas personas mueren debido a errores, por ejemplo, el uso simultáneo de medicamentos contraindicados, y muchas posibles muertes por medicamentos son reales. Además, la mayoría de los estudios incluidos son muy antiguos (el año medio de publicación es 1973) y las muertes por medicamentos han

aumentado espectacularmente en los últimos 50 años. A modo de ejemplo, se notificaron a la FDA 37.309 muertes por medicamentos en 2006 y 123.927 diez años después, lo que supone 3,3 veces más [6].

En los registros hospitalarios y los informes forenses, a menudo se considera que las muertes relacionadas con medicamentos recetados se deben a causas naturales o desconocidas. Esta idea errónea es particularmente común en el caso de las muertes causadas por medicamentos psiquiátricos [2,7]. Incluso cuando los pacientes jóvenes con esquizofrenia mueren repentinamente, se le llama muerte natural. Pero no es natural morir joven y es bien sabido que los neurolépticos pueden provocar arritmias cardíacas letales.

Muchas personas mueren a causa de los medicamentos que toman sin que surja ninguna sospecha de que pueda tratarse de un efecto adverso del medicamento. Los medicamentos para la depresión matan a muchas personas, principalmente a los ancianos, porque pueden causar hipotensión ortostática, sedación, confusión y mareos. Los medicamentos duplican el riesgo de caídas y fracturas de cadera de manera dosis-dependiente [8,9] y durante el año posterior a una fractura de cadera, aproximadamente una quinta parte de los pacientes habrán muerto. Como las personas mayores suelen caer de todos modos, no es posible saber si esas muertes se deben a muertes por el consumo de medicamentos.

Otro ejemplo de muertes por medicamentos no reconocidas son los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Han matado a cientos de miles de personas [1], principalmente a través de ataques cardíacos y úlceras estomacales sangrantes, pero es poco probable que estas muertes se codifiquen como reacciones adversas a los medicamentos, ya que dichas muertes también ocurren en pacientes que no toman los medicamentos.

El metaanálisis estadounidense de 1998 estimó que 106.000 pacientes mueren cada año en el hospital debido a los efectos adversos de los medicamentos (una tasa de mortalidad del 0,32%) [5]. Un estudio noruego cuidadosamente realizado analizó 732 muertes que ocurrieron durante un período de dos años que finalizó en 1995 en un departamento de medicina interna, y encontró que había 9,5 muertes por medicamentos por cada 1.000 pacientes (una tasa de mortalidad del 1%) [10]. Esta es una estimación mucho más confiable, ya que las muertes por medicamentos han aumentado notablemente. Si aplicamos esta estimación a EE.UU., obtenemos 315.000 muertes anuales por medicamentos en los hospitales. Una revisión de cuatro estudios más recientes, realizados entre 2008 y 2011, estimó que hubo más de 400.000 muertes por medicamentos en los hospitales de Estados Unidos [11].

El consumo de medicamentos es ahora tan común que se podría esperar que en EE UU, los recién nacidos en 2019 tomen medicamentos recetados durante aproximadamente la mitad de sus vidas [12]. Además, la polifarmacia ha ido en aumento [12].

¿Cuántas personas mueren a causa de los medicamentos psiquiátricos?

Si queremos estimar el número de muertes por medicamentos psiquiátricos, la evidencia más confiable que tenemos son los ensayos aleatorios controlados con placebo. Pero debemos considerar sus limitaciones.

En primer lugar, normalmente duran sólo unas pocas semanas, aunque la mayoría de los pacientes toman los medicamentos durante muchos años [13,14].

En segundo lugar, la polifarmacia es común en psiquiatría y esto aumenta el riesgo de morir. A modo de ejemplo, la Junta Danesa de Salud ha advertido que añadir una benzodiazepina a un neuroléptico aumenta la mortalidad entre un 50% y un 65% [15].

