

Boletín Fármacos: *Prescripción, Farmacia y Utilización*

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



**SALUD
Y FÁRMACOS**

Volumen 27, número 3, agosto 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; ética y medicamentos; dispensación y farmacia; comportamiento de la industria; prácticas recomendables y prácticas cuestionadas de uso y promoción de medicamentos. También publica noticias sobre congresos y talleres que se vayan a celebrar o se hayan celebrado sobre el uso adecuado de medicamentos. *Boletín Fármacos* incluye una sección en la que se presentan síntesis de artículos publicados sobre estos temas y una sección bibliográfica de libros.

Los materiales que se envíen para publicarse en uno de los números deben ser recibidos con treinta días de anticipación a su publicación. El envío debe hacerse preferiblemente por correo electrónico, a ser posible en Word o en RTF, a Núria Homedes (nhomedes@gmail.com). 632 Skydale Dr, El Paso Tx 79912.
Teléfono: (202) 9999079. ISSN 2833-129X (formato: en línea). DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.13352586>

Índice

Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2024; 27(3)

Novedades sobre la Covid

Nirmatrelvir y ritonavir (Paxlovid) como tratamiento de la infección aguda por covid-19 Worst Pills, Best Pills. Mayo de 2024.	1
El desenlace de la vacuna de AstraZeneca contra la covid-19: pasó de ser aclamada como un salvavidas a ser retirada del mercado. Repasamos lo sucedido. Maryanne Demasi, 9 de julio de 2024	3

Innovación

Premios Prescrire 2023 para medicamentos Prescrire International 2024; 33 (259): 132-134	8
Avances en el desarrollo de vacunas contra los parásitos Salud y Fármacos	11
Cemiplimab (Libtayo) para el cáncer de cuello uterino que siguió avanzando durante o después de la quimioterapia Prescrire International 2024; 33 (260): 153	13
Corifolitropina alfa (Elonva) para el hipogonadismo hipogonadotrófico en hombres adolescentes Prescrire International 2024; 33 (260): 156	14
Crizotinib (Xalkori) para niños con tumores miofibroblásticos inflamatorios ALK positivos en recaída Prescrire International 2024; 33 (259): 127	15
Darolutamida (Nubeqa) en combinación con el docetaxel para el cáncer de próstata hormonosensible metastásico Prescrire International 2024; 33 (260): 150	15
Efgartigimod alfa (Vyvgart) para la miastenia grave generalizada Prescrire International 2024; 33 (259): 121-123	16
Cartuchos de etanercept (Enbrel) para el dispositivo inyectable Smarctlic Prescrire International 2024; 33 (260): 154-155	19
Faricimab (Vabysmo) para la degeneración macular asociada a la edad o el edema macular diabético Prescrire International 2024; 33 (260): 145-148	20
Fezolinetant. No usar fezolinetant (Veozah) para tratar los sofocos (síntomas vasomotores) Worst Pills, Best Pills. Mayo de 2024.	24
Pitolisant (Wakix) para la narcolepsia, a partir de los seis años Prescrire International 2024; 33 (260): 149	26
Ravulizumab (Ultomiris) para la miastenia grave generalizada (Ravulizumab) Prescrire International 2024; 33 (259): 126	27
Tezepelumab (Tezspire) para el asma grave en adultos y adolescentes Prescrire International 2024; 33 (259): 117-120	28
Tofacitinib (Xeljanz) para la espondilitis anquilosante Prescrire International 2024; 33 (260): 148	32
Vacuna antineumocócica conjugada 15-valente (Vaxneuvance) para niños a partir de las seis semanas Prescrire International 2024; 33 (260): 152	33

Cannabis Medicinal

La legalización de la marihuana y los problemas relacionados con el cannabis entre los adultos mayores Salud y Fármacos	34
---	----

Resistencia Antimicrobiana

La OMS pone al día la lista de bacterias farmacorresistentes más peligrosas para la salud humana WHO, 17 de mayo de 2024	35
Informe de la OMS sobre el desarrollo de antibacterianos OMS, 14 de junio de 2024	36
Foro sobre Amenazas Microbianas. Informe Anual 2023 National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine; Health and Medicine Division; Board on Global Health	37
El alcance del desafío de la resistencia a los antimicrobianos Okeke IN, de Kraker MEA, Van Boeckel TP et al.	37
Garantizar los avances hacia el acceso sostenible a antibióticos eficaces en la Asamblea General de las Naciones Unidas de 2024: un enfoque basado en objetivos. Mendelson M, Lewnard JA, Sharland M, et al	37
Carga de resistencia bacteriana a los antimicrobianos en países de ingresos bajos y medianos que se podría evitar con las intervenciones existentes: una revisión de la evidencia y un análisis de modelos. Lewnard JA, Charani E, Gleason A et al.	38
Nueva alianza para mejorar el acceso a antibióticos nuevos en los países de ingresos bajos y medianos con el fin de impulsar los esfuerzos para combatir la tuberculosis y la resistencia a los antimicrobianos GARDP, 29 de mayo de 2024	38
Resistencia a los antimicrobianos: optimización del uso de antimicrobianos en animales destinados a la producción de alimentos Viviana Muñoz Tellez	39
Limitaciones y perspectivas para las prácticas sostenibles del sector ganadero en Argentina con énfasis en el uso de antimicrobianos David Oseguera Montiel	40
Más superbacterias, menos medicamentos. ¿Cómo pueden las empresas farmacéuticas garantizar que el puñado de antimicrobianos prometedores llegue a la primera línea de la resistencia a los medicamentos? Access to Medicines Foundation, 23 de mayo de 2024	40

Prescripción

Profilaxis y tratamiento de la osteoporosis inducida por corticoides Luis Carlos Saiz, Leire Leache, Marta Gutiérrez, Juan Erviti	41
Dupilumab: dolor osteoarticular Prescrire International 2024; 33 (260): 163	41
Tendencias en el uso y evidencia del cumplimiento de los requisitos de someterse a pruebas de embarazo como indica la estrategia de evaluación y mitigación de riesgos para la talidomida, la lenalidomida y la pomalidomida en EE UU, 2000-2020 Mahesri, M., Sarpatwari, A., Huybrechts, K.F. et al.	42
¿Oseltamivir para tratar la gripe estacional? Prescrire International 2024; 33 (260): 155	42
Secukinumab y otros inhibidores de la interleucina 17A: enfermedad inflamatoria intestinal Prescrire International 2024; 33 (259): 130	43
TRH. Tratamiento de reemplazo hormonal: reducción de la concentración plasmática de lamotrigina Prescrire International 2024; 33 (259): 130	44

Oncología

Aplicabilidad clínica de las dianas moleculares y de las terapias contra el cáncer dirigidas al genoma que recomiendan las guías. Ariadna Tibau, Thomas J. Hwang, Jerry Avorn, y Aaron S. Kesselheim	44
--	----

Estimaciones actualizadas de elegibilidad y respuesta: inhibidores de puntos de control inmunitario Vinay Prasad, Alyson Haslam, y Timothee Olivier	45
¿Inhibidores de CDK4/6 como terapia adyuvante en el cáncer de mama temprano? Beneficios inciertos, daños garantizados Haslam A, Ranganathan S, Prasad V, Olivier T	46

Enfermedades crónicas

La insulina semanal experimental de Novo Nordisk conlleva un mayor riesgo de hipoglucemia, advierte la FDA Bruce Gil	46
Pentosano polisulfato: maculopatía pigmentaria progresiva y disminución de la agudeza visual Prescrire International 2024; 33 (260): 163	47

Adulto Mayor

Fármacos que pueden ser peligrosos para las personas mayores Worst Pills, Best Pills. Julio de 2024	48
La prevalencia de la polifarmacia en los europeos mayores: un estudio de base de datos multinacional sobre la prescripción de médicos generales. Bennie M, Santa-Ana-Tellez Y, Galistiani GF et al.	50
Actualizaciones sobre los nuevos medicamentos para la enfermedad de Alzheimer Worst Pills, Best Pills. Mayo de 2024.	51
Un nuevo estudio descubre más evidencias de riesgos derivados del uso de antipsicóticos en personas con demencia Worst Pills, Best Pills. Mayo de 2024.	52

Farmacia

EE UU. Personal de la Comisión Federal de Comercio (FTC o <i>Federal Trade Commission</i>) publica un informe provisional sobre los intermediarios de medicamentos de venta con receta Federal Trade Commission, 9 de julio de 2024	53
Irlanda. La crisis de financiación "ha cerrado 12 farmacias" Julian Fowler	56
Perú. Sobre las consultas médicas y la aplicación de inyectables Ministerio de Salud, Comunicado oficial de prensa N.º 016-2024	57

Utilización

La explicación del efecto placebo Javier Sampedro	57
Uso de la fluidoterapia en la práctica clínica Bol Inf Farmacoter Navar. 2023;31 (3):1-26	58
Brasil. Uso y abuso de benzodiazepinas en Brasil Melo AB de, Simião EC de S, Melo KC da S, Guimarães MSP, Cardoso N de O et al.	58
Uso de multivitamínicos y riesgo de mortalidad en 3 cohortes prospectivas de EE. UU. Loftfield E, O'Connell CP, Abnet CC, et al.	59
Ensayo aleatorizado por conglomerados basado en la comunidad para reducir las muertes por sobredosis de opioides. JH Samet, et al.	60

Novedades sobre la Covid

Nirmatrelvir y ritonavir (Paxlovid) como tratamiento de la infección aguda por covid-19

(*Nirmatrelvir and Ritonavir [PAXLOVID] as a Treatment for Acute COVID-19 Infection*)

Worst Pills, Best Pills. Mayo de 2024.

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2024; 27 (3)*

Tags: pandemia, tratamiento covid, antiviral, SARS-VoV-2. EPIC-HR, EPIC-SR, Paxlovid

En 2023, la FDA aprobó nirmatrelvir y ritonavir (Paxlovid) para tratar la enfermedad por coronavirus 2019 (covid-19) de leve a moderada, en adultos que corren un alto riesgo de progresión a covid grave, incluyendo la hospitalización o la muerte. Los comprimidos de cada medicamento están coenvasados para uso oral.

El nirmatrelvir y el ritonavir son eficaces para prevenir la covid-19 grave en pacientes de alto riesgo, si se tratan en una fase temprana de la infección y si se puede gestionar adecuadamente el riesgo de interacciones potencialmente peligrosas con otros medicamentos. Antes de prescribir el fármaco, se deben revisar todos los medicamentos que está tomando el paciente para determinar si se requiere un ajuste de la dosis o una suspensión temporal y si es necesario realizar un seguimiento adicional. En un artículo del número de agosto de 2022 de *Worst Pills, Best Pills News* se expusieron las numerosas e importantes interacciones del Paxlovid con otros medicamentos [1].

Las reacciones adversas más frecuentes de nirmatrelvir y ritonavir son disgeusia (alteración del gusto) y diarrea.

Antecedentes de la covid-19 y nirmatrelvir y ritonavir

La covid-19 es una infección vírica por SARS-CoV-2 que ha causado al menos 6,8 millones de hospitalizaciones y 1,1 millones de muertes en los EE UU desde su aparición a finales de 2019 [2]. Los síntomas de la infección abarcan signos y síntomas respiratorios y similares a los de la gripe, que pueden ser mínimos o graves, incluyendo disfunción multiorgánica, lo que puede desembocar en hospitalización y muerte en los casos graves [3].

El nirmatrelvir es un antiviral que desactiva una enzima que el virus necesita para reproducirse en el organismo, y el ritonavir (Norvir y genéricos) es un medicamento contra el VIH que inhibe las enzimas que degradan al nirmatrelvir [4]. Dado que la enzima viral que el nirmatrelvir desactiva está muy conservada en todos los coronavirus, se espera que este tratamiento funcione de forma similar en todas las variantes del SARS-CoV-2 [5].

En diciembre de 2021, la FDA otorgó por primera vez la Autorización de Uso de Emergencia (EUA o *Emergency Use Authorization*) al nirmatrelvir y el ritonavir. En mayo de 2023, el fármaco recibió la aprobación regular para su uso en adultos [5]. El uso pediátrico (de 12 a 18 años) solo está permitido bajo la Autorización de Uso de Emergencia. Entre los grupos con alto riesgo de que la covid-19 empeore sin tratamiento se encuentran los adultos de 60 años o más, los fumadores habituales y las personas inmunodeprimidas o con enfermedades cardiovasculares, diabetes u otras enfermedades graves [6].

Cuando se prescribe nirmatrelvir y ritonavir, se debe iniciar lo antes posible tras el diagnóstico de covid-19 y dentro de los cinco días siguientes a la aparición de los síntomas, y se debe tomar dos veces al día durante cinco días consecutivos [7]. Se toman tres comprimidos al mismo tiempo: dos de 150 miligramos (mg) de nirmatrelvir y uno de 100 mg de ritonavir. Para las personas con insuficiencia renal moderada, la dosis de nirmatrelvir se reduce a la mitad (150 mg dos veces al día), pero la dosis de ritonavir se mantiene igual. Este medicamento no está recomendado para pacientes con insuficiencia renal o hepática grave

Ensayos clínicos

La información para la prescripción de nirmatrelvir y ritonavir describe tres ensayos clínicos: uno que apoya su efecto terapéutico y otros dos que muestran los límites de su eficacia para algunos grupos de pacientes.

El primer ensayo, conocido como ensayo EPIC-HR (en pacientes de alto riesgo), incluyó a 2.246 pacientes ambulatorios adultos (con una mediana de edad de 46 años) con enfermedad confirmada entre julio y diciembre de 2021 y que no estaban vacunados. Los sujetos fueron aleatorizados para recibir nirmatrelvir y ritonavir o placebo. El estudio fue de doble ciego. Todos los sujetos tenían al menos un factor de riesgo de progresar a una fase grave de la enfermedad. A los 28 días de haber recibido el tratamiento, se contabilizaron las hospitalizaciones y muertes de los 1.039 sujetos del grupo de tratamiento y de los 1.046 sujetos del grupo placebo que completaron las evaluaciones de seguimiento. Se observaron hospitalizaciones, o muertes, relacionadas con la covid en el 1% y el 6% de los sujetos de esos grupos, respectivamente —una diferencia significativa—. No hubo ningún fallecimiento en el grupo que recibió nirmatrelvir y ritonavir; en el grupo placebo se produjeron 12 fallecimientos.

En el ensayo EPIC-HR se evaluó la proporción de efectos adversos entre uno y 34 días después del inicio del tratamiento y no se encontraron diferencias globales entre los grupos que recibieron el tratamiento y el placebo. Sin embargo, los acontecimientos adversos plausiblemente asociados con nirmatrelvir y ritonavir fueron dos veces más frecuentes que con placebo (8% frente al 4%). Esta diferencia se atribuyó en gran medida a que se detectó disgeusia en el 5,6% de los sujetos que recibieron tratamiento y en el 0,3% de los que recibieron placebo.

El segundo ensayo, conocido como ensayo EPIC-SR (en pacientes de riesgo estándar), tuvo un diseño similar al EPIC-HR pero solo incluyó a personas no vacunadas y sin factores de riesgo para progresar a una fase grave de covid 19 (41% de los sujetos), o bien totalmente vacunadas con al menos un factor de riesgo para que la enfermedad empeorara (59% de los sujetos). Este estudio en 1.075 sujetos no mostró diferencias

estadísticamente significativas relacionadas con la covid-19, entre los grupos de tratamiento y placebo, a los 28 días.

En un tercer ensayo clínico, también de doble ciego, participaron 2.736 sujetos que dieron negativo en las pruebas del SARS-CoV-2 y que vivían en el mismo hogar que alguien a quien se le había diagnosticado recientemente la infección. Estos sujetos fueron distribuidos de forma aleatoria en tres grupos: cinco días con el fármaco y cinco días con placebo, diez días con el fármaco o diez días con placebo. Las pruebas de laboratorio realizadas a lo largo de los 14 días posteriores a la finalización del tratamiento no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, en cuanto a la frecuencia de nuevos casos de covid-19.

Los ensayos y revisiones sistemáticas más recientes confirman los hallazgos de los tres ensayos descritos anteriormente. Una revisión Cochrane concluyó que, en mayo de 2023, la mejor evidencia clínica disponible indicaba que el nirmatrelvir y el ritonavir pueden reducir los ingresos hospitalarios y las muertes, pero probablemente aumenten el riesgo de disgeusia y diarrea relacionadas con el tratamiento [8]. Estos efectos del medicamento fueron evidentes en participantes con covid-19 leve que corrían un alto riesgo de que la enfermedad progresara. La revisión reveló que no estaba claro si los pacientes hospitalizados con covid-19 de moderada a grave se beneficiarían de forma similar.

Un artículo publicado en 2023 en *Reviews of Medical Virology* (Revisiones de Virología Médica) revisó el estudio EPIC-HR y otros tres estudios observacionales más recientes en los que participaron decenas de miles de sujetos, que se hicieron en Israel y Hong Kong [9]. Estos investigadores llegaron a la conclusión de que el nirmatrelvir y el ritonavir eran eficaces para reducir las hospitalizaciones y las muertes en pacientes mayores de 65 años, pero que tales efectos eran inciertos en pacientes más jóvenes.

Además, los estudios de Israel y Hong Kong se realizaron después de que una variante posterior y menos grave del virus (variante Omicron) se convirtiera en dominante. Otro estudio observacional realizado en la Columbia Británica (Canadá), publicado en JAMA Network Open en octubre de 2023, también reveló que el nirmatrelvir y el ritonavir reducen las hospitalizaciones y las muertes a causa de la covid-19 (Omicron), pero solo en personas que presentaban un grado de inmunodepresión de moderado a grave, y sin tomar en cuenta su edad. En este estudio participaron 6.866 personas con una mediana de edad de 70 años [10].

Interacciones con otros medicamentos

Las interacciones importantes y potencialmente peligrosas del nirmatrelvir y el ritonavir con otros medicamentos se detallan en la información de prescripción (el cuadro de "interacciones farmacológicas establecidas y otras potencialmente significativas" tiene una extensión de nueve páginas) y en un artículo de *Worst Pills, Best Pills News* de agosto de 2022, "Interacciones farmacológicas importantes del antiviral combinado para el tratamiento de la covid-19, Paxlovid [11]". Como ejemplos, tales interacciones peligrosas pueden ocurrir si nirmatrelvir se utiliza al mismo tiempo que muchos otros medicamentos de uso frecuente, incluyendo antibióticos, anticoagulantes, antidepresivos, esteroides, inmunosupresores,

opioides y medicamentos para la presión arterial alta o para el cáncer.

Preocupación por el efecto rebote

Existe la inquietud de que el uso del nirmatrelvir y el ritonavir pueda provocar un rebote de los síntomas de la covid-19 después del tratamiento. En diciembre de 2023, los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC o *Centers for Disease Control and Prevention*) analizaron los datos de un estudio aleatorizado controlado y de seis estudios observacionales. El informe de los CDC reveló que cuatro de esos estudios (incluyendo al ensayo aleatorizado) no mostraron ningún efecto rebote relacionado con el uso de nirmatrelvir y ritonavir, mientras que los otros tres estudios sí lo hicieron, aunque todos los efectos fueron leves en cada uno de estos estudios [12]. Los CDC concluyeron que las preocupaciones sobre un posible efecto rebote en los síntomas de la covid-19 no deberían desalentar el uso de nirmatrelvir y ritonavir cuando esté clínicamente indicado.

Qué hacer

Los medicamentos no son un sustituto de la actualización de las vacunas contra la covid-19 [13]; esa es la mejor manera de evitar una enfermedad grave. Si usted cree que tiene covid-19 de leve a moderada, especialmente si tiene un riesgo elevado de progresar a una fase grave de la enfermedad (por ejemplo, si está inmunodeprimido o no está al día con las vacunas contra la covid-19), consulte con un médico justo después de enterarse que tiene covid-19 para discutir si debe tomar nirmatrelvir y ritonavir. Antes de tomar el fármaco, se deben revisar todos sus otros medicamentos para determinar si el riesgo de interacciones con otros fármacos se puede gestionar adecuadamente. Cuando la preocupación por las interacciones con otros medicamentos sea mayor que los posibles beneficios del tratamiento, o cuando estos sean mínimos, como en el caso de las personas que tienen un riesgo bajo de que la enfermedad progrese, no se debe utilizar nirmatrelvir y ritonavir.

Referencias

1. Important drug interactions for the combination antiviral COVID-19 drug PAXLOVID. *Worst Pills, Best Pills News*. August 2022. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/1483>. Accessed March 26, 2024.
2. U.S. Centers for Disease Control and Prevention. COVID Data Tracker. <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#datatracker-home>. Accessed March 7, 2024.
3. Cohen P, Gebo K. COVID-19: Management of adults with acute illness in the outpatient setting. *UpToDate*. January 29, 2024.
4. Pfizer. Label: nirmatrelvir and ritonavir (PAXLOVID). May 2023. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/217188s000lbl.pdf. Accessed March 6, 2024.
5. Food and Drug Administration. FDA revises letter of authorization for the emergency use authorization for Paxlovid. January 29, 2024. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-revises-letter-authorization-emergency-use-authorization-paxlovid>. Accessed March 6, 2024.
6. Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, et al. Oral nirmatrelvir for high-risk, nonhospitalized adults with covid-19. *N Engl J Med*. 2022;386(15):1397-1408.
7. Pfizer. Label: nirmatrelvir and ritonavir (PAXLOVID). May 2023. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/217188s000lbl.pdf. Accessed March 6, 2024.
8. Reis S, Metzendorf MI, Kuehn R, et al. Nirmatrelvir combined with ritonavir for preventing and treating COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023;11(11):CD015395.

9. Zhu CT, Yin JY, Chen XH, et al. Appraisal of evidence reliability and applicability of Paxlovid as treatment for SARS-CoV-2 infection: a systematic review. *Rev Med Virol.* 2023;33(6):e2476.
 10. Dormuth CR, Kim JD, Fisher A, et al. Nirmatrelvir-ritonavir and COVID-19 mortality and hospitalization among patients with vulnerability to COVID-19 complications. *JAMA Netw Open.* 2023;6(10):e2336678.
 11. Important drug interactions for the combination antiviral COVID-19 drug PAXLOVID. *Worst Pills, Best Pills News.* August

2022. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/1483>. Accessed March 26, 2024.
 12. Smith DJ, Lambrou A, Patel P. SARS-CoV-2 rebound with and without use of COVID-19 oral antivirals. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2023;72(51):1357-1364.
 13. Centers for Disease Control and Prevention. Stay up to date with COVID-19 vaccines. March 7, 2024. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/stay-up-to-date.html>. Accessed March 18, 2024.

El desenlace de la vacuna de AstraZeneca contra la covid-19: pasó de ser aclamada como un salvavidas a ser retirada del mercado. Repasamos lo sucedido. (*The unravelling of AstraZeneca’s covid-19 vaccine. It went from being hailed as a lifesaver to getting pulled from the market. I take a look back at what happened.*)

Maryanne Demasi, 9 de julio de 2024

<https://substack.com/home/post/p-145125053>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2024; 27 (3)

Tags: pandemia, vacuna covid, vacuna Oxford, promoción de vacunas, politización de la pandemia, exagerar beneficios de vacunas, efectos adversos de la vacuna covid, ensayo mal diseñado, juicios por efectos adversos de vacuna

En mayo de 2024, la gran empresa farmacéutica AstraZeneca anunció que retiraría del mercado mundial su vacuna contra la covid-19 basada en vector de adenovirus, la cual había desarrollado en colaboración con la Universidad de Oxford.

Cuando surgió por primera vez como candidata a vacuna a finales de 2020, fue aclamada como un hito en la lucha contra la pandemia.

Pero en los años siguientes, la vacuna se enfrentó a numerosas dudas sobre su eficacia, régimen de administración y seguridad.

Se han planteado preguntas válidas sobre cómo fue posible que la vacuna contra la covid-19 de AstraZeneca llegara a comercializarse. Así que he decidido echar un vistazo a su evolución.

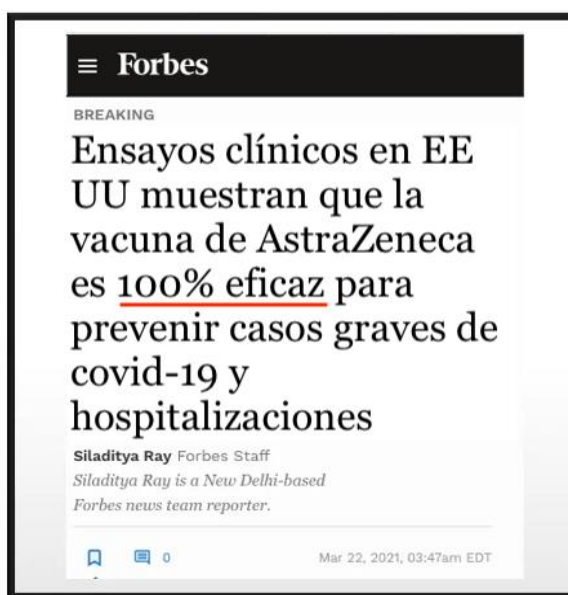
Afirmaciones exageradas

La vacuna de AstraZeneca fue autorizada en el Reino Unido, Europa, Asia y Australia.

En febrero de 2021, AstraZeneca se jactó en un comunicado de prensa de que los primeros resultados de su ensayo clínico de fase III demostraron que la vacuna podía proporcionar una protección del 100% contra los casos graves de la enfermedad, la hospitalización y la muerte [1].



La noticia se divulgó por todos lados. Desde periódicos sensacionalistas hasta revistas médicas, todo el mundo estaba ansioso por informar sobre este extraordinario hallazgo que la empresa farmacéutica había mencionado en su comunicado de prensa.



Los políticos se unieron al coro.

El entonces ministro de salud australiano, Greg Hunt, se presentó ante la prensa para dar fe de la seguridad de la vacuna y animó a la gente a ponérsela [2].

El primer ministro, Scott Morrison, afirmó que los australianos podían tener "absoluta confianza" en la vacuna y se mostró entusiasmado por el hecho de que se fabricaran más de 50 millones de dosis en una instalación local de Melbourne [3, 4].

Pero ¿era demasiado buena para ser verdad?

En una inesperada amonestación, el Comité de Supervisión de Seguridad de Datos (*DSMB o Data Safety Monitoring Board*), que se encargaba de supervisar el ensayo clínico, reprendió a AstraZeneca por hacer públicos datos "seleccionados por conveniencia", que podrían haber dado la impresión de que la vacuna era más eficaz que lo que en realidad era [5].

"Decisiones como esta son las que merman la confianza del público en el proceso científico", comentó el Comité de Supervisión de Seguridad de Datos.

El Comité de Supervisión de Seguridad de datos también escribió a la agencia de Anthony Fauci, los Institutos Nacionales de Salud (NIH o *National Institutes of Health*) [6], preocupado porque AstraZeneca había hecho pública "información desactualizada de ese ensayo, que pudo haber proporcionado una visión incompleta de los datos sobre la eficacia de la vacuna".

Pero Fauci restó importancia a las preocupaciones diciendo a millones de espectadores en *Good Morning America* (Buenos Días América) que se trataba simplemente de "una equivocación" de AstraZeneca, y que el Comité de Supervisión de Seguridad de Datos estaba siendo "bastante duro".

"Es realmente lamentable que esto haya sucedido", dijo Fauci a los telespectadores [7]. "El hecho es que es muy probable que se trate de una vacuna muy buena, y este tipo de cosas... realmente arrojan algunas dudas sobre las vacunas y quizá contribuyen a la indecisión. No era necesario".

Aparecen los coágulos de sangre

Poco después del lanzamiento de la vacuna empezaron a aparecer signos preocupantes.

Los sistemas de vigilancia europeos detectaron casos graves de una enfermedad de coagulación sanguínea llamada trombosis con trombocitopenia (STT) tras la vacunación, que estaban causando discapacidad grave, hospitalización y muerte.

Austria fue el primer país en actuar.

El 7 de marzo, las autoridades austriacas anunciaron que suspenderían un único lote de la vacuna de AstraZeneca [8], después de que dos mujeres (de 35 y 49 años) desarrollaran graves coágulos sanguíneos; una de ellas falleció.

Cuatro días después, tres países nórdicos —Dinamarca, Noruega e Islandia— suspendieron por completo la vacuna de AstraZeneca [9], hasta que se pudieran obtener más datos sobre su seguridad.

Uno por uno, los países europeos empezaron a abandonar la vacuna [10]: Alemania, Francia, España, Estonia, Lituania, Luxemburgo, Italia y Letonia.

Se estaba produciendo un desastre de relaciones públicas.

Gestión de la crisis

Todos, desde los responsables políticos hasta los medios de comunicación y las sociedades académicas, entraron en acción para minimizar las dudas sobre la vacuna.

John Skerritt, jefe de la Agencia Reguladora de Medicamentos de Australia, la Administración de Bienes Terapéuticos (*TGA o Therapeutic Goods Administration*), declaró en la radio de Sydney que su agencia "no había encontrado ninguna evidencia de estos coágulos" entre los australianos [11].

Paul Kelly, director médico australiano, afirmó que "no había pruebas de que causara coágulos sanguíneos", y el primer ministro Morrison dijo que no había recibido "ningún consejo para pausar el lanzamiento en Australia" [12, 13].

En medio de toda la publicidad sobre los coágulos sanguíneos, AstraZeneca anunció su intención de reclutar a un nuevo "Especialista en Comunicaciones" que ayudara a transformar la narrativa negativa en positiva.

pharma in focus

22 Mar - 28 Mar 2021

Noticias

El nuevo empleado de AZ devuelve el brillo a la vacuna

Publicado el 26 de marzo de 2021 AM

La vacuna covid-19 de AstraZeneca, plagada de mala publicidad sobre su eficacia, los coágulos sanguíneos y los datos desactualizados, está a punto de tomar impulso gracias a que la empresa ha creado un nuevo puesto en Australia para restablecer la confianza del público en la vacuna, en vísperas de un lanzamiento masivo a escala nacional.

AstraZeneca está reclutando activamente a un Especialista en Comunicación Médica sobre Vacunas para producir materiales para "la gestión de cuestiones médicas clave y proporcionar apoyo en materia de publicaciones y relaciones con los medios".

Utilizando claramente la ciencia como herramienta para fortalecer el apoyo a la vacuna que recibirá la mayoría de los australianos, el objetivo de este puesto es apoyar tanto a los equipos internos como a los "socios externos", proporcionando información científica actualizada en relación con el programa de la vacuna covid-19.

"Se le pedirá que mantenga un monitoreo activo de los materiales desarrollados externamente en el dominio público, que asegure la alineación con las comunicaciones científicas internas y que identifique cualquier inconsistencia para mitigar el riesgo", dice la descripción del trabajo.

AstraZeneca también inició colaboraciones con celebridades internacionales como el músico y ganador de un Oscar, Jeff Bridges, que participó en la campaña "*Up The Antibodies*" ("Arriba los anticuerpos") para fomentar la vacunación y otros tratamientos de AstraZeneca [14].

La Academia Australiana de Ciencias anunció que, después de vacunarse, el riesgo de muerte por trombosis con trombocitopenia (STT) era de "uno en un millón", y que era más probable que te cayera un rayo que morir de esa enfermedad [15].

Si decide ponerse la vacuna de AstraZeneca, el riesgo de muerte por STT es de **1 en un millón**

y el riesgo de desarrollar la enfermedad es menos de 30 en un millón.

El síndrome de trombosis con trombocitopenia (STT) es una enfermedad poco frecuente que se ha notificado en algunas personas que han recibido vacunas contra la covid-19 basadas en vector de adenovirus. El STT es diferente de otros trastornos más comunes de coagulación de la sangre, ya que se desencadena por una respuesta inmunitaria.

Tener antecedentes de coágulos, o cualquier otro problema de salud, no aumenta el riesgo de padecer una STT producida por la vacuna de AstraZeneca.

El riesgo de muerte por anestesia general es de **18 en un millón.**



El riesgo de muerte por intoxicación accidental es de **55 en un millón.**



El riesgo de ser alcanzado por un rayo es de **2 en un millón.**



Pero, ¿cómo se compara esto con otras situaciones?

El riesgo de muerte por alpinismo es de **3 en un millón.**



El riesgo de muerte por dar a luz es de **67 en un millón.**



El riesgo de muerte por tomar aspirina a diario es de **100 entre un millón.**



1 entre un millón es realmente raro.

Si considera la posibilidad de vacunarse contra la covid-19, es importante recordar que los beneficios demostrados superan considerablemente los escasos riesgos.

Sin embargo, poco pudo hacer para frenar el flujo de informes de personas que estaban muriendo por coágulos sanguíneos graves, poco después de la vacunación.

En mayo de 2021, la agencia reguladora de medicamentos del Reino Unido informó sobre 242 casos de coágulos y 49 muertes, tras la inyección con la vacuna de AstraZeneca [16], lo que llevó al Comité Conjunto de Vacunación e Inmunización (JCVI o *Joint*

Committee on Vaccination and Immunisation) a recomendar que se ofreciera una vacuna alternativa a los menores de 40 años.

El gobierno australiano actualizó discretamente los formularios de "consentimiento informado" que se entregaban a las personas que se querían vacunar, para incluir preguntas sobre sus antecedentes de coágulos sanguíneos.

El Grupo Australiano de Asesoramiento Técnico sobre Inmunización (*ATAGI o Australian Technical Advisory Group on Immunisation*) cambió sus recomendaciones y propuso que la vacuna se limitara a las personas mayores de 50 años [17].

Dos meses después, el ATAGI elevó [18] el límite de edad a por encima de los 60 años.

Ensayo clínico corrupto

El ensayo clínico de fase III de AstraZeneca fue controvertido desde el principio. Se llevó a cabo en varios centros de investigación, y los participantes estuvieron en protocolos diferentes [19].

Algunos participantes recibieron una dosis, otros dos. Algunos recibieron placebos de solución salina, mientras que otros recibieron la vacuna meningocócica (MenACWY) como placebo, además de paracetamol para ayudar a "cegar" a los participantes.

Esto dificultó la evaluación de los efectos adversos de todo el ensayo y también dio lugar a errores de dosificación, ya que algunos participantes recibieron dosis más bajas de la vacuna que otros [20].

Para acabar de complicar las cosas, AstraZeneca tuvo que explicar por qué los que recibieron una dosis más baja de la primera inyección estaban mejor protegidos contra la infección que los que recibieron dos dosis completas [21].

Cuando por fin se publicaron los resultados del ensayo clínico en la revista médica, *New England Journal of Medicine*, uno de los participantes delató a los investigadores [22].

Brianne Dressen participó en el ensayo y se sintió mal casi inmediatamente después de su primera dosis. Empezó a sentir hormigueos y pinchazos en el brazo derecho, un trastorno denominado parestesia, el cual se extendió al brazo izquierdo y a otras partes del cuerpo

Esa misma noche aparecieron otros síntomas progresivamente preocupantes, como visión borrosa, visión doble, dolor de cabeza, sensibilidad al sonido, un fuerte zumbido en los oídos (tinnitus), náuseas, vómitos, fiebre y escalofríos.

Los investigadores la retiraron del ensayo y desactivaron la aplicación de su teléfono inteligente con la que registraba todos sus síntomas, borrando así sus registros.

La publicación del ensayo en el *New England Journal of Medicine* tampoco incluía información sobre los daños que le había causado la vacuna, y cuando Dressen pidió al redactor jefe de la revista, Eric Rubin, que corrigiera la publicación para incluir sus datos, este se negó [23].

Demandas en curso

En marzo de este año, docenas de pacientes y familiares iniciaron acciones legales contra AstraZeneca en la Corte Suprema del Reino Unido, después de que la vacuna terminara con la vida de sus seres queridos o les dejara secuelas catastróficas por STT [24].

Jaime Scott es el principal demandante, quien sufrió un daño cerebral permanente por un coágulo de sangre, tras recibir la vacuna de AstraZeneca en abril de 2021.

El caso se ha presentado bajo la Ley de Protección al Consumidor del Reino Unido, para eludir la inmunidad legal que el Gobierno británico concedió a AstraZeneca en el momento en que se aprobaron las vacunas.

Los documentos judiciales de este caso revelan que AstraZeneca ha admitido que su vacuna contra la covid-19 puede, en casos muy raros, causar STT [25].

También en mayo de este año, Dressen presentó una demanda contra AstraZeneca, después de que la empresa se negara a cubrir sus gastos hospitalarios y las crecientes facturas médicas [26].

El formulario de consentimiento que firmó antes de participar en el ensayo clínico estipulaba que la empresa "cubriría los costes de los daños ocasionados por la investigación" y que "pagaría los gastos del tratamiento médico" [27].

Dado que AstraZeneca se ha negado a cumplir sus obligaciones, Dressen está buscando daños económicos y emocionales pasados y futuros.

Adiós a la vacuna

En octubre de 2021, casi 12,5 millones de dosis de la vacuna de AstraZeneca se habían administrado a australianos.

Pero los temores persistentes de coágulos sanguíneos potencialmente mortales llevaron a las autoridades a recomendar otras marcas de vacunas contra la covid-19 (Pfizer y Moderna).

La fabricación de la vacuna de AstraZeneca en Australia cesó a finales de 2021, y en marzo de 2023 ya no estaba disponible [28].

Hasta la fecha, la Administración de Bienes Terapéuticos de Australia afirma que la incidencia de STT, tras la vacuna de AstraZeneca, es de 1 entre 50.000.

A pesar de que se notificaron más de 1.000 muertes a la Administración de Bienes Terapéuticos tras la vacunación contra la covid-19, solo 13 muertes se han atribuido a la vacuna de AstraZeneca.

En 2021, se presentó una solicitud de libertad de información a la Administración de Bienes Terapéuticos, pidiendo detalles de su investigación sobre las más de 1.000 muertes notificadas, pero la agencia denegó la solicitud, lo que plantea serias dudas de que alguna vez se llevara a cabo una investigación exhaustiva e independiente sobre las muertes relacionadas con la vacuna covid-19 en Australia.

Referencias

- COVID-19 Vaccine AstraZeneca confirms 100% protection against severe disease, hospitalisation and death in the primary analysis of Phase III trials. AstraZeneca. February 3, 2021. <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2021/covid-19-vaccine-astrazeneca-confirms-protection-against-severe-disease-hospitalisation-and-death-in-the-primary-analysis-of-phase-iii-trials.html#>
- Hunt, G. Second COVID-19 vaccine now in use in Australia. Department of Health and Aged Care. March 9, 2021. <https://www.health.gov.au/ministers/the-hon-greg-hunt-mp/media/second-covid-19-vaccine-now-in-use-in-australia>
- Morrison, S. (February 15, 2021). #LIVE: Important vaccine update. [Video attached]. Facebook. <https://www.facebook.com/scom30/videos/1678890372283070/>
- CSL Behring. CSL Reaffirms Commitment to Manufacture AstraZeneca COVID Vaccine into 2022. Global Newsroom | CSL. October 14, 2021. <https://newsroom.csl.com/2021-10-14-CSL-Reaffirms-Commitment-to-Manufacture-AstraZeneca-COVID-Vaccine-into-2022>
- Neergaard, L. & Miller, Z. AstraZeneca accused of cherry-picking vaccine study data | AP News. AP News. March 23, 2021. <https://apnews.com/article/astrazeneca-may-have-used-outdated-info-vaccine-trial-a98ef616f4e861a4b7568891d06b7da8>
- NIAID statement on AstraZeneca vaccine. National Institutes of Health (NIH). March 23, 2021. <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/niaid-statement-astrazeneca-vaccine>
- Vann, M. Fauci calls “outdated” data in AstraZeneca’s US vaccine trial “unfortunate.” ABC News. March 23, 2021. <https://abcnews.go.com/Politics/fauci-calls-outdated-data-astrazenecas-us-vaccine-trial/story?id=76629244>
- Burger, L., & Shields, M. Austria suspends AstraZeneca COVID-19 vaccine batch after death. Reuters. March 7, 2021. <https://www.reuters.com/article/idUSKBN2AZ0AN/>
- Reuters. (March 11, 2021). Denmark, Norway, Iceland halt use of AstraZeneca’s vaccine. [Video]. Youtube. https://www.youtube.com/watch?v=X4K7gwCiBng&ab_channel=Reuters
- Dean, G., & Schuster-Bruce, C. Sweden joins Germany, France, and 15 other countries in suspending AstraZeneca’s vaccine over possible side effects. Business Insider. March 16, 2021. <https://www.businessinsider.com/astrazeneca-covid-vaccine-countries-suspend-denmark-thailand-batch-blood-clots-2021-3?r=MX&IR=T>
- Therapeutic Goods Administration Adj. Professor John Skerritt’s interview on 2GB Radio on 16 March 2021. Department of Health and Aged Care. March 17, 2021. <https://www.health.gov.au/news/therapeutic-goods-administration-adj-professor-john-skerritts-interview-on-2gb-radio-on-16-march-2021>
- Chief Medical Officer, Professor Paul Kelly’s press conference on 16 March 2021. Department of Health and Aged Care. March 16, 2021. <https://www.health.gov.au/news/chief-medical-officer-professor-paul-kellys-press-conference-on-16-march-2021>
- ABC News. Scott Morrison stands by AstraZeneca COVID vaccine rollout after blood clot concerns overseas. March 12, 2021. <https://www.abc.net.au/news/2021-03-12/scott-morrison-astrazeneca-pfizer-covid-vaccine-rollout-delays/13241496>
- AstraZeneca Partners with Jeff Bridges, Kumail Nanjiani, and Emily V. Gordon to Educate the Immunocompromised Community about Added Protection Against COVID-19. AstraZeneca. September 15, 2022. <https://www.astrazeneca-us.com/media/press-releases/2022/astrazeneca-partners-with-jeff-bridges-kumail-nanjiani-and-emily-gordon-to-educate-the-immunocompromised-community-about-added-protection-against-covid-19.html>
- AstraZeneca vaccine: risk of death is 1 in a million, but what does that mean? Australian Academy of Science. January 13, 2022. <https://www.science.org.au/curious/people-medicine/astrazeneca-vaccine-risk-death-1-million-what-does-mean>
- Gallagher, B. J. Under 40s to be offered alternative to AZ vaccine. BBC. May 7, 2021. <https://www.bbc.com/news/health-57021738>
- ATAGI statement on AstraZeneca vaccine in response to new vaccine safety concerns. Department of Health and Aged Care. April 8, 2021. <https://www.health.gov.au/news/atagi-statement-on-astrazeneca-vaccine-in-response-to-new-vaccine-safety-concerns>
- Patty, R. C. A. AstraZeneca vaccine age recommendation raised to 60. The Sydney Morning Herald. June 17, 2021. <https://www.smh.com.au/politics/federal/astrazeneca-vaccine-age-recommendation-raised-to-60-20210617-p581t3.html>
- Supplementary appendix. The Lancet. August 13, 2020. [https://www.thelancet.com/cms/10.1016/S0140-6736\(20\)31604-4/attachment/c33b2928-2ef0-4fd8-a77f-31c3b2d80eb0/mmc1.pdf](https://www.thelancet.com/cms/10.1016/S0140-6736(20)31604-4/attachment/c33b2928-2ef0-4fd8-a77f-31c3b2d80eb0/mmc1.pdf)
- Samuelson, K. AstraZeneca’s vaccine dosing ‘mistake’ led to new dosage finding in mice. Northwestern Now. (n.d.). <https://news.northwestern.edu/stories/2021/10/astrazeneca-vaccine-dosing-mistake-new-dosage/>
- Voysey, M., A Madhi, S., & Costa Clemens, S. A., et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. The Lancet. January 9, 2021. [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)32661-1/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)32661-1/fulltext)
- Falsey, A. R., Sobieszczyk, M. E., Hirsch, I., Sproule, S., et al. Phase 3 Safety and Efficacy of AZD1222 (CHADOX1 NCOV-19) COVID-19 vaccine. New England Journal of Medicine. September 29, 2021; 385(25), 2348–2360. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2105290>
- Healy, D., & Healy, D. New England Journal of Misinformation. Dr. David Healy. November 25, 2021. <https://davidhealy.org/new-england-journal-of-misinformation/>
- Dyer, C. Patients launch legal action against AstraZeneca over its covid-19 vaccine. BMJ. March 28, 2023; p725. <https://doi.org/10.1136/bmj.p725>
- Team, I., & Mendick, R. AstraZeneca admits its Covid vaccine can cause rare side effect in court documents for first time. The Telegraph. May 3, 2024. <https://www.telegraph.co.uk/news/2024/04/28/astrazeneca-admits-covid-vaccine-causes-rare-side-effect/>
- Dressen v. AstraZeneca Complaint. Document Cloud. May 13, 2024. <https://s3.documentcloud.org/documents/24661504/dressen-complaint.pdf>
- Participant Information Sheet and Consent Form and Hipaa Authorization. Document Cloud. May 13, 2024. <https://s3.documentcloud.org/documents/24661537/dressen-consent-form.pdf>
- Foster, A., Smith, R., & Brown, N. ‘Beginning of the end’ for AZ jab. News.com.au. October 13, 2021. <https://www.news.com.au/technology/science/australia-covid-news-live-cases-restrictions-and-vaccination-updates/news-story/a5ebcc33a7e6c65b093be0feafa3b465>

Innovación

Premios Prescrire 2023 para medicamentos (2023 Prescrire Drug Awards)

Prescrire International 2024; 33 (259): 132-134

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2024; 27 (3)

Tags: premios a la innovación farmacéutica, blinatumomab, Blincyto, leucemia linfoblástica aguda, transparencia de las empresas farmacéuticas

Cada mes, el equipo editorial de *Prescrire* ayuda a los profesionales de la salud a decidir qué nuevos productos o indicaciones, de la multitud que se autorizaron recientemente, merecen un lugar en la lista de opciones de tratamientos útiles y cuáles deben evitarse. Para esto realizamos análisis sistemáticos de los datos de evaluaciones relevantes disponibles sobre nuevos medicamentos, nuevas indicaciones, nuevas formas farmacéuticas y nuevas dosis autorizadas en Europa o Francia. Las autorizaciones europeas constituyen la mayoría y son el foco de nuestra edición en inglés, *Prescrire International*. Los Premios *Prescrire* 2023 para Medicamentos se basan en las revisiones publicadas en la sección “Permisos de Comercialización” de nuestra edición en francés durante 2023.

El equipo multidisciplinario de *Prescrire* ha estado realizando y publicando análisis independientes de medicamentos durante 43 años, libres de la influencia de cualquier empresa del ámbito de la salud.

Sin Píldora Dorada (Pilule d'Or) y solo un premio Prescrire para medicamentos

Ninguno de los medicamentos que *Prescrire* examinó en 2023 representó un avance terapéutico importante digno del Premio “Píldora Dorada”. Solo un medicamento recibió un premio y ganó un lugar en la Lista de Honor.

Lista de Honor: blinatumomab (Blincyto) para leucemia linfoblástica aguda infantil en primera recaída de alto riesgo.

Aproximadamente un 15% a un 20% de los niños con leucemia linfoblástica aguda (LLA) experimentan una recidiva después del tratamiento de primera línea. La recaída se considera de alto riesgo cuando ocurre durante los 18 meses después del diagnóstico o durante los 6 meses después de completar el tratamiento de primera línea. Por lo general, se trata con varios ciclos de quimioterapia, sin un protocolo estándar.

El anticuerpo monoclonal biespecífico anti-CD19 y anti-CD3 *blinatumomab* se evaluó como terapia de consolidación en niños con LLA con cromosoma filadelfia negativo en primera recaída de alto riesgo, en un ensayo clínico aleatorizado abierto que lo comparó con la quimioterapia en 108 pacientes. Cuando se había dado seguimiento a la mitad de los pacientes durante al menos 31 meses, la mortalidad en el grupo de *blinatumomab* fue de aproximadamente un 17%, frente al 43% en el grupo que recibió quimioterapia. Se han publicado algunos datos a largo plazo desde nuestra última búsqueda bibliográfica para el artículo inicial sobre esta autorización [1]. Según estos datos, obtenidos cuando se había dado seguimiento a la mitad de los pacientes durante al menos 44 meses, la mortalidad estimada a los cuatro años fue del 23% en el grupo *blinatumomab*, frente al 51% en el

grupo control. Estas diferencias en la mortalidad son estadísticamente significativas.

Otro ensayo clínico aleatorizado abierto comparó al *blinatumomab* con la quimioterapia, utilizando una dosis de *blinatumomab* diferente a la recomendada en el resumen europeo de las características del producto (SmPC). Los resultados también mostraron una mortalidad inferior en el grupo *blinatumomab*.

Los principales efectos adversos del *blinatumomab* son los siguientes: trastornos neurológicos, pancreatitis, síndrome de lisis tumoral y trastornos hematológicos. En estos ensayos clínicos, los efectos adversos graves del *blinatumomab* parecieron ser menos frecuentes que los ocasionados por la quimioterapia que recibieron los grupos control. Sin embargo, la calidad de esta evidencia se ve socavada por la ausencia de enmascaramiento.

Una notable reducción de la mortalidad, demostrada en dos ensayos clínicos comparativos aleatorizados en niños con LLA en primera recaída de alto riesgo, es un claro avance terapéutico que justifica el lugar del *blinatumomab* en la Lista de Honor de este año.

El *blinatumomab* ilustra cómo el balance riesgo-beneficio de un medicamento depende del problema clínico. Al no tener evidencia de que *blinatumomab* mejore los resultados clínicos en adultos con LLA que están en remisión pero tienen células leucémicas residuales, su balance riesgo-beneficio para ese problema es desfavorable (ver *Prescrire Int* n° 223).

Píldora Dorada (Pilule d'Or)

La "Píldora Dorada" se otorga a los medicamentos que representan un gran avance terapéutico en un área particularmente desatendida.

No se otorgó en 2023

Lista de Honor 2023

Los medicamentos incluidos en la Lista de Honor constituyen un claro avance para algunos pacientes en comparación con las opciones terapéuticas existentes, aunque con limitaciones.

• Blincyto® (blinatumomab) Amgen

Para leucemia linfoblástica aguda infantil en primera recaída de alto riesgo (*Prescrire Int* n° 248)

Notables

Los medicamentos considerados “Notables” proporcionan una mejora modesta en la atención al paciente.

No hubo medicamentos Notables en 2023

Premios Prescrire 2023 para envases

Cuando *Prescrire* evalúa el balance riesgo-beneficio de un medicamento o su facilidad de uso, su envase es un factor importante a tener en cuenta. ¿Ayuda el envase a garantizar la seguridad de los pacientes, sus familias y sus cuidadores? ¿Hay

algún aspecto del envase que aumente el riesgo de errores de medicación o represente un peligro en particular? ¿Está el envase bien diseñado desde la perspectiva del usuario y, en particular, se pueden medir con precisión las dosis requeridas?