En tercer lugar, la mitad de todas las muertes no aparecen en los informes de ensayos publicados [16]. En el caso de la demencia, los datos publicados muestran que por cada 100 personas tratadas con un neuroléptico más nuevo durante diez semanas, un paciente muere [17]. Esta es una tasa de mortalidad extremadamente alta para un medicamento, pero los datos de la FDA sobre los mismos ensayos muestran que es el doble, es decir, dos pacientes muertos por cada 100 después de diez semanas [18]. Y si ampliamos el período de observación, el número de muertos aumenta aún más. Un estudio finlandés con 70.718 residentes en la comunidad recién diagnosticados con la enfermedad de Alzheimer informó que los neurolépticos matan a entre 4 y 5 personas por cada 100 anualmente en comparación con los pacientes que no recibieron tratamiento [19].

Cuarto, el diseño de los ensayos de fármacos psiquiátricos está sesgado. En casi todos los casos, los pacientes ya estaban en tratamiento antes de ingresar al ensayo [2,7] y, por lo tanto, algunos de los asignados al azar al placebo experimentarán efectos de abstinencia que aumentarán su riesgo de morir, por ejemplo, debido a acatisia. No es posible utilizar los ensayos controlados con placebo en esquizofrenia para estimar el efecto de los neurolépticos sobre la mortalidad debido al diseño de abstinencia del fármaco. La tasa de suicidio en estos ensayos poco éticos fue de 2 a 5 veces mayor que la norma [20,21]. Uno

de cada 145 pacientes que participaron en los ensayos de risperidona, olanzapina, quetiapina y sertindol murió, pero ninguna de estas muertes fue mencionada en la literatura científica y la FDA no exigió que se mencionaran.

Quinto, se ignoran los acontecimientos posteriores a la interrupción del ensayo. En los ensayos de Pfizer con sertralina en adultos, la proporción de riesgo de suicidios e intentos de suicidio fue de 0,52 cuando el seguimiento fue de sólo 24 horas, pero de 1,47 cuando el seguimiento fue de 30 días, es decir, un aumento en los eventos suicidas [22]. Y cuando los investigadores volvieron a analizar los datos de los ensayos de la FDA sobre medicamentos para la depresión e incluyeron los daños ocurridos durante el seguimiento, encontraron que, en comparación con el placebo, los medicamentos duplican el número de suicidios en adultos [23,24].

En 2013, estimé que, en personas de 65 años o más, los neurolépticos, las benzodiazepinas o similares y los medicamentos para la depresión matan a 209.000 personas anualmente en EE UU [2]. Sin embargo, utilicé estimaciones bastante conservadoras y datos de uso de Dinamarca, que son mucho más bajos que los de EE. UU. Por lo tanto, actualicé el análisis basándome en los datos de uso de EE. UU., centrándome nuevamente en los grupos de mayor edad.

Para los neurolépticos, utilicé la estimación del 2% de mortalidad de los datos de la FDA [18].

En el caso de las benzodiazepinas y fármacos similares, un estudio de cohorte emparejado demostró que los fármacos duplicaban la tasa de mortalidad, aunque la edad promedio de los pacientes era sólo de 55 años [25]. El exceso de tasa de mortalidad era de alrededor del 1% anual. En otro gran estudio de cohorte emparejado, el apéndice del informe del estudio muestra que los hipnóticos cuadruplicaron la tasa de mortalidad (cociente de riesgo 4,5) [26]. Estos autores estimaron que las pastillas para dormir matan a entre 320.000 y 507.000 estadounidenses cada año [26]. Por lo tanto, una estimación razonable de la tasa de mortalidad anual sería del 2%.

En el caso de los ISRS, un estudio de cohorte del Reino Unido con 60.746 pacientes deprimidos mayores de 65 años demostró que provocaban caídas y que los fármacos matan al 3,6% de los pacientes tratados durante un año [27]. El estudio se realizó muy bien, por ejemplo, los pacientes eran su propio control en uno de los análisis, lo cual es una buena manera de eliminar el efecto de los factores de confusión. Pero la tasa de mortalidad es sorprendentemente alta.