Nuestros análisis de envases tienen en cuenta muchos factores, a saber: el problema clínico para el que se utilizará el medicamento; los pacientes que es probable que lo reciban, especialmente mujeres embarazadas, niños o personas mayores; si serán los familiares, cuidadores o enfermeras quienes prepararán y administrarán el medicamento; y si se utilizará en una situación de emergencia, en hospitales o en la comunidad, obtenido bajo receta, por consejo de un farmacéutico de la comunidad o comprado por el paciente a un vendedor de internet.

Se analiza cada aspecto del envase en cuanto a su impacto sobre la calidad de la atención y la seguridad de los usuarios y las personas que los rodean. Examinamos en particular:

- Si las denominaciones comunes internacionales (DCI) son claramente legibles y si las diferentes dosis del mismo medicamento se distinguen fácilmente
- La claridad de cualquier información presentada gráficamente, como diagramas, pautas posológicas, símbolos o pictogramas
- Los dispositivos proporcionados para preparar, medir y administrar dosis
- El riesgo de que alguien que no sea el paciente — especialmente niños— pueda ingerir el medicamento sin que sus cuidadores lo noten
- La calidad y claridad de la información proporcionada en el prospecto, especialmente la información sobre cómo usar el producto, sus efectos adversos, las situaciones y grupos de pacientes para los que el medicamento representa un riesgo en particular, así como cualquier información disponible a través de un código QR en la caja.

Los “Premios *Prescrire* 2023 para Envases” se otorgan a los envases de medicamentos evaluados en nuestra edición en francés durante 2023. Dos productos han recibido un premio por su envase particularmente bien diseñado. Sin embargo, varios productos recibieron una “Tarjeta Roja” porque su envase puede provocar errores de medicación o representar otros peligros.

Premios *Prescrire* 2023 para Envases

Envase bien diseñado para la administración oral de dosis altas de dexametasona

Dexliq en solución oral (*dexametasona*) - Theravia (autorización francesa) (Rev *Prescrire* n° 473)

Envase que hizo que el uso de fentanilo intranasal fuera más seguro

Spray nasal **Instanyl DoseGuard (fentanilo)** - Takeda [Procedimiento centralizado UE] (*Prescrire Int* n° 257)

El *fentanilo* intranasal está autorizado para aliviar el dolor irruptivo¹ en pacientes con cáncer, como complemento a un tratamiento de mantenimiento con opioides bien administrado. Inicialmente, el spray nasal de *fentanilo* se comercializó bajo la marca “Instanyl” en un envase multidosis en spray con cierre a prueba de niños, sin un mecanismo de bloqueo para prevenir sobredosis. Posteriormente, junto con estos envases multidosis se comercializaron envases en spray de dosis única con un empaque secundario protegido por una película a prueba de niños, pero, al menos en Francia, sólo estaban disponibles en hospitales.

En 2023, el spray nasal de *fentanilo* se comercializó con un nuevo envase bajo la marca “Instanyl DoseGuard”, compuesto por un envase multidosis en spray con tapa a prueba de niños y un botón lateral para desbloquear el dispositivo. Un sistema electrónico de control de dosis limita la cantidad de dosis consecutivas a dos, de acuerdo con la recomendación del resumen de las características del producto (SmPC) para tratar cada episodio de dolor irruptivo con no más de dos dosis, administradas con al menos 10 minutos de diferencia.

En la práctica, cuando se administran dos dosis consecutivas en un período de 60 minutos, un mecanismo de bloqueo automático impide cualquier administración adicional durante dos horas. Este sistema está diseñado para limitar las sobredosis accidentales, que pueden ser mortales. El proceso de preparación inicial es complejo, y los pacientes deben aprender cómo funciona el sistema de bloqueo, pero “Instanyl DoseGuard” logra que el uso de opioides sea más seguro para los pacientes y las personas que los rodean, especialmente los niños, y al mismo tiempo, permite cierta flexibilidad para ajustar la dosis al nivel de dolor que experimentan los pacientes, tanto en la comunidad como en los hospitales.

Tarjetas Rojas

39 medicamentos autorizados en la Unión Europea o Francia en envases de mala calidad recibieron una “Tarjeta Roja” por varias razones:

- Formas orales sólidas suministradas en envases multidosis: dificultan la identificación del medicamento una vez retirado del envase y hay riesgo de exposición accidental al medicamento, especialmente en niños
- Formas orales líquidas suministradas en envases sin tapa a prueba de niños: riesgo de exposición accidental al medicamento, especialmente en niños
- Una solución oral suministrada en un frasco gotero, con una dosis recomendada de hasta 60 gotas: riesgo de errores de dosificación
- Envases con apariencia similar: riesgo de administración del medicamento incorrecto
- Falta de resalte de las DCI: es difícil identificar las sustancias farmacológicas presentes

¹ Exacerbación aguda del dolor de rápida aparición, corta duración y de intensidad moderada o elevada, que ocurre de

forma espontánea o en relación con un evento predecible o no predecible.

- Información incompleta sobre los riesgos durante el embarazo: riesgo de embriotoxicidad, fetotoxicidad o complicaciones durante el embarazo.

Premios *Prescrire* 2023 a la información

Los Premios a la información anuales de *Prescrire* se basan en la calidad de la documentación e información que proveen las empresas farmacéuticas en respuesta a las solicitudes del equipo editorial de *Prescrire*. Utilizamos esta documentación para preparar los artículos publicados en la sección “Permisos de Comercialización” de nuestra edición en francés. Los Premios *Prescrire* a la información se centran en el nivel de transparencia que las empresas han demostrado a lo largo del año en respuesta a nuestras solicitudes de documentación e información.

¿Qué información solicita *Prescrire* a las empresas farmacéuticas y por qué? Además de la información que *Prescrire* recopila a través de una búsqueda sistemática de la literatura científica y la documentación que proveen las autoridades de salud, solicitamos sistemáticamente a las farmacéuticas que nos envíen datos sobre sus medicamentos, desde la autorización de comercialización hasta la vigilancia posterior a la comercialización.

Principalmente solicitamos datos sobre eficacia y efectos adversos, elementos del envase, las condiciones en las que los pacientes pueden acceder al medicamento, su categoría de reembolso en Francia y la fecha planeada para el lanzamiento al mercado o las razones por las que se retiró del mercado.

Solicitamos toda esta información para proporcionar a los profesionales de la salud conocimientos científicos actualizados para evaluar el balance riesgo-beneficio del medicamento en cuestión, promover el uso correcto de los medicamentos y ayudar a garantizar la seguridad del paciente, y también para compartir información práctica sobre disponibilidad, reembolso, etc.

Transparencia a menudo limitada. *Prescrire* solicitó información a 89 empresas farmacéuticas en 2023. Solo seis de ellas obtuvieron un lugar en la Lista de Honor de los Premios a la información 2023, al responder con documentación detallada que trataba todos los aspectos de las solicitudes de *Prescrire*. Cuatro de ellas fueron calificadas como "Sobresalientes" por enviar información y documentos particularmente útiles de manera oportuna: Amryt Pharmaceuticals, EG Labo, Ever Pharma y Theravia (anteriormente Cell Therapies Research & Services).

Las empresas farmacéuticas de la Lista de Honor de los Premios a la información 2023 eligieron ser abiertas y demostraron que la transparencia es factible, al proporcionar documentos o información que no están disponibles públicamente, tales como:

- Informes de Estudios Clínicos (IEC), que contienen detalles sobre los protocolos y los resultados de los ensayos clínicos, especialmente sobre los efectos adversos.
- Informes Periódicos de Actualización de Seguridad (PSUR), que permiten una mejor comprensión de los efectos adversos del medicamento.

- Documentación presentada a la Autoridad de Salud de Francia (HAS) para solicitar la elegibilidad para el reembolso del seguro médico nacional o que se apruebe su uso en hospitales. Estos documentos contienen datos clínicos y administrativos útiles.

- Información sobre cuándo terminará su monopolio y cuándo se podrán comercializar versiones genéricas del medicamento.
- Información sobre la fecha en que el medicamento entrará al mercado
- Elementos del envase.

Por el contrario, 13 empresas farmacéuticas decidieron no compartir información con *Prescrire*. No respondieron a solicitudes repetidas, algunas afirmando que no tienen tiempo, mientras que otras indicaron claramente su decisión de no proveer información a *Prescrire*. Estas compañías recibieron una “Tarjeta Roja” a la información.

Transparencia: no es solo un principio, sino un deber para las empresas farmacéuticas. Las empresas farmacéuticas poseen una gran cantidad de documentos que suelen hacer inaccesibles al público, en particular ciertos datos de evaluaciones. Los ciudadanos europeos tienen derecho a acceder a los datos clínicos que se utilizan para otorgar los permisos de comercialización. Los datos de evaluaciones no son datos confidenciales. De hecho, el Defensor del Pueblo Europeo consideró infundado el argumento de que la divulgación de informes de estudios clínicos podría perjudicar los intereses comerciales de las empresas. La propia EMA considera “divulgables” a los documentos que contienen datos clínicos recibidos con relación a las evaluaciones europeas, como los PSUR e IEC. Y cuando las farmacéuticas cuestionaron a la EMA por haber divulgado estos datos, el Tribunal de Justicia de la Unión Europea falló a favor de la EMA. Las empresas farmacéuticas tienen el deber de proveer información médica, y esto incluye la responsabilidad de compartir datos clínicos.

Es posible proveer información de gran calidad, pero sigue siendo la excepción. En 2023, algunas empresas farmacéuticas demostraron que es posible estar comprometidos con la divulgación y tener políticas empresariales de transparencia. Ellos sirven de ejemplo para que todos los demás los sigan.

Premios *Prescrire* a la información De las 89 empresas que contactamos para obtener información:

6 llegaron a la Lista de Honor
70 no están en la Lista de Honor, pero tampoco recibieron una Tarjeta Roja
13 recibieron una Tarjeta Roja

Lista de Honor

- **Sobresaliente:** Amryt Pharmaceuticals, EG Labo, Ever Pharma, Theravia (anteriormente Cell Therapies Research & Services)
- **Seguido por:** Arrow Génériques, Lundbeck

Tarjetas Rojas

Alk-Abelló, Amgen, Bayer Healthcare, Bristol-Myers Squibb, Genzyme (Sanofi Group), Incyte Biosciences, Janssen Cilag, Kyowa Kirin Pharma, Menarini, MSD, Sanofi Aventis (Sanofi Group), Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma, X.O.

Referencias

1. Locatelli F et al. "Improved survival and MRD remission with blinatumomab vs. chemotherapy in children with first high-risk relapse B-ALL" *Leukemia* 2023; 37 (1): 222-225.

Avances en el desarrollo de vacunas contra los parásitos

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2024; 27 (3)

Tags: vacunas contra malaria, vacuna antipalúdica, vacuna contra helmintos, Fiocruz, vacuna antiparasitaria

Según un artículo publicado por la BBC [1], el proceso de fabricación de vacunas contra parásitos es extremadamente desafiante, pero los científicos parece que están logrando grandes avances. A continuación, los puntos más importantes.

En enero, Camerún se convirtió en el primer país del mundo en implementar la vacunación sistemática contra la malaria, y en febrero Burkina Faso le siguió los pasos.

Los casos de malaria están aumentando [2], y se calcula que aproximadamente 600.000 personas mueren de malaria cada año. Entre los factores que han impedido el control de la enfermedad figuran el cambio climático, los conflictos bélicos, los efectos persistentes de la covid-19 en los sistemas de salud y la tenaz adaptabilidad de los mosquitos portadores de la malaria. Todos estos factores han hecho que las medidas de prevención de la malaria tales como los insecticidas rociados en interiores y los mosquiteros tratados con insecticidas- estén perdiendo parte de su eficacia.

En 2019, se comenzó a probar la vacuna RTS,S contra la malaria en Ghana, Kenia y Malawi, y en 2021 la OMS recomendó su uso en niños. A la vacuna RTS,S le siguió la vacuna R21.

La RTS,S fue la primera vacuna contra una enfermedad parasitaria. Si bien los parásitos causan muchas enfermedades y muy variadas, como grupo están poco estudiadas y no hay fondos suficientes para implementar las soluciones. La mayoría de las enfermedades tropicales desatendidas [3], como la leishmaniasis y la enfermedad de Chagas, son enfermedades parasitarias.

La tasa de mortalidad por malaria es alta, lo que la convierte en un caso atípico entre las enfermedades parasitarias. En general, la tasa de mortalidad por enfermedades parasitarias es relativamente baja en comparación con otras enfermedades infecciosas, aunque pueden tener efectos incapacitantes y devastadores. Debido a esto, y a que las enfermedades parasitarias a menudo se limitan a partes específicas de los países de ingresos bajos y medianos, los desarrolladores de vacunas convencionales no las han priorizado. Por otra parte, desarrollar vacunas para los parásitos es mucho más complicado que para los virus.

Un desafío técnico de trabajar con parásitos es su enorme diversidad genética, ya que puede dificultar la selección de una especie o cepa específica

Casi todas las vacunas existentes funcionan contra bacterias y virus, actualmente no hay vacunas contra hongos en ningún lugar del mundo [4], y solo hay un tipo de vacuna, la antipalúdica, contra los parásitos.

Los parásitos a menudo tienen formas sofisticadas de evadir el sistema inmunológico del huésped. Se adaptan al huésped durante ciclos de vida complejos, que involucran varias etapas de desarrollo. Esta complejidad del ciclo de vida es una de las razones por las que los parásitos no siempre son fáciles de cultivar en un laboratorio [5]. En otras palabras, puede ser difícil producir más de ellos en condiciones controladas, en la etapa correcta de desarrollo, con fines de investigación. Otras posibilidades incluyen el cultivo de parásitos en animales de investigación o en un laboratorio, en lugar de en sus huéspedes habituales.

El equipo que trabaja en la Iniciativa de la Vacuna Antihelmintos Sm14 en la Fundación Oswaldo Cruz (Fiocruz) en Río de Janeiro. estudia los gusanos parásitos, incluyendo los esquistosomas, que afectan a unos 240 millones de personas en todo el mundo [6] y actualmente tienen opciones de tratamiento limitadas [7]. Los esquistosomas son solo un tipo de helmintos, un grupo de gusanos (incluidos los anquilostomas) que suelen causar enfermedades crónicas en los países de bajos ingresos [8].

Estos investigadores identificaron un componente clave común a muchas especies de helmintos. Descubrieron que la proteína Sm14 [9] está presente en múltiples especies de helmintos que causan enfermedades en humanos y ganado, no solo esquistosomiasis. Este equipo ha desarrollado una vacuna contra la esquistosomiasis, y ha completado algunos ensayos clínicos de fase 2 [10].

Debido a que varios tipos de gusanos producen la proteína Sm14, la vacuna contra la esquistosomiasis que el equipo está desarrollando también puede funcionar contra varias otras enfermedades causadas por diferentes especies de helmintos. Por lo tanto, un solo tipo de vacuna, en diferentes formulaciones, podría ayudar a proteger a los niños contra la esquistosomiasis, al ganado contra la fascioliasis [11] e incluso a los perros domésticos contra el gusano del corazón.

La vacuna contra la esquistosomiasis humana está siendo probada en ensayos clínicos en Senegal, y se espera que finalmente esté disponible dentro de tres años.

Este desarrollo paralelo de vacunas en humanos y animales también podría haber ayudado a avanzar las conversaciones sobre la necesidad crítica de vacunas para combatir los gusanos

parásitos [12], que continuarán reinfectando a las personas que viven en las áreas afectadas.

Pero mientras que la esquistosomiasis y otras enfermedades causadas por helmintos afectan principalmente a las personas de los países más pobres, cuando se trata de ganado, los helmintos también dañan los medios de vida de las personas de los países más ricos, lo que genera un mayor incentivo de mercado. Se ha otorgado la licencia sobre la posible vacuna veterinaria contra helmintos a *FABP Biotech*, una empresa privada escindida de Fiocruz, mientras que la vacuna humana está siendo financiada principalmente por el gobierno brasileño.

Esta última será una "vacuna humanitaria". El plan es que el Instituto de Tecnología en Inmunobiológicos de Fiocruz (Bio-Manguinhos) lo produzca a menos de US\$1 por dosis, con posibles reducciones adicionales de costos a medida que la producción aumente gradualmente hasta alcanzar finalmente el objetivo de mil millones de dosis. Habrá una limitación en el margen de beneficio.

También es probable que la vacuna contra el anquilostoma se fabrique fuera de las principales compañías farmacéuticas multinacionales. Se espera que la produzca un miembro de la Red de Fabricantes de Vacunas de Países en Desarrollo [13], que incluye a Bio-Manguinhos de Brasil, así como a fabricantes de China, India, Sudáfrica y otros países.

Aunque las vacunas antiparasitarias son muy necesarias, no solucionan el problema. Como herramienta para reducir la probabilidad y la gravedad de la infección, la vacuna contra el paludismo es un complemento, en lugar de un sustituto, de las otras estrategias. Es importante destacar que las comunidades donde se ha puesto a prueba la vacuna RTS,S no han reducido el uso de mosquiteros [14].

Se espera que a estas vacunas antiparasitarias históricas les sigan otras dirigidas a las mismas enfermedades, lo que podría mejorar su velocidad de desarrollo y su eficacia. Los investigadores informaron recientemente una tasa de eficacia promedio del 78% para la vacuna contra la malaria R21 [15] (que calificaron como "alta eficacia" [16]). Esto se basó en ensayos en niños de cinco a 17 meses en Burkina Faso, Kenia, Malí y Tanzania.

Referencias

- Christine Ro. Why it's so challenging to develop vaccines for parasitic diseases. BBC, 4 June 2024. <https://www.bbc.com/future/article/20240603-why-its-so-challenging-to-develop-vaccines-for-parasitic-diseases>
- WHO, World Malaria Report 2023. <https://www.who.int/teams/global-malaria-programme/reports/world-malaria-report-2023>
- WHO. Neglected tropical diseases. https://www.who.int/health-topics/neglected-tropical-diseases#tab=tab_1
- American Society of Microbiology. Breakthroughs and Challenges in Fungal Vaccine Development, 16 de noviembre de 2023. <https://asm.org/articles/2023/november/breakthroughs-and-challenges-in-fungal-vaccine-dev>.
- Ahmed NH. Cultivation of parasites. Trop Parasitol. 2014 Jul;4(2):80-9. doi: 10.4103/2229-5070.138534. PMID: 25250227; PMCID: PMC4166808.
- WHO. Schistosomiasis (Bilharzia) https://www.who.int/health-topics/schistosomiasis#tab=tab_1
- Tendler M, Savino W, Almeida MSDS. Developing anti-helminth vaccines for people and cattle: (For)seeing the one health approach in action. One Health. 2023 Aug 18;17:100616. doi: 10.1016/j.onehlt.2023.100616. PMID: 37664170; PMCID: PMC10468795.
- Wakelin D. Helminths: Pathogenesis and Defenses. In: Baron S, editor. Medical Microbiology. 4th edition. Galveston (TX): University of Texas Medical Branch at Galveston; 1996. Chapter 87. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK8191/>
- Santini-Oliveira, M.; Machado Pinto, P.; Santos, T.d.; Vilar, M.M.; Grinsztejn, B.; Veloso, V.; Paes-de-Almeida, E.C.; Amaral, M.A.Z.; Ramos, C.R.; Marroquin-Quelopana, M.; et al. Development of the Sm14/GLA-SE Schistosomiasis Vaccine Candidate: An Open, Non-Placebo-Controlled, Standardized-Dose Immunization Phase Ib Clinical Trial Targeting Healthy Young Women. Vaccines 2022, 10, 1724. <https://doi.org/10.3390/vaccines10101724>
- Clinical.trials.gov. Anti-Schistosomiasis Vaccine: Sm14 Phase 2b-Sn in School Children <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03799510>
- Tendler M, Savino W, Almeida MSDS. Developing anti-helminth vaccines for people and cattle: (For)seeing the one health approach in action. One Health. 2023 Aug 18;17:100616. doi: 10.1016/j.onehlt.2023.100616. PMID: 37664170; PMCID: PMC10468795.
- King A. Only vaccines can eradicate parasitic worms. Nature. 2019 Nov;575(7784):S54. doi: 10.1038/d41586-019-03643-9. PMID: 31776501.
- Red de fabricantes de vacunas de países en desarrollo. <https://dcvmn.org/>
- Syed YY. RTS,S/AS01 malaria vaccine (Mosquirix®): a profile of its use. Drugs Ther Perspect. 2022;38(9):373-381. doi: 10.1007/s40267-022-00937-3. Epub 2022 Sep 7. PMID: 36093265; PMCID: PMC9449949.
- University of Oxford. New phase 3 trial data confirm the uniquely high efficacy and good safety profile of the R21/Matrix-M malaria vaccine in African children. 1 de febrero de 2024 <https://www.ox.ac.uk/news/2024-02-01-new-phase-3-trial-data-confirm-uniquely-high-efficacy-and-good-safety-profile>
- Schmit N, Topazian HM, Natama HM, Bellamy D, Traoré O, Somé MA, Rouamba T, Tahita MC, Bonko MDA, Sourabié A, Sorgho H, Stockdale L, Provstgaard-Morys S, Aboagye J, Woods D, Rapi K, Dato MS, Lopez FR, Charles GD, McCain K, Ouedraogo JB, Hamaluba M, Olotu A, Dicko A, Tinto H, Hill AVS, Ewer KJ, Ghani AC, Winskill P. The public health impact and cost-effectiveness of the R21/Matrix-M malaria vaccine: a mathematical modelling study. Lancet Infect Dis. 2024 May;24(5):465-475. doi: 10.1016/S1473-3099(23)00816-2. Epub 2024 Feb 8. PMID: 38342107.

Cemiplimab (Libtayo) para el cáncer de cuello uterino que siguió avanzando durante o después de la quimioterapia
(*Cemiplimab (LIBTAYO®) in cervical cancer that has progressed during or after chemotherapy*)

Prescrire International 2024; 33 (260): 153

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2024; 27 (3)

Tags: cáncer de cérvix, PD-L1, cáncer que expresa PD-L1, inhibidor de los puntos de control inmunitario, gemcitabina, pemetrexed, cemiplimab

Puede ser de ayuda

En un ensayo clínico aleatorizado sin enmascaramiento que comparó el *cemiplimab* con un citotóxico en 608 pacientes —que se inscribieron sin importar si su tumor expresaba la proteína PD-L1 o no—, el *cemiplimab* alargó la supervivencia en aproximadamente 3,5 meses, a costas de un aumento de la incidencia de eventos adversos graves. El *cemiplimab* pareció tener una eficacia similar en el subgrupo de pacientes cuyo tumor no expresaba la PD-L1 como en todos los pacientes inscritos en el ensayo clínico. Se desconoce el posible beneficio clínico del *cemiplimab* para los pacientes cuyos tumores expresan la PD-L1 y que han recibido previamente *pembrolizumab*.

LIBTAYO - *cemiplimab* en concentrado para solución para infusión intravenosa

Regeneron

■ **Inmunoestimulante; inhibidor de los puntos de control inmunitario (PD-1)**

■ **Nueva indicación:** “cáncer de cuello uterino recurrente o metastásico y empeoramiento de la enfermedad durante o después de la quimioterapia basada en platino”, en monoterapia. [procedimiento centralizado UE]

A las pacientes con cáncer de cuello uterino que recidiva después de la cirugía y la radioterapia, o que presentan metástasis, se les suele ofrecer una quimioterapia citotóxica con un compuesto de platino y un taxano, a veces junto con *bevacizumab*, el inhibidor del VEGF. En un ensayo clínico controlado con placebo, añadir a esta quimioterapia el inhibidor de la PD-1 *pembrolizumab* cuando el tumor de las pacientes expresaba la PD-L1, el ligando del receptor PD-1, alargó la mediana de su supervivencia en aproximadamente un año, a costa de un aumento de la incidencia de efectos adversos graves. Si el cáncer empeora durante o después de la quimioterapia se suele ofrecer, en monoterapia, un citotóxico como *gemcitabina* o *pemetrexed*, a pesar de que no hay evidencia de que estos tratamientos alarguen la supervivencia. Una opción es ofrecer cuidados sintomáticos apropiados [1-3].

El *cemiplimab*, otro inhibidor del PD-1, ya estaba autorizado en la UE para tratar algunos cánceres cutáneos y pulmonares. Posteriormente, fue autorizado en monoterapia para tratar a pacientes con cáncer de cuello uterino recurrente o metastásico tras el fracaso de la quimioterapia con platino, sin importar el nivel de expresión de la proteína PD-L1 en las células tumorales [3,4].

Un ensayo clínico aleatorizado sin enmascaramiento evaluó el *cemiplimab* en un ensayo clínico frente a la monoterapia con un citotóxico elegido por el investigador (en la mayoría de los casos, *gemcitabina* o *pemetrexed*). Este ensayo clínico inscribió a 608

pacientes (mediana de edad de 51 años) con una condición física bastante buena; casi todas tenían cáncer de cuello uterino metastásico. En esta etapa de la enfermedad, todas ellas habían recibido al menos una línea de quimioterapia con platino (en aproximadamente la mitad de los casos, con *bevacizumab*). Ninguna de las pacientes había recibido *pembrolizumab*. El nivel de expresión de la PD-L1 en las células tumorales no fue un criterio de inclusión [3,5,6].

Cuando se había dado seguimiento a la mitad de las pacientes durante al menos 18 meses, la mediana de la supervivencia fue aproximadamente 3,5 meses más larga en el grupo *cemiplimab*: 12 meses, frente a 8,5 meses en el otro grupo (una diferencia estadísticamente significativa). Un análisis adicional que no estaba planeado en el protocolo y que se ejecutó después de una mediana de seguimiento de 30 meses arrojó resultados similares. Se hizo un análisis retrospectivo de la expresión de PD-L1 en las 608 participantes en el ensayo, utilizando los archivos de muestras tumorales. En aproximadamente un 58% de los casos, los tumores no expresaban la PD-L1. Un análisis de este subgrupo —que aportó evidencia de baja calidad, ya que no estaba planeado en el protocolo— mostró que el *cemiplimab* tenía la misma eficacia en este subgrupo que en la población general del estudio.

Los efectos adversos del *cemiplimab* fueron los que se podían prever, a saber, principalmente trastornos autoinmunes que afectaron varios órganos. Aproximadamente un 30% de las pacientes en el grupo *cemiplimab* experimentaron al menos un evento adverso grave, frente al 27% en el grupo control. Los eventos adversos graves más frecuentes fueron las infecciones. Ocurrieron eventos adversos mortales en el 1,7%, frente al 0,7% de los pacientes, respectivamente. El 8,7% de las pacientes en el grupo *cemiplimab* abandonaron el tratamiento, frente al 5,2% en el grupo control [3,4,7].

Revisión de la literatura hasta el 10 de noviembre de 2023

En respuesta a nuestra solicitud de información, Sanofi Aventis, la representante de Regeneron en Francia, no nos proveyó información sobre su producto.

1. Wright JD et al. “Management of recurrent or metastatic cervical cancer” UpToDate. www.uptodate.com accessed 3 November 2023: 20 pages.
2. Prescrire Editorial Staff “Pembrolizumab (Keytruda®) in cervical cancer that has metastasised or after treatment failure” *Prescrire Int* 2023; 32 (254): 291.
3. EMA - CHMP “Public assessment report for Libtayo. EMEA/H/C/004844/ II/0026” 13 October 2022: 137 pages.
4. European Commission “SmPC-Libtayo” 26 June 2023.
5. HAS - Commission de la Transparence “Avis-Libtayo” 5 April 2023: 18 pages.
6. Tewari KS et al. “Survival with cemiplimab in recurrent cervical cancer” *N Engl J Med* 2022; 386 (6): 544-555.
7. Prescrire Rédaction “Anti-PCD-1 et anti-PCD-L1: nivolumab, etc.” *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2024.

Corifolitropina alfa (Elonva) para el hipogonadismo hipogonadotrófico en hombres adolescentes*(Corifollitropin alfa (ELONVA^o) in hypogonadotropic hypogonadism in adolescent males)**Prescrire International 2024; 33 (260): 156*Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2024; 27 (3)***Tags:** hipogonadismo, FSH, hCG, LH, FSH recombinantes, folitropina alfa, folitropina beta, corifolitropina alfa**Puede ser de ayuda**

A finales de 2023, a falta de ensayos clínicos comparativos, no se ha demostrado que la *corifolitropina alfa* represente un avance terapéutico sobre las otras hormonas estimulantes del folículo (FSH, por sus siglas en inglés) recombinantes de uso clínico. Sin embargo, ofrece una ventaja práctica, ya que solo se requiere una inyección cada dos semanas en lugar de varias inyecciones por semana, como sucede con otras FSH recombinantes.

ELONVA - *corifolitropina alfa* en solución para inyección subcutánea

• **100 microgramos o 150 microgramos** de *corifolitropina alfa* en 0,5 ml de solución por jeringa precargada

Organon

■ **FSH recombinante**

■ **Nueva indicación:** “*hipogonadismo hipogonadotrófico, en combinación con gonadotropina coriónica humana (hCG)*” en varones adolescentes de 14 o mayores. [procedimiento centralizado UE]

■ **Nueva dosis:** 100 microgramos para pacientes que pesen hasta 60 kg, o 150 microgramos para los que pesen más de 60 kg, cada 2 semanas durante 12 semanas, y posteriormente en combinación con hCG hasta lograr el desarrollo gonadal adulto, que puede requerir 52 semanas o más.

El hipogonadismo hipogonadotrófico masculino es una forma de disfunción testicular que se debe a la escasa secreción de hormona estimulante del folículo (FSH) y de hormona luteinizante (LH). Los síntomas en los adolescentes son el retraso o la ausencia de la pubertad, específicamente: la falta de desarrollo puberal de los testículos, el pene y la próstata, y la ausencia de vello corporal y facial; la ausencia de cambios en la voz; y alteraciones de la espermatogénesis que provocan infertilidad. El tratamiento para el hipogonadismo hipogonadotrófico es el reemplazo hormonal, que consiste en FSH y hCG; el último funciona como un análogo de LH [1-4].

Las FSH recombinantes *folitropina alfa* y *folitropina beta* (que se producen con cultivos celulares) fueron autorizadas en la UE en la década de los 2000 para tratar el hipogonadismo hipogonadotrófico en adultos, para estimular la espermatogénesis. Se utilizan fuera de indicación para tratar a adolescentes con el mismo problema [1,3].

La *corifolitropina alfa*, un FSH recombinante con un período de acción más largo que las demás, está autorizada en la UE para la estimulación ovárica de mujeres que recurren a la reproducción

asistida. Recientemente, también se ha autorizado para tratar a adolescentes con hipogonadismo hipogonadotrófico, en combinación con hCG [2-4].

Un ensayo clínico no comparativo evaluó la *corifolitropina alfa* en solo 17 adolescentes, con un promedio de edad de 15,5 años. Este estudio analizó varias medidas de desarrollo sexual masculino, como el volumen testicular y el desarrollo de vello púbico. Después de un año y cuatro meses de tratamiento, en base a estas medidas se observó maduración sexual, pero la mayoría de los pacientes no habían alcanzado el nivel que se observa al final de la pubertad, probablemente porque el ensayo clínico duró menos que los dos o tres años que dura habitualmente la pubertad. Este ensayo clínico no evaluó el beneficio de la *corifolitropina alfa* para reducir la infertilidad. Dado que no se comparó la *corifolitropina alfa* con ninguna de las otras FSH de uso clínico, este ensayo clínico no ayuda a determinar si representaría un avance terapéutico, por tener mayor eficacia o un perfil de efectos adversos menos problemático que otros tratamientos [3,4].

Los efectos adversos conocidos de las FSH recombinantes incluyen principalmente los siguientes: reacciones de hipersensibilidad; dolor en el lugar de la inyección; náuseas y vómitos; sofocos; artralgia; fiebre; ginecomastia, acné y trastornos tromboembólicos. También se notificaron casos de dermatitis de contacto, prurito y edema gingival en el ensayo clínico en 17 pacientes [5,6].

Dado que la acción de la *corifolitropina alfa* es más prolongada que la de otras FSH recombinantes, no es necesario administrarla con tanta frecuencia: una inyección cada dos semanas, frente a otras que se administran varias veces por semana. Si bien puede ser más conveniente para algunos pacientes, puede acabar en desventaja si ocurren efectos adversos [4,5].

Revisión de la literatura hasta el 30 de noviembre de 2023

En respuesta a nuestra solicitud de información, Organon nos envió enlaces para acceder a documentos administrativos en línea.

1. Prescrire Rédaction “Follitropine alfa (Gonal-F^o) et infertilité masculine. Pas mieux que la FSH d’origine humaine” *Rev Prescrire* 2000; **20** (206): 335-337.
2. Prescrire Rédaction “Les hypogonadismes masculins. Des causes nombreuses” *Rev Prescrire* 2004; **24** (251): 456-457.
3. HAS - Commission de la Transparence “Avis-Elonva” 18 January 2023: 15 pages.
4. EMA - CHMP “Public assessment report for Elonva. EMEA/H/C/001106/II/0061” 22 April 2022: 75 pages.
5. EMA “SmPC-Elonva” 20 March 2023.
6. “Human menopausal gonadotrophins”. In: “Martindale The Complete Drug Reference” The Pharmaceutical Press, London. www.medicinescomplete.com accessed 29 November 2023: 5 pages.

Crizotinib (Xalkori) para niños con tumores miofibroblásticos inflamatorios ALK positivos en recaída*(Crizotinib (XALKORI[®]) in relapsed ALK-positive inflammatory myofibroblastic tumours in children)**Prescrire International 2024; 33 (259): 127*Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2024; 27 (3)***Tags: inhibidor de la tirosina quinasa, ALK, tumor miofibroblástico, ALK positivo****Nada nuevo**

Los tumores miofibroblásticos inflamatorios son poco frecuentes y afectan principalmente a niños, adolescentes y adultos jóvenes. Por lo general, se desarrollan en los pulmones, el mesenterio, el páncreas o el útero, y su evolución suele ser benigna, aunque en ocasiones invaden tejidos adyacentes provocando ciertos síntomas o trastornos que pueden ser graves o incluso mortales. Las anomalías en el gen que codifica la quinasa del linfoma anaplásico (ALK) se identifican en las células tumorales de entre el 50% y el 70% de los pacientes [1,2].

El tratamiento se basa en la extirpación del tumor. Cuando no es posible, una opción es monitorearlo sin indicar un tratamiento. Si la enfermedad empeora y provoca síntomas excesivamente molestos, el tratamiento de primera línea es un corticoesteroide o un antiinflamatorio no esteroideo, particularmente con el objetivo de reducir el tamaño del tumor para facilitar la cirugía. Si estos medicamentos no tienen suficiente eficacia, se suele ofrecer un tratamiento citotóxico combinado, a pesar de que no se dispone de evaluaciones concluyentes [1,2].

El *crizotinib* (Xalkori – Pfizer) es un antineoplásico que inhibe varias tirosinas quinasa, incluyendo a la ALK. En la UE, se lo autorizó para tratar a niños de seis años y mayores que tienen un tumor miofibroblástico irsecable con una mutación de ALK, en recaída o refractario a al menos un tratamiento diferente.

Para este problema, su eficacia se evaluó principalmente en 16 niños que participaron en dos ensayos clínicos no comparativos con criterios de valoración que no fueron clínicos, como la tasa de la respuesta tumoral determinada radiológicamente. Estos datos aportan evidencia de muy baja calidad y no demuestran que el *crizotinib* constituya un avance terapéutico [1,2].

El *crizotinib* conlleva un riesgo de efectos adversos frecuentes, en particular de alteraciones visuales, trastornos gastrointestinales, neutropenia grave y transaminasas hepáticas elevadas [2].

Revisión de la literatura hasta el 10 de noviembre de 2023

- HAS - Commission de la Transparence “Avis-Xalkori” 19 April 2023: 20 pages.
- EMA - CHMP “Public assessment report for Xalkori. EMEA/H/C/002489/II/0072” 15 September 2022: 149 pages.

Darolutamida (Nubeqa) en combinación con el docetaxel para el cáncer de próstata hormonosensible metastásico*(Darolutamide (NUBEQA[®]) in combination with docetaxel in metastatic hormone-sensitive prostate cancer)**Prescrire International 2024; 33 (260): 150*Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2024; 27 (3)***Tags: antiandrógeno no esteroideo, antagonista del receptor androgénico, abiraterona, apalutamida, docetaxel, darolutamida****Ofrece una ventaja**

En un ensayo clínico aleatorizado controlado con placebo en el que participaron 1.305 pacientes con cáncer de próstata que, en la mayoría de los casos, ya había metastatizado cuando se diagnosticó, añadir *darolutamida* al *docetaxel* y un tratamiento de privación de andrógenos redujo la mortalidad (35% versus 46% después de una mediana de seguimiento de aproximadamente 3,5 años), a costas de un leve aumento en la incidencia de efectos adversos graves.

NUBEQA - *darolutamida* en comprimidos• **300 mg** de *darolutamida* por comprimidos

Bayer Healthcare

■ **Antiandrógeno no esteroideo; antagonista del receptor androgénico**■ **Nueva indicación:** “cáncer de próstata hormonosensible metastásico, en combinación con *docetaxel* y un tratamiento de privación de andrógenos”. [procedimiento centralizado UE]

El tratamiento de referencia para los pacientes con cáncer de próstata hormonosensible metastásico es la privación de andrógenos mediante la extirpación quirúrgica de los testículos o el tratamiento con un agonista de la hormona liberadora de

gonadotropina. En los ensayos clínicos, añadir un antiandrógeno como la *abiraterona* o la *apalutamida*, o el citotóxico *docetaxel* alargó la mediana de la supervivencia en aproximadamente entre uno y dos años. La elección entre un antiandrógeno o el *docetaxel* se basa principalmente en sus perfiles de efectos adversos y los métodos de administración [1-4].

El antiandrógeno no esteroide *darolutamida* se autorizó inicialmente para tratar cánceres de próstata no metastásicos resistentes al tratamiento de privación de andrógenos, a pesar de que no se demostró que tuviera ventajas sobre otros antiandrógenos para los pacientes en esta situación. Recientemente, fue autorizado para tratar a pacientes con cáncer de próstata hormonosensible metastásico, en combinación con el tratamiento de privación de andrógenos y el *docetaxel* [1,5].

Esta ampliación de la indicación original se basa en un ensayo clínico aleatorizado, de doble ciego y controlado con placebo que evaluó la *darolutamida* en 1.305 pacientes tratados con *docetaxel* (75 mg/m² cada tres semanas, seis infusiones en total), en combinación con el tratamiento de privación androgénica. Se siguió el tratamiento con *darolutamida* hasta que el cáncer empeoró o surgieron efectos adversos inaceptables. Los pacientes tenían una buena condición física a pesar de que su pronóstico estaba afectado por la presencia de factores adversos, como la metástasis visceral y/u ósea. En el 88% de los casos,

cuando se hizo el diagnóstico el cáncer ya había metastatizado [1,3,6].

Cuando se había dado seguimiento a la mitad de los pacientes durante al menos 43 meses, el 35% de los pacientes en el grupo *darolutamida* había muerto, frente al 46% en el grupo placebo ($p < 0,0001$) [1].

Los efectos adversos conocidos de la *darolutamida* se relacionan en gran parte con sus efectos antiandrógenos, en particular: sofocos, ginecomastia, osteoporosis, fatiga, alteraciones cognitivas y trastornos cardiovasculares [7]. En este ensayo clínico, no se detectaron efectos adversos previamente desconocidos. Se notificaron eventos adversos graves en el 45% de los pacientes en el grupo *darolutamida*, comparado con el 42% en el grupo placebo [1].

Efgartigimod alfa (Vyvgart) para la miastenia grave generalizada

(*Efgartigimod alfa (VYVGART^o) in generalised myasthenia gravis*)

Prescrire International 2024; 33 (259): 121-123

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2024; 27 (3)

Tags: inhibidor del receptor neonatal para el Fc, inmunosupresor, miastenia, Vyvgart, inhibidores de los puntos de control inmunitario, nivolumab, pembrolizumab, inmunosupresor, fragmento de anticuerpo, fetotoxicidad

Alivia los síntomas a corto plazo, pero no se dispone de muchos datos más allá de dos ciclos

Puede ser de ayuda

En un ensayo clínico aleatorizado de doble ciego en 167 pacientes con miastenia grave generalizada, mayormente leve, el inmunosupresor *efgartigimod alfa* fue eficaz a corto plazo: redujo el impacto de ciertos trastornos musculares sobre las actividades de la vida diaria (evaluadas según un puntaje) en aproximadamente un 40% más de pacientes que en el grupo placebo. Los principales efectos adversos del *efgartigimod alfa* son infecciones de las vías respiratorias y urinarias, reacciones de hipersensibilidad, mialgia y posiblemente cáncer a largo plazo. A pesar de que existe mucha incertidumbre, el *efgartigimod alfa* es una opción a tener en cuenta para el pequeño grupo de pacientes que siguen experimentando dificultades relacionadas con la miastenia grave a pesar de recibir otros tratamientos inmunosupresores.

VYVGART - *efgartigimod alfa* en concentrado para solución para infusión intravenosa

• **400 mg** de *efgartigimod alfa* en **20 ml** de solución por vial Argenx

■ **Inmunosupresor; inhibidor del receptor neonatal para el Fc (fragmento Fc de anticuerpo)**

■ **Indicación:** “como complemento del tratamiento habitual para pacientes adultos con miastenia grave generalizada con anticuerpos positivos frente a receptores de acetilcolina”. [procedimiento centralizado UE – medicamento huérfano]

Revisión de la literatura hasta el 9 de enero de 2024

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

1. EMA - CHMP “Public assessment report for Nubeqa. EMEA/H/C/004790/II/0009” 26 January 2023: 147 pages.
2. Prescrire Editorial Staff “Docetaxel (Taxotere^o or other brands) and metastatic hormone-sensitive prostate cancer” *Prescrire Int* 2021; **30** (231): 259-260.
3. HAS - Commission de la Transparence “Avis-Nubeqa” 8 November 2023: 24 pages.
4. Prescrire Editorial Staff “Enzalutamide (Xtandi^o) in metastatic hormone-sensitive prostate cancer” *Prescrire Int* 2022; **31** (241): 240.
5. Prescrire Rédaction “Darolutamide (Nubeqa^o) et cancer de la prostate non métastaté résistant à la castration” *Rev Prescrire* 2021; **41** (451): 341.
6. Smith MR et al. “Darolutamide and survival in metastatic, hormone-sensitive prostate cancer” *N Engl J Med* 2022; **386** (12): 1132-1142.
7. Prescrire Rédaction “Antiandrogènes non stéroïdiens de deuxième génération: enzalutamide, etc.” *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2024.

■ **Dosis:** 10 mg/kg (hasta un máximo de 1200 mg) por infusión intravenosa, administrada durante una hora, una vez por semana durante cuatro semanas consecutivas. Se requiere un intervalo de siete semanas entre el comienzo de un ciclo de cuatro infusiones y el comienzo del ciclo siguiente.

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

Comparar antes de decidir

Breve resumen de la miastenia grave

La miastenia grave es un trastorno autoinmune adquirido que se debe a la presencia de anticuerpos dirigidos contra los componentes de la unión neuromuscular: altera la transmisión de impulsos nerviosos a los músculos. La mayoría de los pacientes afectados tienen anticuerpos que se dirigen contra los receptores de acetilcolina [1-3].

La enfermedad se presenta como debilidad muscular fluctuante que se agrava con la actividad y, a menudo, empeora durante el transcurso del día. Los músculos afectados difieren entre los pacientes y pueden incluir a los del ojo, el sistema respiratorio, la garganta, la lengua y las extremidades. Las primeras señales clínicas suelen ser oculares y son pasajeras, pero con el paso del tiempo, afecta a otros músculos, hasta que se alcanza la forma generalizada. La evolución habitual es variable: se caracteriza por exacerbaciones que se van alternando con períodos de remisión. Algunos pacientes experimentan una exacerbación repentina de los síntomas (crisis miasténica), que incluye debilidad muscular respiratoria grave y riesgo de insuficiencia respiratoria que pone en riesgo la vida [1-3].

Existen muchos factores que la empeoran o que aumentan el riesgo de padecerla, en particular los siguientes: intervenciones quirúrgicas, infecciones y algunos medicamentos, como antibióticos, betabloqueantes, antiarrítmicos e inmunoestimulantes de la clase de los inhibidores de los puntos

de control inmunitario, como el *nivolumab* o el *pembrolizumab* [2,3].

Piridostigmina y uso a largo plazo de varios inmunosupresores, a menudo poco evaluados. El objetivo principal del tratamiento para la miastenia grave es eliminar los síntomas y prevenir las crisis miasténicas. El medicamento de elección es la *piridostigmina*, un inhibidor de la colinesterasa que inhibe la degradación de la acetilcolina y aumenta la cantidad presente en la unión neuromuscular. Cuando la *piridostigmina* no tiene suficiente eficacia, se puede considerar el uso prolongado de un inmunosupresor. Frente a este problema, a pesar de la falta de evaluaciones sólidas, las opciones principales son las siguientes: un corticoesteroide por vía oral, *azatioprina* o una combinación de ambas. Si fracasan, se proponen diferentes inmunosupresores, en particular *ciclosporina*, *rituximab* y *eculizumab*, aunque no se ha establecido claramente su eficacia [1-5].

¿Qué hay de nuevo?

Un fragmento de anticuerpo con propiedades inmunosupresoras

El *efgartigimod alfa* es un fragmento Fc de anticuerpo que se une al receptor neonatal para el Fc. Se cree que este receptor interviene en el mantenimiento de los niveles circulantes de inmunoglobulina de la clase IgG, previniendo su degradación. Al bloquear este receptor, se afirma que el *efgartigimod alfa* tiene efectos inmunosupresores inespecíficos: aumenta la degradación de IgG, incluyendo al IgG responsable de la miastenia grave [5]. En la UE, *efgartigimod alfa* está autorizado para tratar a adultos con miastenia grave generalizada que tienen anticuerpos dirigidos contra los receptores de la acetilcolina, como complemento de otros tratamientos propuestos [5]. ¿Es más eficaz para aliviar los síntomas que los demás tratamientos propuestos para este problema? ¿Previene las complicaciones de la enfermedad, incluyendo las crisis miasténicas? ¿Y cuáles son sus efectos adversos?

¿Es eficaz?

Alivio de los síntomas a corto plazo en un ensayo clínico controlado con placebo

No se ejecutaron ensayos clínicos que compararan al *efgartigimod alfa* con otros inmunosupresores en pacientes con miastenia grave generalizada. Los datos de las evaluaciones clínicas se obtuvieron principalmente en dos ensayos clínicos aleatorizados, de doble ciego y controlados con placebo, con una duración máxima de 26 semanas, en 167 adultos con un promedio de edad de 47 años. La enfermedad se había diagnosticado, en promedio, nueve años antes. Tres cuartos de los pacientes tenían anticuerpos contra los receptores de acetilcolina, una característica que se tomó en cuenta para la aleatorización (factor de estratificación). Todos los pacientes estaban recibiendo un tratamiento para la miastenia grave antes de inscribirse en el estudio, y lo siguieron tomando en una dosis estable durante el ensayo clínico, incluyendo un inhibidor de la colinesterasa como la *piridostigmina* en alrededor del 83% de los casos, un corticoesteroide en alrededor del 76%, y otro inmunosupresor como la *azatioprina* en el 61%. Se excluyó a los pacientes que tenían una forma leve de la enfermedad (solo trastornos oculares) o la forma grave (en particular, los que requerían ventilación mecánica) o si sus síntomas empeoraban debido a una infección o a un tratamiento farmacológico [5-8].

Se aleatorizó a los pacientes para que recibieran 10 mg/kg de *efgartigimod alfa* o un placebo a través de una infusión intravenosa semanal durante cuatro semanas consecutivas. Los pacientes podían recibir hasta tres ciclos de tratamiento si sus síntomas persistían, con un intervalo mínimo de siete semanas entre el comienzo de un ciclo y el siguiente [5,7,8].

El criterio principal de valoración fue la proporción de pacientes con anticuerpos contra los receptores de acetilcolina que habían “respondido”, según un puntaje llamado MG-AVD (Miastenia Grave Actividades de la Vida Diaria) después del primer ciclo de tratamiento. Los pacientes usaron este puntaje para evaluar el impacto de algunos trastornos musculares sobre su vida diaria. El puntaje fue de 0 (ningún impacto) a 24 (impacto máximo) [1]. Se consideró que los pacientes habían respondido si su puntaje MG-AVD era al menos dos puntos más bajo (el umbral que se consideró indicativo de una diferencia clínicamente significativa) que el puntaje inicial durante al menos cuatro semanas consecutivas. En promedio, el puntaje MG-AVD inicial fue de aproximadamente 9 [1,7].

Después del primer ciclo: había respondido alrededor de un 40% más de pacientes en el grupo efgartigimod alfa. Ninguno de los pacientes en el grupo *efgartigimod alfa* padeció una crisis miasténica durante el ensayo clínico, frente a un paciente en el grupo placebo [5,6].

Durante el primer ciclo del tratamiento, el 68% de los pacientes con anticuerpos contra el receptor de acetilcolina en el grupo *efgartigimod alfa* respondió — según su puntaje MG-AVD—, frente al 30% en el grupo placebo ($p < 0,0001$). En la mayoría de los pacientes, el efecto del *efgartigimod alfa* comenzó durante las primeras dos semanas del ciclo del tratamiento y continuó durante al menos seis semanas. Durante el primer ciclo, el 40% de los pacientes en el grupo *efgartigimod alfa* notificó que su enfermedad tenía poco o ningún impacto sobre sus actividades diarias (puntuación MG-AVD de 0 o 1) frente al 11% en el grupo placebo (no hay un análisis estadístico). Se observaron resultados similares cuando se hizo el análisis con todos los pacientes inscritos [5,7].

Durante el segundo ciclo (que recibieron aproximadamente un 70% de los pacientes), el *efgartigimod alfa* pareció tener una eficacia similar a la del primer ciclo. Dado que solo 10 pacientes recibieron tres ciclos de tratamiento, es imposible asegurar si la eficacia del *efgartigimod alfa* persiste con el tratamiento constante [5].

Después de este estudio, se realizó un ensayo clínico no comparativo en 139 de los 167 pacientes inscritos inicialmente. Todos recibieron al menos un ciclo más de *efgartigimod alfa*: cuatro recibieron 11 ciclos. A pesar de que este seguimiento no comparativo solo aportó evidencia de baja calidad, la eficacia del *efgartigimod alfa* parece mantenerse de un ciclo al siguiente [5].

¿Cuáles son sus daños?

Principalmente, los comunes a todos los inmunosupresores, y reacciones de hipersensibilidad

Dado que el *efgartigimod alfa* aumenta la degradación de IgG, se esperaría que tenga los mismos efectos adversos que todos los inmunosupresores, en particular infecciones y cáncer. Al tratarse de una proteína inyectada, también es probable que provoque

reacciones de hipersensibilidad y reacciones relacionadas con la infusión. Ya que el receptor neonatal para el Fc participa en el mantenimiento de los niveles séricos de albúmina, se puede esperar que ocurran casos de hipoalbuminemia. Se notificó dislipidemia, incluyendo aumento de la concentración sérica de colesterol, durante la evaluación de otro anticuerpo bloqueante del receptor neonatal del Fc para tratar la enfermedad ocular tiroidea [1,7,9].