Otro estudio de cohorte con 136.293 mujeres posmenopáusicas estadounidenses (de 50 a 79 años) que participaron en el estudio *Women's Health Initiative*, encontró que los medicamentos para la depresión se asociaron con un aumento del 32% en la mortalidad por todas las causas, después de ajustar por factores de confusión, que correspondieron al 0,5% de las mujeres muertas por ISRS tras recibir tratamiento durante un año [28]. Es muy probable que se subestimara la tasa de mortalidad. Los autores advirtieron que sus resultados deben interpretarse con mucha cautela, ya que la forma en que se determinó la exposición a los fármacos antidepressivos conllevaba un alto riesgo de clasificación errónea, lo que haría más difícil encontrar

un aumento de la mortalidad. Además, los pacientes eran mucho más jóvenes que en el estudio del Reino Unido y la tasa de mortalidad aumentó notablemente con la edad y fue del 1,4% para las que tenían entre 70 y 79 años. Finalmente, las mujeres expuestas y no expuestas eran diferentes en muchos factores de riesgo importantes asociados a muerte prematura, mientras que las personas de la cohorte del Reino Unido eran su propio control.

Por estas razones, decidí utilizar el promedio de las dos estimaciones, una tasa de mortalidad anual del 2%.

Estos son mis resultados para EE.UU. para estos tres grupos de medicamentos para personas de al menos 65 años de edad (58,2 millones; el uso es sólo en pacientes ambulatorios) [29-32].

	Uso por 65+	Tasa de mortalidad	Muertes anuales
Neurolepticos	1,5%	2%	17460
Benzodiazepinas	13,0%	2%	151320
Antidepresivos	19,0%	2%	221160
Total			389940

Una limitación de estas estimaciones es que sólo se puede morir una vez y muchas personas reciben polifarmacia. No está claro cómo deberíamos adaptarnos a esto. En el estudio de cohorte del Reino Unido de pacientes deprimidos, el 9% también tomó neurolepticos y el 24% tomó hipnóticos/ansiolíticos [27].

Por otro lado, los datos sobre las tasas de mortalidad provienen de estudios en los que muchos pacientes en el grupo de comparación también tomaban varios medicamentos psiquiátricos, por lo que no es probable que esto sea una limitación importante, considerando también que la polifarmacia aumenta la mortalidad más allá de lo que causan los medicamentos individuales.

Las estadísticas de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades enumeran estas cuatro causas principales de muerte [33]

Enfermedades cardíacas: 695.547

Cáncer: 605.213

Covid-19: 416.893

Accidentes: 224.935

Las muertes por covid-19 están disminuyendo rápidamente, y muchas de esas muertes no son causadas por el virus, sino que simplemente ocurrieron en personas que dieron positivo porque la OMS recomendó que todas las muertes en personas que dieron positivo deberían llamarse muertes por covid.

Los jóvenes tienen un riesgo de muerte mucho menor que los ancianos, ya que rara vez se caen y se rompen la cadera, razón por la cual me he centrado en los ancianos. He tratado de ser conservador. Mi estimación pasa por alto muchas muertes por medicamentos en personas menores de 65 años; sólo incluye a tres clases de fármacos psiquiátricos; y no incluye las muertes hospitalarias.

Por tanto, no tengo ninguna duda de que los fármacos psiquiátricos son la tercera causa de muerte después de las enfermedades cardíacas y el cáncer.

Otros grupos de medicamentos y muertes hospitalarias

Los analgésicos también son una de las principales causas de muerte. En Estados Unidos, unas 70.000 personas murieron en 2021 por una sobredosis de un opiáceo sintético [34].

El uso de AINE también es elevado. En EE UU, el 26% de los adultos los utilizan regularmente, el 16% de los cuales los obtienen sin receta [35] (principalmente ibuprofeno y diclofenaco) [36].

Como no parece haber diferencias importantes entre la capacidad de los fármacos para causar trombosis [37] podemos utilizar los datos del rofecoxib. Merck y Pfizer no informaron los eventos trombóticos en sus ensayos de rofecoxib y celecoxib, respectivamente, hasta tal punto que constituyó un fraude [1], pero en un ensayo, de adenomas colorrectales, Merck evaluó los eventos trombóticos. Hubo 1,5 más casos de infarto de miocardio, muerte súbita cardíaca o accidente cerebrovascular con rofecoxib que con placebo por cada 100 pacientes tratados [38]. Alrededor del 10% de las trombosis son mortales, pero los ataques cardíacos son raros en los jóvenes. Restringiendo el análisis a las personas de al menos 65 años, obtenemos 87.300 muertes anuales.

Se ha estimado que cada año se producen 3.700 muertes en el Reino Unido debido a complicaciones de úlcera péptica en usuarios de AINE [39], lo que corresponde a unas 20.000 muertes cada año en EE UU. Por tanto, la estimación total de muertes por AINE es de unas 107.000.

Si sumamos las estimaciones anteriores, 315.000 muertes hospitalarias, 390.000 muertes por drogas psiquiátricas, 70.000 muertes por opiáceos sintéticos y 107.000 muertes por AINE, obtenemos 882.000 muertes anuales por medicamentos en EE UU.

Muchos otros medicamentos de uso común además de los mencionados anteriormente pueden causar mareos y caídas, por ejemplo, los medicamentos anticolinérgicos contra la incontinencia urinaria y los medicamentos para la demencia, que son utilizados por el 1% y el 0,5% de la población danesa, respectivamente, aunque no tienen ningún efecto clínicamente relevante [1,2].

Es difícil saber cuál es la cifra exacta de muertes causadas por nuestros medicamentos, pero no cabe duda de que son la principal causa de muerte. Y el número de muertos sería mucho mayor si incluyéramos a las personas menores de 65 años. Además, del número oficial de muertes por enfermedades cardíacas habría que restar las causadas por los AINE, y de los accidentes, las muertes por caídas provocadas por fármacos psiquiátricos y muchos otros medicamentos.

Si una pandemia tan letal hubiera sido causada por un microorganismo, habríamos hecho todo lo posible para controlarla. La tragedia es que fácilmente podríamos controlar nuestra pandemia de drogas, pero cuando nuestros políticos actúan, normalmente empeoran las cosas. La industria farmacéutica los ha presionado tanto que la regulación de los medicamentos se ha vuelto mucho más permisiva que en el pasado [40].

La mayoría de las muertes por medicamentos se pueden prevenir [41], sobre todo porque la mayoría de los pacientes que murieron no necesitaban el medicamento que los mató. En ensayos controlados con placebo, el efecto de los neurolépticos y los medicamentos para la depresión ha estado considerablemente por debajo del efecto clínicamente menos relevante, también en casos de depresión muy grave [2,7]. Y, a pesar de su nombre, los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, los AINE no tienen efectos antiinflamatorios [1,42] y revisiones sistemáticas han demostrado que su efecto analgésico es similar al del paracetamol (acetaminofén). Sin embargo, a la mayoría de los pacientes con dolor se les recomienda tomar paracetamol y un AINE de venta libre. Esto no aumentará el efecto, sólo el riesgo de muerte.

Lo más trágico es que los principales psiquiatras de todo el mundo no se dan cuenta de lo ineficaces y peligrosas que son sus medicamentos. Un psiquiatra estadounidense, Roy Perlis, profesor de Harvard, argumentó en abril de 2024 que las pastillas para la depresión deberían venderse sin receta porque son “seguras y eficaces” [43]. Son muy inseguros e ineficaces. Perlis también afirmó que los medicamentos para la depresión no aumentan el riesgo de suicidio en personas mayores de 25 años, lo cual también es incorrecto. Duplican los suicidios en adultos [23,24].

Perlis escribió que “algunos todavía cuestionan la base biológica de este trastorno, a pesar de la identificación de más de 100 genes que aumentan el riesgo de depresión y de los estudios de neuroimagen que muestran diferencias en los cerebros de las personas con depresión”. Ambas afirmaciones son completamente erróneas. Los estudios de asociación genética han fracasado, al igual que los estudios de imágenes cerebrales, que por lo general son muy defectuosos [44]. Las personas están deprimidas porque viven una vida deprimente, no debido a algún trastorno cerebral.