En el ensayo clínico controlado con placebo, dado que solo 84 pacientes recibieron *efgartigimod alfa* y la mayoría solo recibieron dos ciclos, persiste mucha incertidumbre sobre sus efectos a largo plazo o sus efectos adversos raros. Durante los ensayos clínicos para la miastenia grave generalizada, se expuso a un total de 162 pacientes al *efgartigimod alfa* en la dosis autorizada, y 43 recibieron al menos 7 ciclos [5,7].

Infecciones. En el ensayo clínico comparativo, se notificaron infecciones en el 46% de los pacientes en el grupo *efgartigimod alfa*, frente al 37% en el grupo placebo. Fueron principalmente infecciones de las vías respiratorias altas (11% frente al 5%), infecciones de las vías urinarias (10% frente al 5%) y bronquitis (6% frente al 2%) [7].

Reacciones de hipersensibilidad. Se notificaron cefaleas asociadas a la infusión en alrededor del 5% de los pacientes en el grupo *efgartigimod alfa*, frente al 1% en el grupo placebo. La cefalea apareció de 6 a 48 horas después de la infusión [7].

Durante la evaluación del *efgartigimod alfa*, se notificaron otras reacciones a la infusión, incluyendo: un caso de disnea, malestar orofaríngeo y somnolencia que ocurrieron hasta cuatro horas después de la infusión; tos; y dolor o sensación de tener un cuerpo extraño en el lugar de la inyección [7].

Después de que se empezara a comercializar el *efgartigimod alfa* se notificaron reacciones anafilácticas [10].

Mialgia. Se notificó mialgia en el 6% de los pacientes en el grupo *efgartigimod alfa*, frente al 1% en el grupo placebo. Durante la evaluación del *efgartigimod alfa*, algunos pacientes interrumpieron el tratamiento a causa de mialgia [7].

¿Cánceres? Se notificó un caso de cáncer rectal en el grupo *efgartigimod alfa*, frente a ninguno en el grupo placebo. Durante el seguimiento a largo plazo que no fue comparativo, se notificaron cinco casos de cáncer que afectaron principalmente al sistema gastrointestinal y a los pulmones [5,7].

No se dispone de datos suficientes para evaluar el riesgo de cáncer con el *efgartigimod alfa*, pero es un riesgo previsible dadas sus propiedades inmunosupresoras [5,7].

No se notificó hipoalbuminemia o dislipidemia en estos ensayos clínicos. No se notificaron casos de hipoalbuminemia ni un aumento de la incidencia de dislipidemia en los ensayos clínicos que evaluaron el *efgartigimod alfa* [7].

¿Interacciones farmacológicas?

Cuidado al usar otros inmunosupresores o vacunas. El *efgartigimod alfa* es una proteína. Por tanto, no interactúa con las isoenzimas del citocromo P450 o con las proteínas

transportadoras. La probabilidad de que acarree interacciones farmacológicas es baja [7]. El riesgo de inmunosupresión aumenta cuando se usan varios inmunosupresores juntos, por ejemplo, al combinar *efgartigimod alfa* con corticoesteroides o con *azatioprina* [9]. Según los datos de los pacientes con pénfigo o miastenia grave que reciben *efgartigimod alfa* y una vacuna (en particular contra el tétanos o los neumococos), se observó una reducción de los niveles en sangre de algunos anticuerpos. Por lo tanto, es probable que estas vacunas pierdan eficacia en los pacientes que reciben *efgartigimod alfa*. El resumen europeo de las características del producto (RCP) recomienda administrar vacunas al menos cuatro semanas antes de empezar un ciclo de tratamiento o al menos dos semanas después de completar el ciclo. Los pacientes que toman *efgartigimod alfa* no deberían recibir vacunas vivas atenuadas, debido al riesgo de infección por los patógenos atenuados [5,7,10-12].

Es probable que el *efgartigimod alfa* reduzca los niveles en sangre de sustancias que se unen al receptor neonatal del Fc, como las inmunoglobulinas o los anticuerpos monoclonales, incluyendo los que se usan para la miastenia grave, como el *rituximab* o el *eculizumab* [1,3,10].

¿Y si la paciente está embarazada?

Tomar en cuenta una posible disminución de la inmunidad en el feto. En estudios con animales, el *efgartigimod alfa* no pareció tener efectos teratogénicos o fetotóxicos. No se dispone de datos de mujeres embarazadas [11]. El *efgartigimod alfa* atraviesa la placenta y, al reducir los niveles de inmunoglobulina circulante, es probable que disminuya las defensas inmunitarias del feto. El riesgo de inmunosupresión e infecciones en recién nacidos se debería tomar en cuenta al usar *efgartigimod alfa* en mujeres embarazadas [11].

Parece prudente posponer el uso de vacunas vivas atenuadas en recién nacidos expuestos al *efgartigimod alfa* hacia el final del embarazo, aunque el RCP europeo no menciona esta precaución [10].

En la práctica

Es una opción para algunos pacientes, a pesar de las incógnitas. En un ensayo clínico en el que participaron pacientes con miastenia grave generalizada que no obtuvieron suficiente alivio con un tratamiento previo, añadir *efgartigimod alfa* a su tratamiento fue eficaz: alivió los síntomas en aproximadamente un 40% más de los pacientes tratados que en el grupo placebo. Los principales efectos adversos del *efgartigimod alfa* son infecciones, reacciones de hipersensibilidad y mialgia. Sin embargo, dado que se expuso a un número reducido de pacientes, persisten muchas incógnitas, en particular con respecto a sus efectos adversos a largo plazo, como el cáncer.

A pesar de las incógnitas, el *efgartigimod alfa* es una opción que se puede proponer a algunos pacientes con miastenia grave generalizada y con anticuerpos contra el receptor de acetilcolina cuya enfermedad siga siendo problemática a pesar del uso de otros tratamientos inmunosupresores.

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

Búsqueda bibliográfica y metodología

Nuestra búsqueda bibliográfica se basó en un monitoreo prospectivo continuo 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) en la biblioteca de *Prescrire*, y en la consulta sistemática de los sitios en línea de la EMA y la FDA de EE UU hasta el 6 de noviembre de 2023. También investigamos en las bases de datos Embase (1980-semana 40 de 2023), Medline (1950-12 de octubre de 2023), la biblioteca Cochrane (CDSR 2023, número 10; Central 2023, número 10) y Reprotox, y consultamos el sitio en línea de la organización NICE y el registro de ensayos clínicos ClinicalTrials.gov hasta el 13 de octubre de 2023. Esta revisión bibliográfica se preparó usando la metodología estándar de *Prescrire*, que incluye la verificación de la elección de los documentos y su análisis, y múltiples controles de calidad.

En respuesta a nuestra solicitud de información, Argenx nos proporcionó documentos administrativos y artículos publicados, un elemento relacionado con el empaquetado e información administrativa, principalmente sobre las condiciones para prescribir el medicamento y para acceder a él.

Referencias

1. Prescrire Rédaction “Éculizumab (Soliris[®]) et myasthénie acquise. Une évaluation trop courte, des résultats trop fragiles” *Rev Prescrire* 2018; **38** (416): 405-407.
2. Prescrire Rédaction “E12p. Myasthénies médicamenteuses” *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2024.
3. Lisak RP “Myasthenia gravis” *BMJ Best Practice* 30 August 2022: 70 pages.
4. “Myasthenia gravis” Dynamed. www.dynamed.com accessed 17 April 2023: 70 pages.
5. EMA - CHMP “Public assessment report for Vyvgart. EMEA/H/C/005849/0000” 23 June 2022: 165 pages.
6. HAS - Commission de la Transparence “Avis-Vyvgart” 14 December 2022: 43 pages.
7. US FDA - CDER “Application number 761195Orig1s000. Integrated review” 19 January 2022: 189 pages.
8. Howard JF Jr et al. “Safety, efficacy, and tolerability of efgartigimod in patients with generalised myasthenia gravis (ADAPT): a multicentre, randomised, placebo controlled, phase 3 trial” *Lancet Neurol* 2021; **20** (7): 526-536 + appendix: 23 pages.
9. Prescrire Rédaction “E10c. Immunodépresseurs médicamenteuses” *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2024.
10. EMA “SmPC-Vyvgart” 15 September 2023.
11. US FDA “Full prescribing information-Vyvgart” December 2021.
12. Guptill JT et al. “Effect of FcRn antagonism on protective antibodies and to vaccines in IgG-mediated autoimmune diseases pemphigus and generalised myasthenia gravis” *Autoimmunity* 2022; **55** (8): 620-631 + supplemental appendix: 7 pages.

Cartuchos de etanercept (Enbrel) para el dispositivo inyectable Smartclic

(*Etanercept cartridges (ENBREL[®]) for the “Smartclic[®]” injection device*)

Prescrire International 2024; 33 (260): 154-155

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2024; 27 (3)

Tags: artritisreumatoide, artritis juvenil, espondiloartritis axial, artritis psoriásica, psoriasis en placas, espondiloartritis, Smartclic

Nada nuevo

Se comercializa con las mismas dosis que las jeringas y las plumas precargadas. Se usa con un dispositivo para inyectar específico que se puede conectar a un teléfono inteligente, pero no se ha demostrado que mejore la calidad de la atención médica. Para su uso y desecho, se deben tomar las mismas precauciones que aplican a los dispositivos electrónicos que contienen baterías de litio.

ENBREL - *etanercept* en solución para inyección subcutánea
• **25 mg** o **50 mg** de *etanercept* por cartucho en 0,5 ml o 1 ml de solución

Pfizer

■ Inmunosupresor; inhibidor del FNT alfa

■ **Indicaciones:** para las jeringas o plumas precargadas con Enbrel: “*artritis reumatoide (...)* *artritis juvenil idiopática (...)* *artritis psoriásica (...)* *espondiloartritis axial (...)* *psoriasis en placas*”. [procedimiento centralizado UE]

■ **Dosis:** para las jeringas o plumas precargadas con Enbrel: por lo general, 25 mg dos veces por semana o 50 mg una vez por semana, usando el dispositivo de inyección Smartclic para inyectar todo el contenido del cartucho. Este formato no es apropiado para niños y adolescentes que pesen menos de 62,5 kg, para quienes se calcula la dosis en base a los mg/kg.

■ **Condiciones de conservación:** cartuchos: “entre 2°C y 8°C”, o hasta cuatro semanas a temperatura ambiente que no supere los

25°C. Dispositivos de inyección Smartclic: a temperatura ambiente, evitando los ambientes húmedos.

Cuando se justifica el uso de un inmunosupresor de la clase de los inhibidores del FNT alfa para tratar algunas enfermedades inflamatorias crónicas, el *etanercept* por vía subcutánea es una de las opciones que se ha usado durante más tiempo [1]. Está disponible en varios formatos, incluyendo como jeringas y plumas precargadas de un solo uso que se comercializan bajo la marca Enbrel y contienen 25 mg o 50 mg de *etanercept* en solución. A diferencia de las plumas, las jeringas no tienen un mecanismo que cubra la aguja antes y después del uso [2].

Recientemente, el *etanercept* se ha comercializado en forma de “*cartuchos para dispensar la dosis*” que solo se pueden usar con un dispositivo específico de autoinyección llamado Smartclic.

La misma cantidad de etanercept que las plumas y las jeringas. Todos los cartuchos contienen una jeringa de vidrio que, al igual que las plumas y las jeringas de Enbrel, están precargadas con *etanercept* en solución para inyección, en una concentración de 50 mg/ml. La jeringa que está dentro del cartucho tiene una aguja prefijada (“fija”) que se cubre antes y después del uso, sin intervención del usuario, con un tapón y una cubierta [2]. Al igual que las plumas y las jeringas precargadas, el cartucho contiene 25 mg o 50 mg de *etanercept*, y el volumen de la inyección no se puede ajustar.

A diferencia de las plumas, con el dispositivo Smartclic se puede elegir entre tres velocidades de inyección (5, 7,5 o 10 segundos

por inyección), para que las inyecciones sean “*menos molestas*” [3].

El dispositivo muestra varios datos. La pantalla cuadrada (que mide aproximadamente 2,5 cm x 2,5 cm) del dispositivo Smartclic muestra diferentes datos (la fecha de vencimiento del cartucho que se está usando, un calendario, las inyecciones administradas, etc.) en pocas líneas (hasta ocho) y, cuando es apropiado, aparecen diferentes mensajes con instrucciones o alertas de error [3]. El protocolo de inyección se activa al insertar un cartucho en el dispositivo. Después, la pantalla indica los pasos a seguir para administrar la inyección correctamente. Cuando lo probamos, la pantalla no incluía recomendaciones sobre los lugares recomendados para administrar la inyección (el abdomen, el muslo o el brazo) ni la información sobre cómo desechar el cartucho después del uso.

Opción para registrar datos y conectarse a una aplicación en un teléfono inteligente. El dispositivo Smartclic se puede conectar vía Bluetooth a una aplicación, también llamada Smartclic, que se puede descargar e instalar en un teléfono inteligente o una tableta [3,4]. Las funciones de la aplicación incluyen opciones para registrar los datos, la hora y el lugar de cada inyección (principalmente como una ayuda para rotar los lugares de la inyección), para generar recordatorios (para las inyecciones, las consultas, etc.) y para compartir los datos registrados con terceros. No tiene ninguna opción para registrar y notificar los efectos adversos [4].

No hay evaluaciones comparativas. Para finales de diciembre de 2023, la EMA no había publicado el informe de la evaluación del dispositivo Smartclic.

Nuestra búsqueda bibliográfica no identificó estudios comparativos directos que compararan al dispositivo Smartclic con jeringas o plumas precargadas.

En tres estudios, que incluyeron a un total de 65 profesionales de la salud (en su mayoría, enfermeras) y 30 pacientes, el dispositivo Smartclic se utilizó poniendo las inyecciones en almohadillas en lugar de probarlo en pacientes [5,6]. En general, parece que las inyecciones se aplicaron correctamente: no se provocaron heridas, y la mayoría de los comentarios fueron positivos.

Faricimab (Vabysmo) para la degeneración macular asociada a la edad o el edema macular diabético

(*Faricimab (vabysmo^o) in age-related macular degeneration or diabetic macular oedema*)

Prescrire International 2024; 33 (260): 145-148

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2024; 27 (3)

Tags: inhibidores de VEGF, angiopoyetina-2, DMAE, angiogénesis, aflibercept, inhibidores del VEGF intravítreos

No se demostró que represente un avance terapéutico respecto de otros inhibidores de VEGF, ni siquiera en la frecuencia de la inyección.

Nada nuevo

Estos estudios no aportaron datos útiles para seleccionar la velocidad de la inyección.

Mantener lejos de marcapasos, hornos microondas, ambientes muy húmedos, etc. El manual para el usuario indica que el dispositivo Smartclic emite ondas electromagnéticas que pueden afectar la función de dispositivos implantados, como marcapasos o desfibriladores. Se explica que el dispositivo es sensible a la radiación que emiten los hornos microondas y otros aparatos. El manual para el usuario recomienda que siempre se mantenga el dispositivo alejado de esos aparatos, y a una distancia de al menos 30 cm de los equipos radioeléctricos y a 15 cm de cables de corriente alterna [3].

Según el manual para el usuario, el dispositivo Smartclic funciona correctamente a temperaturas de entre 5°C y 35°C, con una humedad relativa de entre 15% y 90%. Por lo tanto, no se debería usar ni almacenar en ambientes muy húmedos, como baños [3].

Ejercer cuidado especial para desecharlo. El dispositivo de inyección Smartclic se diseñó para funcionar tres años desde el primer uso, o para aplicar 160 inyecciones (es decir, aproximadamente 1,5 años si se aplican dos inyecciones semanales), tras lo cual se debe reemplazar [3]. Dado que contiene una batería de litio que no se debe manipular ni recargar, se debe ejercer especial cuidado cuando se desecha este dispositivo electrónico [3].

Revisión de la literatura hasta el 19 de diciembre de 2023

En respuesta a nuestra solicitud de información, Pfizer nos envió información administrativa y fotos del empaquetado del producto.

1. Prescrire Rédaction “Spondyloarthritis axiale. En cas de symptômes particulièrement gênants malgré les AINS, envisager un anti-TNF alpha” *Rev Prescrire* 2021; **41** (457): 837-845.
2. European Commission “SmPC + PIL-Enbrel” 10 October 2023.
3. PHC Corporation “Enbrel® Smartclic®. Mode d’emploi” 2021: 74 pages.
4. Pfizer “Q&R Smartclic® Application” November 2022: 8 pages.
5. Alten R et al. “High usability and applicability ratings for the new Smartclic® / Clicwise® injection device: Evidence from a health care professional opinion study” *Rheumatol Ther* 2023; **10**: 477-487.
6. Berman K et al. “Design development of the Smartclic® / Clicwise® injection device for self-administered subcutaneous therapies: Findings from usability and human factor studies” *Adv Ther* 2023; **40**: 3070-3086.

Según cuatro ensayos clínicos aleatorios “de doble ciego”, tras un año de tratamiento, el *faricimab* intravítreo (un inhibidor tanto del VEGF como de la angiopoyetina-2) no fue más eficaz que el inhibidor del VEGF *aflibercept* para mejorar la agudeza visual de los pacientes con degeneración macular neovascular asociada a la edad o pérdida de la agudeza visual por edema macular diabético. Tampoco se determinó si al usar *faricimab* se necesitan menos inyecciones intravítreas. El *faricimab* expone a los pacientes a los mismos efectos adversos oculares que otros inhibidores del VEGF, incluyendo desgarros retinianos y, en

ocasiones, inflamación intraocular grave. Algunos de estos efectos adversos parecieron ocurrir con más frecuencia con el *faricimab* que con el *aflibercept*. Se deben investigar más sus efectos a largo plazo, en particular los extraoculares. En resumen, a comienzos de 2024, el *faricimab* no representa un avance terapéutico sobre otros inhibidores VEGF para los pacientes que sufren alguno de estos trastornos oculares. VABYSMO - *faricimab* en solución para inyección intravítrea • **28,8 mg** de *faricimab* en **0,24 ml** de solución por vial (120 mg/ml)

Roche

■ Inhibidor del VEGF y de la angiopoyetina-2

■ **Indicaciones:** “*degeneración macular neovascular asociada a la edad (exudativa)*” y “*alteración visual por edema macular diabético*”. [procedimiento centralizado UE]

■ **Dosis:** una inyección de 6 mg de *faricimab* (0,05 ml) cada cuatro semanas durante las primeras cuatro dosis.

Posteriormente, la frecuencia de las inyecciones se ajusta según la evolución de la enfermedad:

– cada 8, 12 o 16 semanas para la degeneración macular asociada a la edad;

– cada 4, 8, 12 o 16 semanas para el edema macular diabético.

■ **Condiciones de conservación:** entre 2°C y 8°C. Antes de la administración, se puede conservar el vial a una temperatura de entre 20°C y 25°C hasta 24 horas.

Comparar antes de decidir

Breve resumen de la degeneración macular asociada a la edad y el edema macular diabético

La degeneración macular asociada a la edad (DMAE) es una lesión en el área de la retina que controla la visión central, llamada mácula; afecta principalmente a adultos mayores de 50 años. La DMAE neovascular (o “exudativa”), la forma más agresiva, se caracteriza por la formación y proliferación de nuevos vasos sanguíneos (angiogénesis) que se origina en la coroides y que provoca la pérdida progresiva, en ocasiones acelerada, de la agudeza visual [1-3].

La retinopatía diabética es una lesión retiniana en la que se obstruyen los capilares retinianos y se forman microaneurismas, y afecta a los pacientes con diabetes. Su prevalencia aumenta con la duración de la diabetes. Los pacientes con retinopatía diabética suelen presentar lesiones maculares en la forma de edema macular, que provoca una pérdida grave de la agudeza visual y posiblemente ceguera [4-6].

Inhibidores del VEGF intravítreos. Una opción de tratamiento para los pacientes con DMAE neovascular es la inyección intravítrea de un inhibidor del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF, por sus siglas en inglés). El VEGF es una proteína que, entre otras cosas, participa en la angiogénesis. El *ranibizumab* es el inhibidor del VEGF de referencia para tratar este problema. El balance riesgo-beneficio del *aflibercept* no es más favorable [1,3].

El uso de un inhibidor del VEGF intravítreo también es una opción para los pacientes con edema macular asociado a la retinopatía diabética que han perdido agudeza visual. El *aflibercept* es la primera opción para los pacientes con una pérdida marcada de la visión [5,6].

El perfil de efectos adversos de los inhibidores del VEGF intravítreos consiste principalmente en trastornos oculares que pueden ser graves. Algunos de ellos se deben la vía de administración, e incluyen los siguientes: dolor ocular, hemorragia ocular, uveítis, endoftalmitis, desprendimiento de retina, desgarro retiniano, aumento de la presión intraocular y catarata traumática. También se han notificado efectos adversos extraoculares, incluyendo hipertensión, infarto del miocardio, ictus, insuficiencia cardíaca, y aneurisma y disección arterial [3,4].

Para ambos problemas, el inhibidor del VEGF se suele administrar una vez por mes al inicio del tratamiento. Posteriormente, el intervalo entre las inyecciones se podría aumentar hasta 16 semanas, dependiendo de la evolución de la enfermedad [3,7,8].

¿Qué hay de nuevo?

Un anticuerpo que interfiere con la angiogénesis

El *faricimab* es un anticuerpo monoclonal que se dirige simultáneamente contra el VEGF y la angiopoyetina-2. Al igual que el VEGF, la angiopoyetina-2 es una proteína que participa en la angiogénesis. El objetivo de bloquear la angiopoyetina-2 y el VEGF es que el proceso de formación y proliferación de vasos sanguíneos se inhiba a una escala mayor que la que se lograría bloqueando únicamente el VEGF [1,9].

En la UE se ha autorizado el uso de *faricimab* para tratar a adultos con DMAE neovascular y a adultos con pérdida de la agudeza visual por edema macular diabético [1]. Para estos problemas, ¿qué ventajas ofrece el *faricimab* sobre los inhibidores del VEGF? ¿Y cuáles son sus efectos adversos?

¿Es eficaz?

No es más eficaz que el aflibercept, y no se demostró que reduzca la frecuencia de las inyecciones

El permiso de comercialización del *faricimab* se basó principalmente en cuatro ensayos clínicos aleatorizados que lo compararon con el *aflibercept* en un total de 3.220 pacientes: dos ensayos clínicos en pacientes con DMAE y dos en pacientes con edema macular diabético. Aunque aseguran que se ejecutaron con doble enmascaramiento, dos investigadores estaban presentes en cada visita: uno examinaba al paciente y no sabía que tratamiento había recibido, mientras el otro administraba el tratamiento y sabía cuál se estaba usando. La proximidad de estos investigadores durante el estudio aumenta el riesgo de que se divulgara el tratamiento asignado [1,2,5,10-12].

Degeneración macular asociada a la edad: una mejora de la agudeza visual similar a la obtenida con el aflibercept.

Los dos ensayos clínicos en pacientes con DMAE, cuyos protocolos eran similares, incluyeron a un total de 1.329 pacientes de 50 años y mayores (promedio de edad de 76 años) que previamente no habían recibido tratamiento con un inhibidor del VEGF para la DMAE. La agudeza visual promedio al inicio era de aproximadamente 60 letras en la escala ETDRS (a). Después de la administración de las primeras dosis mensuales en cada grupo, los pacientes en los grupos *faricimab* recibieron el medicamento cada 8, 12 o 16 semanas, dependiendo de la evolución de la enfermedad, mientras que los grupos *aflibercept* recibieron el medicamento cada 8 semanas [10].

En ambos estudios, los grupos *faricimab* y *aflibercept* experimentaron una mejora similar en la agudeza visual tras 12 meses de tratamiento (el criterio principal de valoración): un aumento de aproximadamente 5 a 7 letras en la escala ETDRS. En aproximadamente un 20% de los pacientes, la mejoría en la agudeza visual fue mucho mayor (un aumento de al menos 15 letras en comparación con el puntaje inicial), sin diferencia entre los grupos [1,10]. Después de dos años de tratamiento, el efecto del *faricimab* sobre la agudeza visual seguía siendo similar al del *aflibercept*, pero había disminuido levemente (una mejora de aproximadamente 3 a 5 letras) desde el final del primer año [13].

Después de 15 meses, aproximadamente un 80% de los pacientes en los grupos *faricimab* recibían el medicamento cada 12 o 16 semanas, según la evolución de la enfermedad. Después de una mediana de tratamiento de alrededor de 20 meses, la mitad de los pacientes en los grupos *faricimab* habían recibido al menos 9 inyecciones, frente a 12 inyecciones en los grupos *aflibercept*. Dado que el *aflibercept* se administra en intervalos fijos de 8 semanas, sin ajustes posibles, estos ensayos clínicos no se diseñaron para demostrar si los pacientes tratados con *faricimab* necesitarían menos inyecciones [1,10].

Edema macular diabético: mejora de la agudeza visual similar a la que se obtiene con el aflibercept. Los dos ensayos clínicos en pacientes con edema macular diabético, cuyos protocolos eran similares, incluyeron a un total de 1.891 pacientes con un promedio de edad de 62 años. Casi todos los pacientes tenían diabetes tipo 2, y casi tres cuartos de ellos no habían recibido tratamiento previo con un inhibidor del VEGF intravítreo para el edema macular. La agudeza visual inicial promedio de los pacientes fue de alrededor de 62 letras en la escala ETDRS. Después de la administración de la primera inyección mensual en cada grupo, un grupo de pacientes recibió *faricimab* en intervalos fijos de 8 semanas, otro grupo recibió *faricimab* cada 4,8,12 o 16 semanas según la actividad de la enfermedad, y otro recibió *aflibercept* en intervalos fijos de 8 semanas [1,5,10].

En ambos ensayos clínicos, los grupos *faricimab* y *aflibercept* aportaron una media similar de mejoría de la agudeza visual tras un año de tratamiento (el criterio principal de valoración): un aumento de aproximadamente 10 a 12 letras en la escala ETDRS en cada grupo. La agudeza visual mejoró mucho en aproximadamente un tercio de los pacientes en cada grupo. El efecto del *faricimab* sobre la agudeza visual parece haberse mantenido después de dos años de tratamiento [1,10].

Tras dos años de tratamiento, en los grupos en los que el *faricimab* se podía administrar en intervalos variables, aproximadamente un 62% de los pacientes recibía el medicamento cada 16 semanas. Alrededor de un 9% lo recibía cada 4 semanas. En estos grupos, después de una mediana de duración del tratamiento de aproximadamente dos años, la mitad de los pacientes había recibido al menos 10 inyecciones, frente a 14 en los grupos *aflibercept*. Al igual que en los ensayos clínicos para la DMAE, dado que las inyecciones de *aflibercept* se administraron en intervalos fijos después de las dosis mensuales iniciales, estos ensayos clínicos no se diseñaron para demostrar si los pacientes tratados con *faricimab* necesitan menos inyecciones [1,10].

¿Cuáles son sus daños?

Los efectos adversos comunes a todos los inhibidores del VEGF intravítreos

Debido a su mecanismo de acción, se puede esperar que los efectos adversos del *faricimab* incluyan a los de otros inhibidores del VEGF que se administran mediante inyecciones intravítreas [10].

En los cuatro ensayos clínicos que lo compararon con el *aflibercept*, tras aproximadamente un año de tratamiento, alrededor de un 37% de los pacientes había experimentado al menos un evento adverso de tipo ocular, y el 58% había experimentado al menos un evento adverso extraocular, sin diferencias entre los grupos *faricimab* y *aflibercept* [1].

Una incidencia levemente más alta de desgarros retinianos, miodesopsias e inflamación intraocular que con el aflibercept. En los ensayos clínicos, tras aproximadamente un año de tratamiento, se habían notificado la mayoría de los efectos adversos oculares conocidos de los inhibidores del VEGF, sin diferencias notables entre los grupos *faricimab* y *aflibercept*. Los más frecuentes fueron los siguientes: hemorragia conjuntival, desprendimiento del vítreo, cataratas, aumento de la presión intraocular, dolor ocular y xeroftalmia [1].

Entre los pacientes con DMAE, se notificó desgarro del epitelio pigmentario de la retina en el 2,9% de los pacientes en los grupos *faricimab* (que se consideraron graves en cuatro pacientes), frente al 1,4% en los grupos *aflibercept* (no hubo casos graves). En los ensayos clínicos en pacientes con edema macular diabético, se notificaron dos casos graves de desgarro retiniano en los grupos *faricimab*, frente a ninguno en los grupos *aflibercept* [1].

En todos los estudios combinados, se notificaron miodesopsias en aproximadamente un 3% de los pacientes en los grupos *faricimab*, frente al 1,5% en los grupos *aflibercept* [1].

En todos los estudios combinados, se notificó inflamación intraocular, como uveítis y coriorretinitis —que en algunos casos ocasionó la pérdida de la agudeza visual— en el 1,6% de los pacientes en los grupos *faricimab*, frente al 0,9% en los grupos *aflibercept* [1].

Efectos adversos extraoculares: poca diferencia entre los grupos en los ensayos clínicos. En los ensayos clínicos se notificaron diferentes eventos adversos extraoculares: la mayoría fueron poco frecuentes, y no hubo grandes diferencias entre los grupos *faricimab* y *aflibercept*. Incluyeron nasofaringitis, infecciones de las vías urinarias e hipertensión. Tres pacientes con DMAE presentaron artrosis grave (0,5%) en los grupos *faricimab*, frente a uno (0,2%) en los grupos *aflibercept* [1].

En los cuatro ensayos clínicos, tres pacientes en los grupos *faricimab* sufrieron un ictus —el investigador consideró que estaba asociado al medicamento—, frente a dos en los grupos *aflibercept* [1]. No se dispone de suficientes datos para evaluar los riesgos cardiovasculares del *faricimab*, pero es posible que existan, dado su mecanismo de acción.

En todos los ensayos clínicos, los pacientes recibieron *faricimab* en un solo ojo. Por esa razón, se desconocen las consecuencias

de tratar ambos ojos al mismo tiempo con *faricimab*, incluyendo el nivel de exposición sistémica al medicamento y si los efectos adversos extraoculares serían más frecuentes o graves [1].

¿Mayor incidencia de inflamación intraocular en pacientes con anticuerpos contra el faricimab? En los ensayos clínicos, del 8% al 10% de los pacientes en los grupos *faricimab* desarrollaron anticuerpos contra el fármaco [1].

La inflamación intraocular pareció presentarse con más frecuencia en estos pacientes que en los que no habían desarrollado tales anticuerpos: del 7% al 10%, frente a 0,5% al 1,2% [1].

¿Y si la paciente está embarazada?

Se puede prever que sea teratógeno y embriotóxico

En estudios con animales, la administración intravenosa de *faricimab* a hembras embarazadas aumentó la incidencia de abortos [14]. Dado el riesgo de absorción sistémica incluso tras la inyección intravítrea, y en vista de su efecto antiangiogénico, se puede prever que el *faricimab* sea teratógeno y embriotóxico. Es riesgoso administrar *faricimab* durante el embarazo o a mujeres que pudieran quedar embarazadas y no están usando anticonceptivos [1,13].

Facilidad de uso

A diferencia de los inhibidores del VEGF, no hay una forma lista para usar

El *faricimab* está disponible en solución, en un vial para un solo uso. El envase no incluye la jeringa ni la aguja para administrar la inyección. Para preparar la dosis, se debe extraer todo el contenido del vial (0,24 ml de solución) con una jeringa, es decir, casi cinco veces el volumen (0,05 ml) que se debe administrar mediante la inyección intravítrea. Antes de administrar la inyección, se debería retirar el exceso de la solución para que la jeringa contenga solo 0,05 ml de solución [13]. Estos procedimientos manuales aumentan el riesgo de contaminación y de errores en la dosificación.

Los otros inhibidores del VEGF para uso intravítrea, como el *aflibercept* y el *ranibizumab*, están disponibles en jeringas precargadas listas para usar [4,15].

Sería más adecuado y seguro que el *faricimab* estuviera disponible en jeringas precargadas.

En la práctica

No se demostró que aporte una ventaja clínica

En cuatro ensayos comparativos, tras un año de tratamiento, el *faricimab* no fue más eficaz que el *aflibercept* para mejorar la agudeza visual de los pacientes con DMAE o pérdida de la agudeza visual por edema macular diabético. Tampoco se estableció que se necesiten menos inyecciones intravítreas cuando se usa el *faricimab*. Este fármaco expone a los pacientes a los mismos efectos adversos oculares, en ocasiones graves, que los inhibidores del VEGF, como desgarro retiniano e inflamación intraocular: en los ensayos clínicos, algunos ocurrieron con una frecuencia levemente mayor en los grupos *faricimab*. Se deben investigar más sus efectos adversos a largo plazo, sobre todo los extraoculares.

En resumen, es preferible usar inhibidores del VEGF como el *ranibizumab* y el *aflibercept*, debido a que se han usado durante más tiempo.

Notas

a- La escala para el estudio sobre el tratamiento precoz de la retinopatía diabética (ETDRS, por sus siglas en inglés) tiene letras con contraste alto agrupadas en filas de cinco, que se deben leer a una distancia específica, con una progresión geométrica del tamaño de las letras de una línea a la siguiente. Se considera que los puntajes de agudeza visual de entre 80 y 100 son normales. Un aumento de 15 letras o más en esta escala se considera una clara mejoría [refs. 5,6,16].

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

Búsqueda bibliográfica y metodología

Nuestra búsqueda bibliográfica se basó en un monitoreo prospectivo continuo 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) en la biblioteca de *Prescrire*, y en la consulta sistemática de los sitios en línea de la EMA y de la FDA hasta el 15 de diciembre de 2023. Esta revisión bibliográfica se preparó usando la metodología estándar de *Prescrire*, que incluye la verificación de la elección de los documentos y su análisis, revisión externa y varios controles de calidad.

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

Referencias

- EMA - CHMP "Public assessment report for Vabysmo. EMEA/H/C/005642/0000" 21 July 2022: 319 pages.
- HAS - Commission de la Transparence "Avis-Vabysmo. Dégénérescence macu laire liée à l'âge néovasculaire" 18 January 2023: 19 pages.
- Prescrire Editorial Staff "Brolucizumab - Beovu^o and age-related macular degeneration" *Prescrire Int* 2021; **30** (226): 120.
- Prescrire Editorial Staff "Ranibizumab - Lucentis^o and proliferative diabetic retinopathy" *Prescrire Int* 2021; **30** (226): 123.
- HAS - Commission de la Transparence "Avis-Vabysmo. Œdème maculaire diabétique" 18 January 2023: 20 pages.
- Prescrire Editorial Staff "Brolucizumab (Beovu^o) in diabetic macular oedema" *Prescrire Int* 2024; **33** (256): 43.
- EMA "SmPC-Lucentis" 5 October 2023.
- EMA "SmPC-Eylea" 11 September 2023.
- Parmar D and Apte M "Angiopoietin inhibitors: A review on targeting tumor angiogenesis" *Eur J Pharmacol* 2021; online: 15 pages.
- US FDA - CDER "Application number 761235Orig1s000. Clinical review(s)" 28 February 2022: 126 pages.
- Heier JS et al. "Efficacy, durability, and safety of intravitreal faricimab up to every 16 weeks for neovascular age-related macular degeneration (Tenaya and Lucerne): two randomised, double-masked, phase 3, non-inferiority trials" *Lancet* 2022; **399** (10326): 729-740.
- Wykoff CC et al. "Efficacy, durability, and safety of intravitreal faricimab with extended dosing up to every 16 weeks in patients with diabetic macular oedema (Yosemite and Rhine): two randomised, double-masked, phase 3 trials" *Lancet* 2022; **399** (10326): 741-755.
- European Commission "SmPC + PIL-Vabysmo" 22 June 2023.
- US FDA "Full prescribing information-Vabysmo" October 2023.

15. Prescrire Rédaction "Commercialisations effectives-Eylea^o solution injectable intravitreuse à 40 mg/ml en seringue préremplie" *Rev Prescrire* 2021; **41** (447): 22.
16. Prescrire Editorial Staff "Bevacizumab and age-related macular degeneration. Lower cost does not justify taking risks" *Prescrire Int* 2015; **24** (163): 201-205.

Opinión de los editores de Prescrire (EDITORS' OPINION)
Prescrire International 2024; 33 (260): 147

Hipotético

El tratamiento de referencia para los pacientes con degeneración macular asociada a la edad suele ser un anticuerpo monoclonal que se dirige contra el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF, por sus siglas en inglés), una proteína que participa en la angiogénesis. El *faricimab* (Vabysmo), por el otro lado, tiene una característica inusual: se dirige contra el VEGF y contra la angiopoyetina-2, otra proteína que también participa en la angiogénesis. ¿Será más eficaz atacar a dos proteínas en lugar de solo una? Es una hipótesis aceptable, pero los datos de las evaluaciones clínicas la refutaron.

El tratamiento de referencia para los pacientes con anemia ocasionada por enfermedad renal crónica es una epoetina (una eritropoyetina sintética). El *roxadustat* (Evrenzo), en cambio, debería aumentar tanto la producción de eritropoyetina como la biodisponibilidad del hierro. Nuevamente, los datos de las evaluaciones no mostraron que el *roxadustat* sea más eficaz que una epoetina, pero aparentemente aumentaba la mortalidad en algunos pacientes.

En ocasiones, tales hipótesis se confirman, al menos en parte. El anticuerpo monoclonal *blinatumomab* (Blinicyto) se une a dos receptores de membranas simultáneamente (CD19 y CD3). El objetivo es promover el contacto entre diferentes linfocitos para destruir las células malignas. Los datos de las evaluaciones mostraron una disminución de la mortalidad en algunas leucemias en niños, pero no en otras leucemias en adultos. Un mecanismo de acción inusual e ingenioso no necesariamente garantiza un beneficio real para los pacientes.

Fezolinetant. No usar fezolinetant (Veozah) para tratar los sofocos (síntomas vasomotores)
(Do Not Use Fezolinetant (VEOZAH) for the Treatment of Hot Flashes [Vasomotor Symptoms])
Worst Pills, Best Pills. Mayo de 2024.

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2024; 27 (3)

Tags: menopausia, tratamiento de la menopausia, atrofia vulvar, Premarin, Prempro, Premphase, estrógenos conjugados, medroxiprogesterona, antagonista del receptor de neuroquinina 3

La menopausia es una etapa normal en la vida de una mujer; en EE UU, la menopausia comienza alrededor de los 52 años, en promedio [1]. Durante la menopausia, disminuye la producción de las hormonas estrógeno y progesterona en el organismo, y los ciclos menstruales cesan de forma permanente. Algunas mujeres experimentan síntomas posmenopáusicos, como sofocos, cambios de humor y dificultad para dormir, así como atrofia vaginal o vulvar [2].

Los sofocos, o síntomas vasomotores, son una sensación temporal de calor, a menudo con sensación repentina de calor y sudoración, que normalmente se pueden controlar con estrategias relacionadas con el estilo de vida, como mantener fresca la temperatura corporal central y hacer ejercicio regularmente. Si se requiere tratamiento para los sofocos intensos, el Grupo de Investigación en Salud de *Public Citizen* recomienda utilizar la terapia hormonal para la menopausia [3] —principalmente estrógenos solos (como los estrógenos conjugados (Pemarlin), para una mujer sin útero, y una combinación de estrógenos y progestinas (una forma de progesterona; como los estrógenos conjugados y la medroxiprogesterona (Premphase, Prempro) en mujeres con el útero intacto [4]. El uso de estrógenos solos puede aumentar el riesgo de cáncer de endometrio (cáncer en el revestimiento del útero). Por eso, las mujeres que conservan su útero deben tomar estrógenos en combinación con progestinas, mientras que las que se han sometido a una histerectomía (ya no tienen útero) no necesitan añadir progestina [5].

Aunque estos tratamientos son eficaces para prevenir los sofocos y tratar la atrofia vaginal o vulvar, la terapia hormonal se asocia a

efectos adversos graves, como un mayor riesgo de desarrollar cáncer de endometrio y de mama, y coágulos sanguíneos y derrame cerebral, por lo que ya no se recomienda su uso a largo plazo. La terapia hormonal para los síntomas de la menopausia se debe tomar a la dosis más baja que proporcione alivio de los síntomas y durante el menor tiempo posible [6].

En mayo de 2023, la FDA aprobó el fezolinetant (Veozah) para el tratamiento de los síntomas vasomotores, de moderados a graves, causados por la menopausia. El fezolinetant es un antagonista del receptor de neuroquinina 3; bloquea un receptor en el cerebro que interviene en la regulación de la temperatura corporal. Sin embargo, la causa exacta de los sofocos se desconoce [7, 8]. A diferencia de la terapia hormonal, el fezolinetant solo está aprobado para el tratamiento de los sofocos, excluyendo otros síntomas de la menopausia [9]. Se toma por vía oral en comprimidos de 45 miligramos (mg), una vez al día.

La información para la prescripción de fezolinetant incluye una advertencia general sobre los niveles elevados de una enzima hepática conocida como transaminasa. Las pacientes deben someterse a análisis de sangre para evaluar la función hepática, antes de empezar a tomar el medicamento y de forma periódica, durante los primeros nueve meses del tratamiento. Si el nivel de transaminasa hepática es demasiado alto, no se debe iniciar el tratamiento o bien se debe suspender [10].

Teniendo en cuenta los beneficios limitados y los problemas de seguridad asociados al fezolinetant, el Grupo de Investigación en Salud de *Public Citizen* lo ha clasificado como medicamento "No usar".

El fezolinetant es el segundo fármaco no hormonal que la FDA ha aprobado para el tratamiento de los sofocos. El Grupo de Investigación en Salud de *Public Citizen* ha designado al primer fármaco no hormonal para los sofocos, la paroxetina (Brisdelle, aprobado en 1992), como medicamento "No usar" [11, 12].

Escasa evidencia sobre su eficacia a corto plazo

El fezolinetant se aprobó en base a los datos sobre su eficacia en dos ensayos clínicos, ambos financiados por el fabricante del fármaco. Los ensayos siguieron el mismo diseño: aleatorizaron a un total de 1.022 pacientes con una edad media de 54 años para que recibieran una dosis diaria de placebo, o 30 o 45 mg de fezolinetant, durante 12 semanas [13]. Después de 12 semanas, las pacientes podían entrar en un período de extensión de 40 semanas para hacer una evaluación de seguridad, en el que las pacientes que habían estado en el grupo placebo fueron aleatorizadas para recibir 30 o 45 mg de fezolinetant, y las que habían recibido el fármaco, continuaron con su tratamiento. Dado que solo se aprobó la dosis de 45 mg, solo se analizarán los resultados con esta dosis.

Al principio de ambos ensayos clínicos, las pacientes tenían una media de 10 a 12 sofocos al día [14, 15]. Es importante señalar que la cantidad de 10 a 12 sofocos al día es considerablemente mayor que la que experimentan las mujeres menopáusicas en general. Normalmente, una de cada cuatro mujeres menopáusicas declara tener sofocos diarios; las mujeres que experimentan sofocos declaran tener un promedio de cuatro a cinco al día [16, 17].

En un ensayo, la frecuencia de sofocos diarios en mujeres tratadas con fezolinetant se redujo en 6,3 sofocos, después de cuatro semanas, y en 7,5 sofocos en la semana 12, en comparación con 3,7 y cinco sofocos, respectivamente, en el grupo placebo. (Para justificar los datos que faltaban, los investigadores utilizaron una técnica estadística conocida como medias de mínimos cuadrados o *least squares means*). Por lo tanto, las diferencias entre los dos grupos en la frecuencia de sofocos diarios, fue solo de 2,6 a las cuatro semanas y de 2,5 a las 12 [18]. La diferencia en la reducción de la gravedad de los sofocos entre los grupos fue apenas significativa, tanto a las cuatro como a las 12 semanas [19].

En el otro ensayo, la diferencia en la reducción diaria de la frecuencia de sofocos, entre las pacientes de los grupos de fezolinetant y placebo, también fue de solo 2,1 y 2,6 sofocos tras cuatro y 12 semanas, respectivamente, y la diferencia en la reducción de la gravedad de los sofocos fue apenas significativa en las semanas 4 y 12 [20].

Aunque las pequeñas reducciones en la frecuencia y gravedad de los sofocos fueron estadísticamente significativas y se mantuvieron hasta el final de ambos estudios a las 52 semanas, no está claro si estos resultados son clínicamente significativos para las pacientes. Ambos ensayos clínicos demostraron una fuerte respuesta con el placebo que fue igual o mayor que la diferencia que se observó entre los efectos del fármaco y el placebo.

Escasa evidencia de seguridad

La seguridad del fezolinetant se evaluó en los dos ensayos descritos anteriormente y en sus ampliaciones, así como en un

ensayo de seguridad controlado con placebo de 52 semanas de duración, en el que se asignó aleatoriamente a 1.830 pacientes a recibir una dosis diaria de placebo o 30 o 45 mg de fezolinetant [21, 22]. En el ensayo de seguridad, los efectos adversos graves fueron más frecuentes entre las que recibieron el fármaco (3,8%), que entre las que recibieron placebo (2,3%). Las reacciones adversas más frecuentes incluyeron dolor abdominal (4,3% en los grupos de fezolinetant, frente al 2,1% en el grupo placebo), diarrea (3,9% frente al 2,6%), insomnio (3,9% frente al 1,8%), dolor de espalda (3,0% frente al 2,1%), sofocos (2,5% frente al 1,6%) y elevación de la transaminasa hepática (2,3% frente al 0,8%). Es importante señalar que, dado que el fármaco es nuevo, no hay datos que permitan establecer su seguridad a largo plazo. En vista de que el fezolinetant solo se comparó con placebo, tampoco está claro cómo se comparan la seguridad y eficacia de este fármaco con las del tratamiento estándar, la terapia hormonal.

Qué hacer

El Grupo de Investigación en Salud de *Public Citizen* recomienda no tomar fezolinetant para los sofocos que se producen en la menopausia. Si experimenta sofocos, pruebe primero estrategias relacionadas con el estilo de vida, como bajar la temperatura ambiente, vestirse por capas, beber agua fría y evitar ciertos alimentos y bebidas (como el café y las bebidas alcohólicas), para tratar los síntomas.

Si los métodos no farmacológicos fracasan y los sofocos son tan intensos que le impiden trabajar o realizar otras actividades importantes, consulte a su médico para considerar si la terapia de reemplazo hormonal es una opción para usted. Sin embargo, dado que la terapia de reemplazo hormonal puede tener efectos adversos graves, se debe utilizar en la dosis más baja para aliviar los síntomas y durante el menor tiempo posible.

Referencias

- Office on Women's Health. Menopause basics. Updated January 6, 2023. <https://www.womenshealth.gov/menopause/menopause-basics>. Accessed March 5, 2024.
- Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research. Clinical review for fezolinetant (VEOZAH). NDA 216578. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2023/216578Orig1s000MedR.pdf. Accessed March 5, 2024.
- Postmenopausal women should not use the conjugated estrogens and bazedoxifene combination (DUAVEE). *Worst Pills, Worst Pills News*. January 2021. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/1374>. Accessed March 13, 2024.
- Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research. Clinical review for fezolinetant (VEOZAH). NDA 216578. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2023/216578Orig1s000MedR.pdf. Accessed March 5, 2024.
- Cleveland Clinic. Hormone therapy for menopause symptoms. Last reviewed June 28, 2021. <https://my.clevelandclinic.org/health/treatments/15245-hormone-therapy-for-menopause-symptoms>. Accessed March 13, 2024.
- USPSTF reaffirms recommendations against using menopausal hormone therapy to prevent chronic conditions. *Worst Pills, Worst Pills News*. April 2023. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/1526>. Accessed March 5, 2024.
- Food and Drug Administration. FDA approves novel drug to treat moderate to severe hot flashes caused by menopause. May 12, 2023. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda>

- [approves-novel-drug-treat-moderate-severe-hot-flashes-caused-menopause](#). Accessed March 5, 2024.
8. Avis NE, Crawford SL, Green R. Vasomotor symptoms across the menopause transition: differences among women. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2018;45(4):629-640.
 9. Fugh-Berman A, Benicivenga P, Baltimore Sun. Heating up the hot flash market with unnecessary, and potentially harmful, drugs. May 17, 2023. <https://www.baltimoresun.com/2023/05/17/heating-up-the-hot-flash-market-with-unnecessary-and-potentially-harmful-drugs-guest-commentary/>. Accessed March 5, 2024.
 10. Astellas Pharma US. Label: fezolinetant (VEOZAH). May 2023. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/216578s000lbl.pdf. Accessed March 5, 2024.
 11. Do Not Use paroxetine (BRISDELLE) for treatment of hot flashes. *Best Pills, Worst Pills News*. March 2020. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/1321>. Accessed March 5, 2024.
 12. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research. Clinical review for fezolinetant (VEOZAH). NDA 216578. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2023/216578Orig1s000MedR.pdf. Accessed March 5, 2024.
 13. *Ibid*.
 14. Johnson KA, Martin N, Nappi RE, et al. Efficacy and safety of fezolinetant in moderate to severe vasomotor symptoms associated with menopause: a phase 3 RCT. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023;108(8):1981-1997.
 15. Lederman S, Ottery FD, Cano A, et al. Fezolinetant for treatment of moderate-to-severe vasomotor symptoms associated with menopause (SKYLIGHT 1): a phase 3 randomised controlled study. *Lancet*. 2023;401(10382):1091-1102.
 16. Avis NE, Crawford SL, Green R. Vasomotor symptoms across the menopause transition: differences among women. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2018;45(4):629-640.
 17. LaCroix A, Ensrud K. The flash dance of midlife: the Skylight 1 trial. *Nat Med*. 2023; 29(6):1324-1325.
 18. Astellas Pharma US. Label: fezolinetant (VEOZAH). May 2023. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/216578s000lbl.pdf. Accessed March 5, 2024.
 19. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research. Clinical review for fezolinetant (VEOZAH). NDA 216578. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2023/216578Orig1s000MedR.pdf. Accessed March 5, 2024.
 20. Lederman S, Ottery FD, Cano A, et al. Fezolinetant for treatment of moderate-to-severe vasomotor symptoms associated with menopause (SKYLIGHT 1): a phase 3 randomised controlled study. *Lancet*. 2023;401(10382):1091-1102.
 21. Astellas Pharma US. Label: fezolinetant (VEOZAH). May 2023. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/216578s000lbl.pdf. Accessed March 5, 2024.
 22. Neal-Perry G, Cano A, Lederman S, et al. Safety of fezolinetant for vasomotor symptoms associated with menopause: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2023;141(4):737-747.