Referencias

- Gøtzsche PC. Medicamentos mortales y crimen organizado: cómo las grandes farmacéuticas han corrompido la atención médica. Londres: Radcliffe Publishing; 2013.
- Gøtzsche PC. Psiquiatría mortal y negación organizada. Copenhague: Prensa Popular; 2015.
- Schroeder MO. [Muerte por prescripción médica: según una estimación, tomar medicamentos recetados es la cuarta causa principal de muerte entre los estadounidenses](#) . Noticias de EE. UU. 2016; 27 de septiembre.
- Luz DW, Lexchin J, Darrow JJ. Corrupción institucional de las farmacéuticas y el mito de los medicamentos seguros y eficaces. J Law Med Ética 2013;41:590-600.
- Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidencia de reacciones adversas a medicamentos en pacientes hospitalizados: un metanálisis de estudios prospectivos. JAMA 1998;279:1200-5.
- [Informes FAERS por resultados de pacientes por año](#) . FDA 2015; 10 de noviembre.
- Gøtzsche PC. Kit de supervivencia en salud mental y abstinencia de drogas psiquiátricas. Ann Arbor: LH Press; 2022.
- Hubbard R, Farrington P, Smith C, et al. Exposición a antidepresivos tricíclicos e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y riesgo de fractura de cadera. Am J Epidemiol 2003;158:77-84.
- Thapa PB, Gideon P, Cost TW, et al. Antidepresivos y riesgo de caídas entre los residentes de residencias de ancianos. N Engl J Med 1998;339:875-82.
- Ebbesen J, Buajordet I, Erikssen J, et al. Muertes relacionadas con drogas en un departamento de medicina interna. Arch Intern Med 2001;161:2317-23.
- James JTA. Una nueva estimación basada en evidencia de los daños a los pacientes asociados con la atención hospitalaria. J Paciente Saf 2013;9:122-8.
- Ho JY. [Patrones del curso de vida del uso de medicamentos recetados en los Estados Unidos](#) . Demografía 2023;60:1549-79.
- Gøtzsche PC. El uso prolongado de antipsicóticos y antidepresivos no está basado en evidencia. Int J Risk Saf Med 2020;31:37-42.
- Gøtzsche PC. El uso prolongado de benzodiazepinas, estimulantes y litio no está basado en evidencia. Clin Neuropsiquiatría 2020;17:281-3.
- Forbruger af antipsykotika blandt 18-64 årige patienter, med skizofreni, mani o bipolar affektiv sindslidelse. Copenhague: Sundhedsstyrelsen; 2006.
- Hughes S, Cohen D, Jaggi R. Diferencias en la notificación de eventos adversos graves en registros de ensayos clínicos y artículos de revistas patrocinados por la industria sobre fármacos antidepresivos y antipsicóticos: un estudio transversal. Abierto BMJ 2014;4:e005535.
- Schneider LS, Dagerman KS, Insel P. Riesgo de muerte con el tratamiento con fármacos antipsicóticos atípicos para la demencia: metanálisis de ensayos aleatorios controlados con placebo. JAMA 2005;294:1934-43.
- Folleto de la FDA para Risperdal (risperidona). Consultado el 30 de mayo de 2022.
- Koponen M, Taipale H, Lavikainen P, et al. Riesgo de mortalidad asociado con la monoterapia y polifarmacia antipsicótica entre personas con enfermedad de Alzheimer que viven en la comunidad. J Alzheimers Dis 2017;56:107-18.
- Whitaker R. El atractivo de las riquezas impulsa las pruebas. Boston Globe 1998; 17 de noviembre.
- Whitaker R. Mad in America: mala ciencia, mala medicina y el maltrato duradero de los enfermos mentales. Cambridge: Grupo de libros Perseus; 2002: página 269.
- Vanderburg DG, Bazar E, Fogel I, et al. Un análisis conjunto de tendencias suicidas en estudios doble ciego controlados con placebo de sertralina en adultos. J Clin Psiquiatría 2009;70:674-83.
- Hengartner MP, Plöderl M. Antidepresivos de nueva generación y riesgo de suicidio en ensayos controlados aleatorios: un nuevo análisis de la base de datos de la FDA. Psicother Psychosom 2019;88:247-8.
- Hengartner MP, Plöderl M. Respuesta a la carta al editor: “Antidepresivos de nueva generación y riesgo de suicidio: reflexiones sobre el reanálisis de Hengartner y Plöderl”. Psicother Psychosom 2019;88:373-4.
- Weich S, Pearce HL, Croft P, et al. Efecto de la prescripción de fármacos ansiolíticos e hipnóticos sobre el riesgo de mortalidad: estudio de cohorte retrospectivo. BMJ 2014;348:g1996.
- Kripke DF, Langer RD, Kline LE. Asociación de hipnóticos con mortalidad o cáncer: un estudio de cohorte emparejado. Abierto BMJ 2012;2:e000850.
- Coupland C, Dhiman P, Morriss R, et al. Uso de antidepresivos y riesgo de resultados adversos en personas mayores: estudio de cohorte poblacional. BMJ 2011;343:d4551.

- 28 Smoller JW, Allison M, Cochrane BB, et al. Uso de antidepresivos y riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular incidente entre mujeres posmenopáusicas en el estudio Women's Health Initiative. *Arch Intern Med* 2009;169:2128-39.
- 29 O'Neill A. [Distribución por edades en los Estados Unidos de 2012 a 2022](#) . Statista 2024; 25 de enero.
- 30 Olfson M, King M, Schoenbaum M. [Tratamiento antipsicótico de adultos en los Estados Unidos](#) . Psychiatrist.com 2015; 21 de octubre.
- 31 Maust DT, Lin LA, Blow FC. [Uso y mal uso de benzodiazepinas entre adultos en los Estados Unidos](#) . Psychiatr Serv 2019;70:97-106.
- 32 Brody DJ, Gu Q. [Uso de antidepresivos entre adultos: Estados Unidos, 2015-2018](#) . CDC 2020; septiembre.
- 33 Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. [Principales causas de muerte](#) . 2024; 17 de enero.
- 34 [Muertes por sobredosis de drogas](#) . Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades 2023; 22 de agosto.
- 35 Davis JS, Lee HY, Kim J, et al. [Uso de medicamentos antiinflamatorios no esteroides en adultos estadounidenses: cambios con el tiempo y según el grupo demográfico](#) . Corazón Abierto 2017;4:e000550.
- 36 Conaghan PG. [Una década turbulenta para los AINE: actualización de los conceptos actuales de clasificación, epidemiología, eficacia comparativa y toxicidad](#) . *Rheumatol Int* 2012;32:1491-502.
- 37 Bally M, Dendukuri N, Rich B, et al. ["Riesgo de infarto agudo de miocardio con AINE en el uso en el mundo real: metanálisis bayesiano de datos de pacientes individuales"](#) . *BMJ* 2017;357:j1909.
- 38 Bresalier RS, Sandler RS, Quan H, et al. Eventos cardiovasculares asociados con rofecoxib en un ensayo de quimioprevención del adenoma colorrectal. *N Engl J Med* 2005;352:1092-102.
- 39 Blower AL, Brooks A, Fenn GC, et al. Admisiones de emergencia por enfermedades del tracto gastrointestinal superior y su relación con el uso de AINE. *Aliment Pharmacol Ther* 1997;11:283-91.
- 40 Davis C, Lexchin J, Jefferson T, Gøtzsche P, McKee M. "Vías adaptativas" para la autorización de medicamentos: ¿adaptación a la industria? *BMJ* 2016;354:i4437.
- 41 van der Hoof CS, Sturkenboom MC, van Grootheest K, et al. Hospitalizaciones relacionadas con reacciones adversas a medicamentos: un estudio a nivel nacional en los Países Bajos. *Drogas Saf* 2006;29:161-8.
- 42 Gøtzsche PC. ["Gran engaño de marketing: los medicamentos antiinflamatorios no esteroides \(AINE\) no son antiinflamatorios"](#) . Copenhague: Instituto para la Libertad Científica 2022; 10 de noviembre.
- 43 Perlis R. [Ha llegado el momento de los antidepresivos de venta libre](#) . Noticias estadísticas 2024; 8 de abril.
- 44 Gøtzsche PC. [Libro de texto de psiquiatría crítica](#) . Copenhague: Instituto para la Libertad Científica; 2022. Disponible gratuitamente.