Pitolisant (Wakix) para la narcolepsia, a partir de los seis años (Pitolisant (WAKIX^o) in narcolepsy from 6 years of age)
Prescrire International 2024; 33 (260): 149

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2024; 27 (3)

Tags: antagonista del receptor de histamina H3, ataque catapléctico, eventos adversos neuropsiquiátricos, oxibato de sodio, GABA

Nada nuevo

No se lo comparó con otros medicamentos. En un ensayo clínico controlado con placebo en el que participaron 110 adolescentes y niños de seis años o más, redujo modestamente la somnolencia diurna ocho semanas después de iniciar el tratamiento. A corto plazo, el *pitolisant* tiene efectos adversos principalmente neuropsiquiátricos, incluyendo insomnio, cefalea, depresión, pensamientos suicidas y síntomas de abstinencia al interrumpir el tratamiento. Se desconocen sus efectos adversos a largo plazo en niños y adolescentes.

WAKIX - *pitolisant* en comprimidos

• **4,5 mg** o **18 mg** de *pitolisant* por comprimido

Bioprojet Pharma

■ **Antagonista del receptor de histamina H3**

■ **Nueva indicación:** “para tratar la narcolepsia con o sin cataplejía en adolescentes y niños a partir de los seis años”.

[procedimiento centralizado UE – medicamento huérfano]

■ **Nueva dosis:** 4,5 mg una vez por día, en la mañana, durante la primera semana. La dosis diaria se puede aumentar semanalmente, durante cuatro semanas, dependiendo de su eficacia y sus efectos adversos, hasta alcanzar una dosis máxima de 18 mg por día para los niños que pesen menos de 40 kg, y de 36 mg por día para el resto de pacientes.

Por lo general, la narcolepsia se presenta entre los 10 y los 30 años y sigue afectando durante el resto de la vida del paciente. Se caracteriza por una somnolencia diurna excesiva y ataques de sueño de duración variable. Se suelen presentar ataques

cataplécticos (es decir, la pérdida repentina total o parcial del tono muscular, sin pérdida de la conciencia). Esta enfermedad rara afecta la vida diaria del paciente [1-3].

A comienzos de 2024, a falta de una cura, el tratamiento es meramente sintomático. Cuando se quiere administrar un tratamiento farmacológico a un niño, el medicamento de referencia es el psicoestimulante no anfetamínico *modafinilo*, pero en algunos países solo está autorizado para tratar a adultos. El psicoestimulante de tipo anfetamínico *metilfenidato* y el derivado de GABA *oxibato de sodio* son otras opciones, y se ha autorizado su uso a partir de los seis o siete años [1-3].

El antagonista del receptor de la histamina H3 *pitolisant* aumenta la actividad de las neuronas histaminérgicas implicadas en el estado de vigilia, la atención y la función cognitiva [4].

Está autorizado para tratar a adultos con narcolepsia, a pesar de que no se ha demostrado que represente un avance terapéutico para estos pacientes. Recientemente, también fue autorizado para tratar a niños a partir de los seis años [4,5].

Solo se lo comparó con un placebo. Este permiso de comercialización no se basó en ningún ensayo clínico que lo comparara con otros medicamentos. Se basó en un único ensayo clínico aleatorizado de doble ciego y controlado con placebo en 110 niños con narcolepsia que tenían seis años o más (dos tercios tenían entre 12 y 18 años), y la mayoría padecía cataplejía. Aproximadamente un tercio ya había recibido medicamentos para la narcolepsia antes del estudio (aunque los documentos que consultamos no especificaban qué tan eficaces habían sido), y aproximadamente un cuarto recibió otro medicamento para la narcolepsia durante el ensayo clínico, por lo general *oxibato de*

sodio. Se asignaron 72 niños al grupo *pitolisant* y 38 al grupo placebo [3,5,6].

El criterio principal de valoración fue un puntaje que evalúa la intensidad y la frecuencia de la somnolencia y de la cataplejía en una escala que va de 0 a 44 (máxima intensidad y frecuencia de los síntomas). Se consideró que una reducción de al menos 3,3 puntos era clínicamente significativa. El puntaje inicial promedio de todos los pacientes, fue de alrededor de 24. Ocho semanas después del inicio del tratamiento, el puntaje había disminuido un promedio de 6,3 puntos en el grupo *pitolisant*, comparado con 2,6 en el grupo placebo. Esta diferencia de 3,7 puntos es estadísticamente significativa. No se halló una diferencia estadísticamente significativa en la frecuencia semanal de los ataques cataplécticos [3,5].

Cefalea, insomnio, depresión, pensamientos suicidas, síntomas de abstinencia, etc. Los efectos adversos conocidos del *pitolisant* en adultos incluyen los siguientes: trastornos neuropsiquiátricos, como depresión, insomnio, ansiedad, irritabilidad y alucinaciones; vómitos; cambios de peso corporal; y posiblemente síndrome de abstinencia al interrumpir el medicamento. Los efectos adversos observados en el ensayo clínico en niños fueron los mismos que ya se conocían en los adultos, sobre todo cefalea (la notificaron el 19% de los niños en el grupo *pitolisant*, comparado con el 8% en el grupo placebo) e insomnio (en aproximadamente un 7% versus el 3%). Cuando se discontinuó el tratamiento, se notificó síndrome de abstinencia (trastornos del estado de ánimo junto con al menos otros dos

síntomas, como alteraciones del sueño, fatiga o aumento del apetito) en el 16% de los niños en el grupo *pitolisant*, frente al 8% en el grupo placebo. La duración del ensayo clínico (unas pocas semanas) fue demasiado corta para determinar los efectos adversos a largo plazo en niños, por ejemplo sobre el crecimiento [4,5].

El resumen europeo de las características del producto (RCP) del *pitolisant* se modificó para incluir una advertencia sobre las ideas suicidas, además del riesgo de depresión [3].

Revisión de la literatura hasta el 2 de enero de 2024

En respuesta a nuestra solicitud de información, Bioproject Pharma nos proporcionó documentos administrativos, publicados y no publicados.

1. Prescrire Editorial Staff “Sodium oxybate (Xyrem®) in narcolepsy with cataplexy, from 7 years of age” *Prescrire Int* 2022; **31** (241): 234-235.
2. Prescrire Editorial Staff “Solriamfetol (Sunosi®) and sleepiness due to narcolepsy or sleep apnoea. An amphetamine with poorly documented cardiovascular harms” *Prescrire Int* 2021; **30** (228): 173-174.
3. HAS - Commission de la Transparence “Avis-Wakix” 19 July 2023: 42 pages.
4. Prescrire Editorial Staff “Pitolisant and narcolepsy. No better than existing drugs” *Prescrire Int* 2017; **26** (186): 236-237.
5. EMA - CHMP “Public assessment report for Wakix. EMEA/H/C/002616/II/0030” 26 January 2023: 70 pages.
6. Dauvilliers Y et al. “Safety and efficacy of pitolisant in children aged 6 years or older with narcolepsy with or without cataplexy: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial” *Lancet Neurol* 2023; **22** (4): 303-311.

Ravulizumab (Ultomiris) para la miastenia grave generalizada (*Ravulizumab (ULTOMIRIS®) in generalised myasthenia gravis*) *Prescrire International* 2024; 33 (259): 126

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2024; 27 (3)

Tags: inhibidor de la proteína del complemento C5, piridostigmina, azatioprina, efgartigimod alfa, hemoglobinuria paroxística nocturna. síndrome urémico hemolítico atípico

Nada nuevo

En un ensayo clínico aleatorizado, de doble ciego y controlado con placebo, añadir *ravulizumab* a al menos otro inmunosupresor alivió algunos síntomas que se evaluaron usando un puntaje. Sin embargo, la relevancia clínica de esta mejora es incierta. El *ravulizumab* aumentó la incidencia de eventos adversos graves.

ULTOMIRIS - *ravulizumab* en concentrado para solución para infusión intravenosa

• **300 mg** de *ravulizumab* en **3 ml** de concentrado o **1100 mg** de *ravulizumab* en **11 ml** de concentrado por vial (100 mg/ml)

Alexion Pharma

■ **Inmunosupresor; inhibidor de la proteína del complemento C5**

■ **Nueva indicación:** “como complemento del tratamiento habitual para (...) pacientes adultos con miastenia grave generalizada con anticuerpos positivos frente a receptores de la acetilcolina”. [procedimiento centralizado UE]

El medicamento de referencia para tratar a pacientes con la forma generalizada de la miastenia grave, una enfermedad autoinmune, es la *piridostigmina*, un inhibidor de la

colinesterasa. Cuando no es suficientemente eficaz, el tratamiento se basa principalmente en un corticoesteroide y en la *azatioprina*, un inmunosupresor. Si estos tratamientos no tienen suficiente eficacia, una opción es añadir *efgartigimod alfa*, un fragmento de anticuerpo que se une al receptor neonatal de Fc.

El *ravulizumab* es un anticuerpo monoclonal inmunosupresor que se dirige contra el componente del complemento C5, una proteína que participa en diferentes procesos inmunitarios. Ya estaba autorizado en la UE para tratar a adultos y niños con hemoglobinuria paroxística nocturna o síndrome urémico hemolítico atípico. Más recientemente, también fue autorizado para tratar a adultos con miastenia grave generalizada, como complemento de al menos otro medicamento que se usa para tratar este problema [1,2].

Los datos de las evaluaciones clínicas del *ravulizumab* para tratar la miastenia grave generalizada se obtuvieron de un ensayo clínico aleatorizado, de doble ciego y controlado con placebo en 175 adultos. Todos los pacientes tenían anticuerpos dirigidos contra los receptores de acetilcolina y habían recibido al menos un tratamiento para la miastenia grave. Aproximadamente un 66% de los pacientes siguieron recibiendo *piridostigmina* durante el estudio, mientras que el 70% siguió recibiendo un corticoesteroide [2,3].

El criterio principal de valoración fue el cambio en el puntaje llamado MG-AVD (Miastenia Grave Actividades de la Vida Diaria), con el que los pacientes evalúan el impacto de algunos trastornos musculares sobre sus actividades cotidianas. En este estudio, la mediana del puntaje inicial fue de aproximadamente 9, en una escala que iba de 0 (ningún impacto) a 24 (impacto máximo) [2,3].

Después de 26 semanas, el puntaje MG-AVD había descendido en promedio 3,1 puntos en el grupo *ravulizumab*, frente a 1,4 puntos en el grupo placebo. La diferencia entre los grupos es estadísticamente significativa, pero no superó el umbral de relevancia clínica de 2 puntos. La proporción de pacientes cuyo puntaje MG-AVD descendió al menos 3 puntos fue de aproximadamente un 57% en el grupo *ravulizumab*, frente al 34% en el grupo placebo ($p=0,0049$), aunque según el protocolo de este estudio, el resultado no es estadísticamente confiable. El *ravulizumab* no redujo la proporción de pacientes hospitalizados por cualquier causa (aproximadamente un 20% en cada grupo) [2].

Los efectos adversos conocidos del *ravulizumab* son los que comparten todos los inmunosupresores, como infecciones (en ocasiones, graves o incluso mortales, incluyendo infecciones meningocócicas) y posiblemente un aumento del riesgo de

cáncer a largo plazo. También provoca trastornos gastrointestinales, cefalea y reacciones relacionadas con la infusión. El ensayo clínico controlado con placebo en 175 adultos no aportó información nueva sobre el perfil de efectos adversos de este medicamento. Se notificó un evento adverso grave en aproximadamente un 23% de los pacientes en el grupo *ravulizumab*, frente al 17% en el grupo placebo [1,2,4].

No se dispone de datos sobre el uso de *ravulizumab* en embarazadas. El *ravulizumab* atraviesa la placenta. Se puede prever que provoque inmunosupresión en el feto. En estudios con animales, se observaron malformaciones (en particular defectos de la retina) y un aumento de la mortalidad en las crías expuestas en el útero a anticuerpos bloqueantes del complemento similares a este [1,4].

Revisión de la literatura hasta el 6 de noviembre de 2023

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

1. Prescrire Editorial Staff “Ravulizumab (Ultomiris®) in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria” *Prescrire Int* 2022; **31** (242): 267.
2. EMA - CHMP “Public assessment report for Ultomiris. EMEA/H/C/004954/ II/0026” 21 July 2022: 99 pages.
3. HAS - Commission de la Transparence “Avis-Ultomiris” 8 March 2023: 35 pages.
4. EMA “SmPC-Ultomiris” 13 July 2023.

Tezepelumab (Tezpire) para el asma grave en adultos y adolescentes

(*Tezepelumab (tezpire®) in severe asthma in adults and adolescents*)

Prescrire International 2024; **33** (259): 117-120

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2024; 27 (3)

Tags: anticuerpo monoclonal, linfopoyetina estromal tímica, antagonista muscarínico, anticuerpos omalizumab, anti-IgE, mepolizumab, Benralizumab, inhibidores de la interleucina 5, y dupilumab, inhibidor de las interleucinas 4 y 13, TSLP

Otro “mab” con eficacia modesta y con mucha incertidumbre sobre sus efectos a largo plazo

Nada nuevo

Se ejecutaron dos ensayos clínicos aleatorizados, de doble ciego y controlados con placebo en un total de 1.252 adultos y 82 adolescentes: la mayoría había experimentado al menos dos exacerbaciones del asma por año, a pesar del tratamiento con un corticoesteroide inhalado combinado con un agonista beta-2 de acción prolongada. El *tezepelumab* previno una exacerbación grave por cada uno o dos pacientes tratados durante un año, sin evidencia de que redujera las hospitalizaciones ni de que provocara una reducción clínicamente relevante del impacto de la enfermedad sobre la vida diaria. En otro ensayo clínico de doble ciego que lo comparó con un placebo en 150 pacientes, el *tezepelumab* no hizo posible que se redujeran las dosis de corticoesteroides tomados por vía oral como tratamiento prolongado. A comienzos de 2024, aún se desconocía si el *tezepelumab* tiene al menos la misma eficacia que cualquiera de los anticuerpos monoclonales que se usan para tratar el asma o que el tratamiento prolongado con corticoesteroides. El *tezepelumab* acarea un riesgo de infecciones, artralgia y reacciones en el lugar de la inyección. Durante la etapa inicial de evaluación, se identificaron riesgos posibles que se deben controlar, a saber, trastornos cardíacos graves y exceso de

mortalidad. En 2024, la estrategia de referencia sigue siendo la optimización del tratamiento con los medicamentos que ya están disponibles y que se han usado durante muchos años.

TEZSPIRE - *tezepelumab* en solución para inyección subcutánea
 • **210 mg** de *tezepelumab* por jeringa o pluma precargada en **1,91 ml** de solución
 AstraZeneca

■ **Anticuerpo monoclonal dirigido contra la linfopoyetina estromal tímica**

■ **Indicación:** “como complemento del tratamiento de mantenimiento para adultos y adolescentes de 12 años y mayores con asma grave que no están adecuadamente controlados a pesar de recibir dosis altas de corticoesteroides inhalados junto con otro medicamento como tratamiento de mantenimiento”. [procedimiento centralizado UE]

■ **Dosis:** 210 mg en inyección subcutánea cada cuatro semanas.

■ **Condiciones de conservación:** entre 2°C y 8°C; o entre 20°C y 25°C hasta 30 días.

Comparar antes de decidir

Breve resumen del asma grave no controlada

El asma se considera grave cuando los síntomas son permanentes o cuando no está controlada a pesar de recibir un tratamiento de mantenimiento inhalado diario con la combinación de un corticoesteroide en una dosis alta y un agonista beta-2 de acción prolongada [1].

Antagonistas muscarínicos inhalados: muy poco beneficio clínico. Cuando el tratamiento de mantenimiento no logra aliviar

los síntomas, una opción es añadir un antagonista muscarínico de acción prolongada por vía inhalatoria. En general, los antagonistas muscarínicos inhalados reducen levemente el riesgo de exacerbaciones (previenen aproximadamente una exacerbación grave por cada 17 pacientes tratados durante un año), pero no se ha demostrado que mejoren la calidad de vida. Conllevan un riesgo de efectos antimuscarínicos periféricos y centrales, y posiblemente de trastornos cardiovasculares, por lo que se debe controlar a los pacientes que tengan antecedentes de este tipo de enfermedades [1,2].

Corticoesteroides por vía oral: una opción, por el periodo más corto posible. Si persisten las dificultades graves para respirar a pesar de recibir un tratamiento inhalado apropiado que se toma como fue indicado, una opción es añadir un corticoesteroide por vía oral (como *prednisona* o *prednisolona*). Debido a que tiene muchos efectos adversos, que en ocasiones son graves, es prudente prescribir la dosis mínima eficaz por el periodo más corto posible. Los efectos adversos dependen de la dosis diaria, la duración del tratamiento y la situación clínica de cada paciente. Incluyen, en particular, fracturas, osteonecrosis, atrofia muscular, aumento de peso, hiperglucemia, hipopotasemia, hipertensión, insuficiencia cardíaca, glaucoma de ángulo estrecho, cataratas, trastornos de la salud mental e infecciones. Cuando se los toma durante más de tres semanas, su retirada abrupta o las reducciones de dosis pueden provocar insuficiencia suprarrenal aguda [2-5].

Anticuerpos monoclonales: previenen una exacerbación grave por paciente por año como mucho, pero sus efectos a largo plazo no están bien documentados. Desde finales de la década de 2000, se han autorizado varios anticuerpos monoclonales (“mab”) para tratar el asma grave solo en algunos pacientes, dependiendo del nivel de expresión de diferentes biomarcadores inflamatorios, como el número de eosinófilos en sangre o la fracción de óxido nítrico exhalado. No está claro si estos marcadores son importantes en el diagnóstico del asma y el seguimiento del paciente [4].

Los anticuerpos *omalizumab* (anti-IgE), *mepolizumab* y *benralizumab* (inhibidores de la interleucina 5), y *dupilumab* (inhibidor de las interleucinas 4 y 13) tienen una eficacia modesta: previenen aproximadamente una exacerbación grave por paciente por año en comparación con un placebo. Permiten que algunos pacientes tomen dosis más bajas de corticoesteroides por vía oral. Estos beneficios se deben sopesar con sus riesgos, en particular de infecciones y reacciones alérgicas, y posiblemente cáncer y trastornos cardiovasculares a largo plazo [4].

¿Qué hay de nuevo?

Un anticuerpo monoclonal que se une a una citocina relacionada con la inflamación

El *tezepelumab* es un anticuerpo monoclonal que se une a la linfopoyetina estromal tímica (TSLP), una citocina sintetizada por las células epiteliales, particularmente en los pulmones, en respuesta a los estímulos proinflamatorios (alérgenos, microorganismos o partículas atmosféricas). Se dice que la expresión de TSLP es más alta en los pacientes asmáticos [6-8]. Se afirma que el *tezepelumab* inhibe las reacciones inflamatorias asociadas a esta citoquina. En particular, durante los estudios clínicos, el *tezepelumab* redujo el recuento de eosinófilos y los

niveles séricos de las interleucinas 5 y 13 y de IgE [7]. Sin embargo, el resumen europeo de las características del producto (RCP) indica que “no se ha establecido definitivamente el mecanismo de acción del *tezepelumab* frente al asma” [9].

En la Unión Europea se ha autorizado al *tezepelumab* para tratar a adultos y adolescentes con asma grave, como complemento del tratamiento de mantenimiento insuficientemente eficaz con dosis altas de un corticoesteroide inhalado junto con al menos otro medicamento [7]. Esta autorización es más amplia que la de otros anticuerpos monoclonales que se usan para tratar el asma, ya que no depende del nivel de expresión de ningún biomarcador.

Para este problema, ¿es el *tezepelumab* más eficaz que un corticoesteroide oral o que cualquiera de los demás anticuerpos monoclonales autorizados para tratar el asma? ¿Ayuda a reducir la necesidad de corticoesteroides del paciente? ¿Y cuáles son sus efectos adversos?

¿Es eficaz?

Eficacia modesta en los ensayos clínicos controlados con placebo

Nuestra búsqueda bibliográfica no identificó ensayos clínicos que hayan comparado al *tezepelumab* con el tratamiento con corticoesteroides por vía oral o con otro anticuerpo monoclonal, aunque dichas comparaciones habrían sido factibles. Por esa razón, no existe evidencia confiable para demostrar si el *tezepelumab* representa un avance terapéutico para los pacientes [6,7].

Los datos de las evaluaciones clínicas del *tezepelumab* se obtuvieron principalmente de tres ensayos clínicos aleatorizados, de doble ciego y controlados con placebo en pacientes asmáticos que estaban tomando un corticoesteroide inhalado combinado con otro tratamiento de mantenimiento que, en la mayoría de los casos, era un agonista beta-2 inhalado de acción prolongada [6-8].

En dos ensayos clínicos, se produjeron algunas exacerbaciones menos que con un placebo. El efecto del *tezepelumab* sobre la frecuencia de las exacerbaciones del asma se evaluó en dos ensayos clínicos con un diseño similar (a) [6,7].

El ensayo clínico “Navigator” incluyó a 1.059 pacientes (mediana de edad de 52 años, incluyendo a 82 adolescentes). Aproximadamente un 75% estaba tomando una dosis alta de un corticoesteroide inhalado, y el 9% también estaba tomando un corticoesteroide por vía oral. Todos los pacientes habían experimentado dos exacerbaciones del asma o más (el 40% de los pacientes más de dos) el año previo al estudio. Durante la fase comparativa, los siguientes eventos se consideraron exacerbaciones: el uso de un corticoesteroide sistémico durante tres días o más (o, en los pacientes que ya usaban un corticoesteroide sistémico antes de la exacerbación, la duplicación de la dosis); hospitalización durante al menos 24 horas debido al asma; o una visita al servicio de emergencias donde se le recomendó un corticoesteroide sistémico durante tres días o más [6-8,10].

Durante las 52 semanas del tratamiento, aproximadamente un 56% de los pacientes en el grupo *tezepelumab* no padecieron

exacerbaciones del asma, frente al 40% en el grupo placebo. El promedio de exacerbaciones por paciente por año fue de 0,93 en el grupo *tezepelumab* frente a 2,10 en el grupo placebo (criterio principal de valoración; $p < 0,001$); en otras palabras, se previno aproximadamente una exacerbación por cada paciente tratado durante un año [6-8,10]. En ambos grupos, ocurrieron pocas exacerbaciones que requirieron hospitalización: 0,03 por paciente por año en el grupo *tezepelumab*, frente a 0,19 en el grupo placebo (no hay un análisis estadístico) [7,10]. En este ensayo clínico, 621 pacientes continuaron tomando *tezepelumab* o un placebo durante un año más. El artículo que informó estos resultados no especificó la frecuencia de las exacerbaciones durante el segundo año de tratamiento. Durante el período completo de dos años, el número de exacerbaciones por paciente por año fue de aproximadamente 0,7 en el grupo *tezepelumab*, frente a 1,4 en el grupo placebo (no hay un análisis estadístico) [11].

El ensayo clínico “Pathway” evaluó varias dosis de *tezepelumab* en adultos. 275 pacientes (promedio de edad de 52 años) recibieron *tezepelumab* en la dosis autorizada o un placebo. Más del 70% de los pacientes habían experimentado dos exacerbaciones del asma durante el año previo al estudio. En general, la proporción de pacientes con asma grave fue menor que en ensayo clínico Navigator: la mitad tomaba una dosis alta de un corticoesteroide inhalado, y la otra mitad tomaba una dosis moderada; y el 22% de los pacientes había padecido más de dos exacerbaciones graves del asma el año previo [6-8,12]. Durante las 52 semanas de tratamiento, alrededor del 85% de los pacientes en el grupo *tezepelumab* no padecieron exacerbaciones del asma, frente al 69% en el grupo placebo. El promedio de exacerbaciones por paciente por año fue de 0,20 en el grupo *tezepelumab*, frente a 0,72 en el grupo placebo ($p < 0,001$); en otras palabras, se previno una exacerbación por cada dos pacientes tratados durante un año [6-8,12]. Pocos pacientes en cada grupo padecieron al menos una exacerbación que requiriera hospitalización durante al menos un día: 2,2% en el grupo *tezepelumab*, frente al 6,5% en el grupo placebo (no hay un análisis estadístico) [7,12].

En estos ensayos clínicos, el efecto de los tratamientos sobre el impacto del asma en la vida diaria se evaluó con diferentes puntajes. Se notificaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en algunos de estos puntajes, pero no alcanzaron el umbral fijado en los protocolos de los ensayos clínicos para considerarlas diferencias clínicamente importantes [6-8,10-12].

En un ensayo clínico controlado con placebo, no se demostró que hubiera una reducción de las dosis de corticosteroides por vía oral. Un ensayo clínico aleatorizado de doble ciego (llamado “Source”) incluyó a 150 adultos que habían estado tomando de 7,5 mg a 30 mg de *prednisona* o un equivalente al día (más de 10 mg en el 25% de los casos) durante al menos seis meses antes del estudio. Recibieron 210 mg de *tezepelumab* o un placebo cada cuatro semanas (b). Alrededor del 60% de los pacientes había experimentado al menos dos exacerbaciones del asma durante el año previo [6-8].

Cuarenta y ocho semanas después de empezar el tratamiento, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en la posibilidad de reducir la dosis del

corticoesteroide oral sin que el asma se descontrolara. Por ejemplo, casi la mitad de los pacientes en cada grupo redujo la dosis en un 90% o más, y la dosis no se modificó en el 18% de los pacientes [6-8].

¿Cuáles son sus daños?

¿Trastornos cardiovasculares y exceso de mortalidad a largo plazo?