Cumplimiento de la medicación: de evaluador a evaluado. (*Medication Adherence—From Measurer to Measured.*
Steiner JF

JAMA Intern Med. Abril 01, 2024. doi:10.1001/jamainternmed.2024.0292

Párrafos seleccionados y traducidos por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2024; 27 (2)

Tags: adherencia al tratamiento, evaluación de la adherencia al tratamiento

En la década de 1980, gracias a una beca, desarrollé una medida de adherencia que utilizaba registros de reposición de recetas para calcular la proporción de medicamentos que un paciente surtía a lo largo del tiempo. Desde entonces, se han validado muchas medidas similares de adherencia que cuantifican la reposición de recetas, que se utilizan en los estudios de farmacoepidemiología y en la investigación en servicios de salud. En 2012, Medicare adoptó 1 de estas medidas para varias clases de medicamentos con el objetivo de evaluar la calidad de la atención ambulatoria, y comenzó a ofrecer incentivos de pago para alentar a los planes de salud a mejorar la adherencia del paciente.

Las medidas cuantitativas de adherencia transmiten la ilusión de objetividad, pero ocultan la complejidad de las decisiones y acciones individuales. Una larga tradición de investigación cualitativa ha mostrado la riqueza y variabilidad de las historias que subyacen a los actos de no adherencia.

Si queremos ayudar efectivamente a los pacientes y a los sistemas de salud, los médicos y los investigadores debemos ser lo suficientemente ágiles como para considerar las perspectivas

individuales y de grupo, y tener en cuenta varias explicaciones plausibles al mismo tiempo. Si lo hacemos así, los pacientes podrán enseñarnos a desarrollar intervenciones más matizadas, para en caso necesario adaptar nuestras recomendaciones y animarlos a cambiar su comportamiento sólo cuando esté justificado.

Medicare y otros pagadores han afirmado que la adherencia es una medida de la calidad de la atención en salud. Probablemente sea así, pero la adherencia es mucho más que eso. Mi propia experiencia de ser evaluado por las medidas que ayudé a desarrollar me ha llevado a comprender lo que se siente al ser objetivado por los esfuerzos bien intencionados de nuestro sistema de salud. Reducir la adherencia a una métrica de rendimiento de los sistemas de salud oscurece las historias personales, las complejas decisiones que toman los pacientes y los médicos, y la imprecisión inherente a las propias medidas. Para recuperar el significado detrás de las métricas, debemos ver nuestras mediciones desde las perspectivas de aquellos a quienes medimos.

Nota de Salud y Fármacos: Conviene tener en cuenta que, si la prescripción está mal hecha, el mejor que el paciente no se adhiera a la misma. La prescripción inadecuada es más frecuente de lo deseable.

Hablar del uso racional de los medicamentos en la escuela: revisión bibliográfica.
(*Falando sobre o uso racional de medicamentos nas escolas: uma revisão da literatura*).

Brandi T; Pinheiro T Da S, Castilho S R. de.

Educação: Teoria e Prática, [S. l.], 2024;34(67) e10[2024], DOI: 10.18675/1981-8106.v34.n.67.s17409. Disponível em: <https://www.periodicos.rc.biblioteca.unesp.br/index.php/educacao/article/view/17409> . (de libre acceso en portugués)
Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2024; 27 (2)*

Resumen

La intoxicación por medicamentos afecta a alrededor del 17% de los individuos entre 10 y 19 años, por lo que hay que hablar con esta población sobre el uso racional de los medicamentos en el entorno escolar. El objetivo de este estudio es realizar una revisión bibliográfica sobre las experiencias nacionales relacionadas con el uso de medicamentos que se han implementado en escuelas. Se realizó una búsqueda en las bases de datos PubMed, BVS, SciELO y Google Scholar, y se

seleccionaron 22 artículos para la lectura y el análisis de datos. La mayoría de los estudios se centraron en actividades realizadas con alumnos, principalmente en escuelas públicas y secundarias. Los principales temas abordados fueron: conceptos, automedicación, descarte y uso de antibióticos, y generalmente se discutieron en las clases de Biología, Química y Ciencias Naturales. Se necesitan más iniciativas públicas dirigidas a la educación sanitaria en relación con el uso de medicamentos.

**Características, factores predictivos y consecuencias de la interrupción del tratamiento de la tuberculosis:
Un estudio de cohortes retrospectivo multicéntrico**

(*Characteristics, predictors and consequences of tuberculosis treatment interruption: A multicentre retrospective cohort study*)

Oh AL, Makmor-Bakry M, Islahudin F, Ting CY, Chan SK, Tie ST.

Trop Med Int Health. 2024;29(5):434-445. doi: 10.1111/tmi.13987.

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/tmi.13987>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2024; 27 (2)*

Resumen

Objetivos. La interrupción del tratamiento de la tuberculosis se asocia a malos resultados clínicos y a una mayor farmacorresistencia. Para abordar el tema, nos propusimos investigar las características, los predictores y las consecuencias de la interrupción del tratamiento.

Métodos. Realizamos un estudio de cohortes retrospectivo que cubrió 4 años (2018-2021) de registros de pacientes con TB en 10 clínicas de salud pública ubicadas en Sarawak, Malasia. Se seleccionaron pacientes adultos (≥ 18 años) con TB susceptible a los medicamentos. La interrupción del tratamiento se definió como ≥ 2 semanas de interrupción acumulada durante el transcurso del tratamiento. Para analizar los datos se utilizaron las pruebas de Chi-cuadrado, U de Mann-Whitney, Kaplan-Meier y regresión de riesgos proporcionales de Cox, considerándose estadísticamente significativa una $p < 0,05$.

Resultados. De 2953 pacientes elegibles, 475 (16,1%) interrumpieron el tratamiento antituberculoso. Las interrupciones fueron más frecuentes durante la fase intensiva (46,9%, $n = 223$), con el mayor riesgo durante las primeras cuatro semanas de tratamiento. La mediana del tiempo transcurrido hasta la interrupción fue de dos semanas en la fase intensiva y la probabilidad acumulada de interrupción al final de la fase intensiva fue del 12,9%. Cabe destacar que 144 pacientes (30,3%) interrumpieron el tratamiento tanto en la fase intensiva como en la de continuación, mientras que los 108 restantes (22,7%) sólo lo interrumpieron en la fase de continuación, con una mediana de tiempo transcurrido hasta la interrupción de 16 semanas.

Se identificaron tres factores predictivos que aumentaban el riesgo de interrupción del tratamiento: reacciones adversas a fármacos (aHR = 8,53; CI del 95%: 6,73-10,82), tabaquismo (aHR = 2,67; CI del 95%: 2,03-3,53) y consumo de drogas ilegales (aHR = 1,88; CI del 95%: 1,03-3,45). Por el contrario, la diabetes subyacente se asoció con una menor probabilidad de interrupción del tratamiento (aHR = 0,72; 95% CI: 0,58-0,90).

La interrupción del tratamiento dio lugar a diferencias significativas en cuanto a reinicios del tratamiento (62,3% frente a 0,7%), cambios en la medicación (47,8% frente a 4,9%), duración prolongada del tratamiento (247 días [IQR = 105] frente a 194 días [IQR = 44,3]) y resultados satisfactorios más bajos (86,5% frente a 99,9%).

Conclusión. Entender las características temporales, los factores predictivos y las consecuencias negativas de la interrupción del tratamiento puede orientar el desarrollo de estrategias oportunas para mitigar el problema.