Dado que el *tezepelumab* es una proteína que se administra por vía subcutánea, es probable que provoque reacciones de hipersensibilidad y reacciones en el lugar de la inyección. Su efecto indirecto sobre la interleucina 5, una citocina que participa en la activación de las células B, podría ocasionar inmunosupresión, lo que aumenta el riesgo de padecer infecciones y posiblemente cáncer a largo plazo. Sin embargo, según el plan de manejo de riesgos europeo, existe evidencia de que hay un vínculo entre la sobreexpresión de TSLP y el desarrollo de tumores, lo que aumenta la posibilidad de que los inhibidores de TSLP como el *tezepelumab* tengan actividad antitumoral [7,13,14].

En las evaluaciones publicadas del *tezepelumab* para el asma grave, la EMA y la FDA de EE UU analizaron primordialmente sus efectos adversos basándose en los datos combinados de los dos ensayos clínicos principales: Navigator y Pathway [7,8]. También están disponibles los resultados de un ensayo clínico llamado “Destination”, en el que 713 pacientes de los ensayos clínicos Navigator y Source continuaron recibiendo *tezepelumab* o un placebo durante un año más (es decir, con dos años de seguimiento) [11].

Reacciones en el lugar de la inyección poco frecuentes. En los dos ensayos clínicos principales, se notificaron reacciones en el lugar de la inyección en el 3,8% de los pacientes en los grupos *tezepelumab*, frente al 3,1% en los grupos placebo, incluyendo en particular un aumento de la incidencia de hinchazón en el lugar de la inyección. Por lo general, estas reacciones fueron transitorias y leves [15]. Las reacciones de hipersensibilidad no parecen ocurrir con más frecuencia en los grupos *tezepelumab* que en los placebo [7,8,11]. Sin embargo, desde que se empezó a comercializar, se han notificado reacciones de hipersensibilidad con el *tezepelumab* [9].

Algunas infecciones respiratorias. En los dos ensayos clínicos principales, las infecciones que se notificaron con más frecuencia en los grupos *tezepelumab* fueron la faringitis (en el 3% de los pacientes frente al 2,5%) y las infecciones virales de las vías respiratorias altas (3% frente al 2,1%) [15]. Las infecciones graves no fueron más frecuentes en los grupos *tezepelumab* [15]. Con dos años de seguimiento, más pacientes padecieron bronquitis bacteriana en los grupos *tezepelumab* que en los placebo, a saber: 6% frente al 3%, respectivamente, en los pacientes en el estudio Navigator, y 11% frente al 9% en los pacientes en el estudio Source [11]. No se notificaron infecciones oportunistas o por helmintos en estos ensayos clínicos [7,8].

Artralgia, mialgia, caídas. En los dos ensayos clínicos principales, la incidencia de artralgia fue más alta en los grupos *tezepelumab*: 3,8% de los pacientes, frente al 2,4% en los grupos placebo [15]. En el ensayo clínico Source, el *tezepelumab* se asoció a más caídas (4% frente al 1%) y mialgia (4% frente al 1%) [8].

Casos raros de cáncer en los ensayos clínicos. Al combinar los datos de dos ensayos clínicos principales, se notificó un tumor maligno en 6 pacientes en los grupos *tezepelumab*, frente a 5 en los grupos placebo. El investigador consideró que un caso de melanoma maligno localizado se relacionó causalmente con el *tezepelumab*. La farmacéutica no estuvo de acuerdo, ya que el paciente tenía una lesión preexistente [8,15].

¿Síndrome de Guillain-Barré? En el ensayo clínico Pathway, se notificó el síndrome de Guillain-Barré en una paciente que había recibido 210 mg de *tezepelumab* cada cuatro semanas durante 40 semanas. El investigador consideró que existía un vínculo probable con el *tezepelumab*, mientras que la farmacéutica alegó que podía deberse a una infección viral que la paciente padeció cinco días antes de la aparición del síndrome. No se notificaron casos en los otros ensayos clínicos [7,12].

¿Trastornos cardiovasculares? En el análisis de los resultados de los dos ensayos clínicos principales, después de un año de seguimiento, cinco pacientes en los grupos *tezepelumab* (0,8%) padecieron al menos un evento cardíaco grave, frente a dos pacientes (0,3%) en los grupos placebo, incluyendo a dos pacientes con insuficiencia cardíaca frente a ninguno [15]. En el ensayo clínico Destination en 713 pacientes, el número de eventos adversos cardíacos graves por cada 100 pacientes por año fue de 0,87 en el grupo *tezepelumab*, frente a ninguno en el grupo placebo entre los pacientes del estudio Navigator, y de 3,09 frente a ninguno en los pacientes del estudio Source. Se desconoce el mecanismo mediante el cual el *tezepelumab* podría causar trastornos cardíacos, ya que el tejido cardíaco expresa la TSLP en muy bajas cantidades [11]. Estos posibles efectos adversos se han incluido en el plan de manejo de riesgos europeo como riesgos posibles que se deben monitorear [13].

¿Exceso de mortalidad? Durante los dos años del ensayo clínico Destination, 13 pacientes que recibieron *tezepelumab* murieron, frente a cinco de los que recibieron solo el placebo, es decir, una tasa de mortalidad por cada 100 pacientes por año de 0,80 frente a 0,58, respectivamente. Los pacientes afectados tenían entre 40 y 75 años (10 pacientes eran mayores de 60). Ningún paciente murió a causa de una exacerbación del asma. Siete pacientes murieron por causas cardiovasculares. Un paciente murió por cáncer colorrectal: el investigador consideró que era posible que existiera un vínculo causal con el *tezepelumab*, pero un comité “independiente” no estuvo de acuerdo [7].

Interacciones farmacológicas

Evitar las vacunas vivas atenuadas

Dado que el *tezepelumab* es una proteína, al metabolizarse se transforma en péptidos y posteriormente en aminoácidos. Parece haber probabilidades muy bajas de que ocurran interacciones mediadas por las isoenzimas del citocromo P450 o las proteínas transportadoras [7].

Según los resultados preliminares de un ensayo clínico aleatorizado de doble ciego en 43 adolescentes y 27 adultos menores de 65 años, la respuesta inmune provocada por una vacuna contra la gripe (que se midió según los niveles séricos de anticuerpos) no pareció menor en el grupo *tezepelumab* que en el placebo [16]. A falta de datos clínicos, parece prudente evitar la administración de vacunas vivas atenuadas o de la vacuna BCG a los pacientes que reciben *tezepelumab*.

¿Y si la paciente está embarazada?

Posibles efectos sobre el embrión y el feto

Los estudios *in vitro* sugieren que la TSLP podría intervenir durante el inicio del embarazo, en particular en la formación del trofoblasto y la placentación, y el *tezepelumab* atraviesa la placenta [7]. En estudios en monos, no se descubrieron efectos teratogénicos o reproductivos del *tezepelumab* [7,8].

Siete embarazadas se expusieron al *tezepelumab* durante su desarrollo clínico (una quedó embarazada después de empezar el tratamiento). Los desenlaces de estos embarazos fueron los siguientes: parto prematuro de gemelos tras una preeclampsia (un caso), tres abortos espontáneos y tres partos a término de recién nacidos sanos [7,8].

Dado que existe mucha incertidumbre, parece recomendable evitar el uso de *tezepelumab* durante el embarazo y recomendar a las mujeres que pudieran quedar embarazadas que utilicen anticonceptivos eficaces hasta al menos cinco meses después de terminar el tratamiento, dado que su semivida de eliminación es larga (aproximadamente 26 días) [7,9].

Facilidad de uso

Dispositivos para administrar una única inyección

Según el RCP europeo, el *tezepelumab* se administra mediante una inyección subcutánea (puede ser autoadministrado) en el muslo o el abdomen; se debe inyectar al menos a 5 cm del ombligo. Si un profesional de la salud o un cuidador administra la inyección, lo puede hacer en el brazo. El RCP recomienda rotar el lugar de la inyección cada vez, y elegir uno que esté a al menos 3 cm del lugar en el que se inyectó antes [9].

Teszipire se ha autorizado como jeringa y pluma precargada para un solo uso. El RCP recomienda sacar la jeringa de la nevera al menos una hora antes de la administración, para que, al inyectarla, la solución esté a una temperatura de entre 20°C y 25°C [9].

Un ensayo clínico aleatorizado sin enmascaramiento en 216 pacientes comparó la tasa de éxito de la inyección y la facilidad de uso de las jeringas precargadas con las plumas precargadas de *tezepelumab*, administradas por profesionales de la salud, pacientes o sus cuidadores. Durante el período de 24 semanas, alrededor del 8% de las administraciones en promedio (1 de cada 13) no fueron satisfactorias (por diferentes razones, incluyendo que no se administrara la dosis completa) con ambos dispositivos. Aproximadamente un 1% de los casos pareció ser ocasionado por un error del usuario, sin diferencias notables entre los diferentes tipos de usuarios [17].

En la práctica

Es nuevo, pero no es un avance

En adultos y adolescentes con asma grave que no está bien controlada con dosis altas de un corticoesteroide inhalado combinado con un agonista beta-2 inhalado de acción prolongada, el *tezepelumab* parece tener una eficacia modesta: no existe evidencia de que reduzca significativamente las hospitalizaciones por asma; previene una exacerbación por cada paciente por año, en promedio; y sus efectos en el impacto de la enfermedad sobre la vida diaria del paciente son muy inciertos. No se ha demostrado que el *tezepelumab* ayude a reducir el uso de corticoesteroides orales ni que sea más eficaz que otros

anticuerpos monoclonales que se usan para tratar el asma. Tal como se esperaba, el *tezepelumab* acarrea un riesgo de infecciones y, en ocasiones, de reacciones en el lugar de la inyección. A comienzos de 2024, se desconocían muchos aspectos sobre los efectos a largo plazo de este tratamiento, en particular respecto al riesgo de padecer cáncer o trastornos cardíacos graves. El exceso de mortalidad observado en un ensayo clínico justifica que se hagan más investigaciones. En resumen, el *tezepelumab* no representa un avance terapéutico notable para los pacientes con asma. En 2024, la estrategia de referencia sigue siendo la optimización del tratamiento usando medicamentos que ya están disponibles y que se han usado durante muchos años.

Notas

a- Nuestra búsqueda bibliográfica identificó otro ensayo clínico que está evaluando el efecto del *tezepelumab* sobre la frecuencia de las exacerbaciones del asma. Este ensayo clínico aleatorizado, de doble ciego y controlado con placebo (llamado "Direction"), que incluyó a 400 adultos, estaba en marcha a finales de 2023, y se espera conocer sus resultados en agosto de 2024 (ref. 18).

b- Nuestra búsqueda bibliográfica identificó otro ensayo clínico que está evaluando el efecto del *tezepelumab* para reducir el uso de corticosteroides por vía oral. Este ensayo clínico aleatorizado, de doble ciego y controlado con placebo (llamado "Sunrise") incluyó a aproximadamente 200 adultos. Todavía estaba en marcha a finales de 2023, y se espera conocer sus resultados en junio de 2025 (ref. 19).

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

Búsqueda bibliográfica y metodología

Nuestra búsqueda bibliográfica se basó en el monitoreo prospectivo continuo, en la biblioteca de *Prescrire*, de los contenidos de las publicaciones internacionales más importantes y de los boletines que son miembro de la Sociedad Internacional de Boletines de Medicamentos (ISDB) y la consulta sistemática de los sitios en línea de la EMA y la FDA de EE UU hasta el 13 de noviembre de 2023. También investigamos en las bases de datos Embase (1980-semana 40 de 2023), Medline (1950-semana 1 de octubre de 2023), la Biblioteca Cochrane (CDSR 2023, número 10; Central 2023, número 10) y Reprotox, y consultamos los sitios en línea de la organización Nice y el registro de ensayos clínicos ClinicalTrials.gov, hasta el 13 de octubre de 2023. Esta revisión bibliográfica se preparó usando la metodología estándar 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, AstraZeneca nos envió documentos administrativos, datos publicados y elementos relacionados con el empaquetado.

Tofacitinib (Xeljanz) para la espondilitis anquilosante (Tofacitinib (XELJANZ®) in ankylosing spondylitis) *Prescrire International* 2024; 33 (260): 148

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2024; 27 (3)

Tags: espondiloartritis axial, inhibidor del FNT alfa, inhibidor de la Janus quinasa

No es aceptable

Para los pacientes con espondilitis anquilosante (llamada también espondiloartritis axial radiográfica) que no obtienen alivio con antiinflamatorios no esteroideos (AINE), la primera opción es usar

Referencias

1. Prescrire Rédaction "Asthme modéré à sévère non contrôlé. Rechercher les causes d'inefficacité du traitement, ajuster la dose de corticoïde et parfois ajouter un atropinique" *Rev Prescrire* 2023; **43** (475): 360-366.
2. Prescrire Rédaction "Asthme" Premiers Choix Prescrire, updated June 2023: 7 pages.
3. Prescrire Rédaction "Corticothérapie orale prolongée. Des repères pour diminuer le risque d'effets indésirables graves" *Rev Prescrire* 2023; **43** (481): 837-843.
4. Prescrire Editorial Staff "Dupilumab - Dupixent® and severe asthma" *Prescrire Int* 2021; **30** (226): 123.
5. Global Initiative for Asthma "Global Strategy for Asthma Management and Prevention" 2023: 246 pages.
6. HAS - Commission de la Transparence "Avis-Tezspire" 30 November 2022: 41 pages.
7. EMA - CHMP "Public assessment report for Tezspire. EMEA/H/C/005588/0000" 21 July 2022: 215 pages.
8. US FDA - CDER "Application number: 761224Orig1s000. Multi-discipline review" 13 January 2021: 302 pages.
9. EMA "SmPC + PIL-Tezspire" 6 October 2023.
10. Menzies-Gow A et al. "Tezepelumab in adults and adolescents with severe, uncontrolled asthma" *N Engl J Med* 2021; **384** (19): 1800-1809 + supplementary appendix: 60 pages.
11. Menzies-Gow A et al. "Long-term safety and efficacy of tezepelumab in people with severe, uncontrolled asthma (Destination): A randomised, placebo-controlled extension study" *Lancet Respir Med* 2023; **11** (5): 425-438.
12. Corren J et al. "Tezepelumab in adults with uncontrolled asthma" *N Engl J Med* 2017; **377** (10): 936-946 + supplementary appendix: 54 pages.
13. EMA "European Union Risk Management Plan for Tezspire" 31 August 2022: 68 pages.
14. Prescrire Rédaction "Anti-interleukine-5: mépolizumab, etc." Interactions Médicamenteuses Prescrire 2024.
15. Corren J et al. "Efficacy of tezepelumab in severe, uncontrolled asthma: Pooled analysis of the PATHWAY and NAVIGATOR clinical trials" *Am J Respir Crit Care Med* 2023; **208** (1): 13-24 + online data supplement: 37 pages.
16. "Study to assess the effect of tezepelumab on the immune response to influenza vaccination in participants with asthma (Vector). NCT05062759" clinicaltrials.gov accessed 24 August 2023: 24 pages.
17. Alpizar S et al. "Functionality and performance of an accessorized pre-filled syringe and an autoinjector for at-home administration of tezepelumab in patients with severe, uncontrolled asthma" *J Asthma Allergy* 2021; **19** (14): 381-392 + supplementary material: 9 pages.
18. "Study to evaluate tezepelumab in adults with severe uncontrolled asthma (Direction). NCT03927157" clinicaltrials.gov accessed 28 July 2023: 12 pages.
19. "Tezepelumab efficacy and safety in reducing oral corticosteroid use in adults with oral corticosteroid dependent asthma (Sunrise). NCT05398263" clinicaltrials.gov accessed 17 August 2023: 11 pages.

un inhibidor del FNT alfa. Otra opción es utilizar un anticuerpo que inhiba la interleucina 17A, como el *ixekizumab* (Taltz), pero no se ha demostrado que aporte ventajas comparado con el tratamiento con un inhibidor del FNT alfa [1].

El inhibidor de la Janus quinasa (JAK) *tofacitinib* (Xeljanz – Pfizer) ya estaba autorizado en la UE para tratar un conjunto de enfermedades inflamatorias autoinmunes. Recientemente,

también fue autorizado para tratar la espondilitis anquilosante, tras el fracaso de un AINE [2].

Este permiso de comercialización no se basa en un ensayo clínico que lo compare con un inhibidor del FNT alfa, sino en un ensayo clínico aleatorizado que lo comparó con un placebo en 270 pacientes, de los cuales el 22% había sido tratado sin éxito con al menos un inhibidor del FNT alfa. Este estudio no se diseñó para demostrar si el *tofacitinib* representa un avance terapéutico comparado con los inhibidores del FNT alfa (ya que ningún estudio hizo una comparación directa), ni si representa un avance para los pacientes que no respondieron al tratamiento con un inhibidor del FNT alfa (ya que se incluyó a muy pocos con estas características) [2].

Los efectos adversos del *tofacitinib* incluyen infecciones, trombosis, trastornos hematológicos y hepáticos, y enfermedad pulmonar intersticial. El ensayo clínico descrito arriba no aportó

información adicional sobre su perfil de efectos adversos. Se añadió una advertencia por fracturas al resumen europeo de las características del producto (RCP) del *tofacitinib* [2-4]. Además, al igual que otros inhibidores de la JAK, el *tofacitinib* se asocia a una mayor incidencia de eventos cardiovasculares y de cáncer que los inhibidores del FNT alfa, lo que influye mucho en su balance riesgo-beneficio porque no se ha demostrado que represente un avance terapéutico [2,3].

Revisión de la literatura hasta el 5 de diciembre de 2023

1. “Ixekizumab (Taltz^o) in axial spondyloarthritis” *Prescrire Int* 2022; 31 (234): 40-41.
2. EMA - CHMP “Public assessment report for Xeljanz. EMEA/H/C/004214/ II/0035” 14 October 2021: 215 pages.
3. “Inhibiteurs de Janus kinases: ruxolitinib, etc.” *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2024.
4. European Commission “SmPC-Xeljanz” 13 October 2023.

Vacuna antineumocócica conjugada 15-valente (Vaxneuvance) para niños a partir de las seis semanas (15-valent pneumococcal conjugate vaccine (VAXNEUVANCE^o) in children from 6 weeks of age)

Prescrire International 2024; 33 (260): 152

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2024; 27 (3)

Tags: neumonía por estreptococo, otitis aguda por estreptococo, vacuna, enfermedad neumocócica invasiva, Prevnar 13

Nada nuevo

No hay evidencia clínica de que ofrezca más protección que la vacuna conjugada 13-valente, y la mediana de la cantidad de anticuerpos contra algunos serotipos es menor, sobre todo en lactantes.

VAXNEUVANCE – *polisacáridos de Streptococcus pneumoniae purificados conjugados con la proteína CRM197* en suspensión para inyección intramuscular

• Una dosis de 0,5 ml contiene: **2 microgramos** de polisacáridos de los serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F y 33F + **4 microgramos** de polisacáridos del serotipo 6B MSD

■ Vacuna antineumocócica conjugada

■ **Indicación:** “*inmunización activa para prevenir enfermedades invasivas, neumonía y otitis aguda causadas por Streptococcus pneumoniae en lactantes, niños y adolescentes, desde las 6 semanas hasta los 18 años*”. [procedimiento centralizado UE]

■ Dosis:

- en lactantes a partir de las 6 semanas: dos dosis (con un intervalo de 8 semanas) o tres dosis (con un intervalo de 4 a 8 semanas), seguidas de una dosis de refuerzo entre los 11 y 15 meses de edad;
- de 7 meses a 1 año: dos dosis, con un intervalo de al menos 4 semanas, seguidas de un refuerzo después del primer año de vida y al menos 2 meses después de la segunda dosis;
- de 1 a 2 años: dos dosis, con un intervalo de 2 meses;
- de 2 a 17 años: una dosis.

Se ha demostrado que vacunar a lactantes de hasta dos años con una vacuna antineumocócica conjugada previene la enfermedad neumocócica invasiva. Después de los dos años, no hay evidencia convincente de que estas vacunas aporten un beneficio

clínico a los niños sin factores de riesgo [1]. A comienzos de 2024, en la UE hay una vacuna antineumocócica conjugada 13-valente (Prevnar 13) para inmunizar a niños.

Ya se había autorizado una vacuna antineumocócica conjugada 15-valente (Vaxneuvance) para adultos. Contiene los serotipos 22F y 33F, además de los que cubre la vacuna 13-valente [2]. Recientemente, también se autorizó su uso en lactantes (a partir de las 6 semanas), niños y adolescentes. En 2020, se estimó que, en Francia, los serotipos 22F y 33F causaron aproximadamente un 6% de los casos de enfermedad neumocócica invasiva en niños menores de 15 años [3].

La vacuna conjugada 15-valente se evaluó principalmente en 10 estudios de inmunogenicidad aleatorizados de doble ciego que la compararon con la vacuna 13-valente en un total de 7.415 lactantes, niños o adolescentes: la mayoría tenía alrededor de 2 o 3 meses al recibir la primera inyección [3-6]. No se la ha evaluado en estudios con criterios de valoración clínicos (como la incidencia de enfermedad neumocócica invasiva, neumonía u otitis media aguda).

En estos estudios, la vacuna 15-valente provocó una respuesta inmunitaria contra los 15 serotipos [3-6]. Sin embargo, el grupo que recibió la vacuna 15-valente generó una cantidad media de anticuerpos inferior contra los 13 serotipos cubiertos por ambas vacunas que el grupo que recibió la vacuna 13-valente, sobre todo los lactantes. Se desconocen las consecuencias clínicas, sobre todo en cuanto a la duración de la protección. No se ha demostrado que generar una respuesta inmunitaria frente a los dos serotipos adicionales aumente la eficacia de la prevención contra la enfermedad neumocócica invasiva, la neumonía y la otitis media aguda [3-6].

En los estudios de inmunogenicidad en niños, la vacuna 15-valente tuvo un perfil de efectos adversos similar al de la vacuna 13-valente [4]. Otras vacunas (difteria, tétanos, poliomielitis,

tosferina, sarampión, paperas, rubéola, rotavirus, hepatitis A, hepatitis B, *Haemophilus influenzae* o varicela) administradas junto con la vacuna antineumocócica provocaron respuestas inmunitarias similares en ambos grupos, es decir los que recibieron la vacuna 15-valente y la 13-valente [3-5].

Revisión de la literatura hasta el 13 de noviembre de 2023

En respuesta a nuestra solicitud de información, MSD nos proveyó pocos documentos administrativos y detalles sobre la comercialización.

1. Prescrire Rédaction “Vaccin pneumococcique à 13 valences (Prevenar 13°) chez les enfants et les adultes âgés de moins de 50 ans” *Rev Prescrire* 2014; **34** (369): 490-491.

2. Prescrire Rédaction “Vaccin pneumococcique conjugué à 15 valences (Vaxneuvance®) chez les adultes” *Rev Prescrire* 2022; **42** (470): 898-899.
3. HAS “Stratégie de vaccination contre les infections à pneumocoque. Place du vaccin Vaxneuvance chez les enfants de 6 semaines à 18 ans” 27 July 2023: 65 pages.
4. EMA - CHMP “Extension of indication variation assessment report for Vaxneuvance. EMEA/H/C/005477/II/0001” 15 September 2022: 150 pages.
5. Benfield T et al. “Safety, tolerability, and immunogenicity of V114 pneumococcal vaccine compared with PCV13 in a 2+1 regimen in healthy infants: A phase III study (PNEU-PED-EU-2)” *Vaccine* 2023; **41** (15): 2456-2465.
6. “Study to evaluate the safety, tolerability, and immunogenicity of V114 in healthy Japanese infants (V114-033)/NCT04384107”. clinicaltrials.gov accessed 27 September 2023.

Cannabis Medicinal

La legalización de la marihuana y los problemas relacionados con el cannabis entre los adultos mayores

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2024; 27 (3)

Perez-Vilar S y cols escribieron un artículo sobre los efectos de la legalización del cannabis [1] que resumimos a continuación.

En EE UU, el número de estados que han legalizado el uso de la marihuana por la población adulta y el cannabis medicinal va en aumento, y los autores de este artículo estaban interesados en averiguar si los pacientes cubiertos por *Medicare* (65 años y más) que residen en estados que han legalizado el cannabis se diagnostican con mayor frecuencia con trastornos relacionados con el cannabis que aquellos que residen en estados que no lo han legalizado.

Los autores utilizaron los registros de inscripción en *Medicare*, las facturas de pago por servicio (en inglés *Fee for Service o FFS*) y los datos de consultas anuales a través de *Medicare Advantage* (MA), desde 2017 hasta 2022. Se excluyó a los residentes en hogares de ancianos de larga estadía y a los beneficiarios que recibían diálisis.

Se identificaron las consultas de atención médica por trastornos relacionados con el cannabis utilizando los códigos de diagnóstico ICD-10-CM (F12x). Todos los análisis se hicieron según el estatus legal del cannabis (ilegal, medicinal, y adulto y medicinal) en el estado o territorio de residencia de los beneficiarios, según lo establecido por la ley al comienzo de cada año natural. Además, se estratificó según el establecimiento que presentaba la factura y por tipo de cobertura de *Medicare*. Se calcularon las tasas de encuentros anuales por cada 10.000 beneficiarios con IC del 95%, se estimó el cambio medio anual en las tasas y se evaluó la significación estadística mediante pruebas de Mann-Kendall. La significación estadística se estableció en $P < .05$. Los datos se analizaron de agosto a diciembre de 2023.

La población elegible fue de 55.941.880 beneficiarios únicos. Las tasas de consulta de atención médica por trastornos relacionados con el cannabis aumentaron entre 2017 y 2022, independientemente del estado legal del cannabis en el estado o territorio. Las tasas más altas se registraron en los estados o territorios con legalización para uso médico y para adultos (45,4

[IC del 95%, 45,1-45,7] por cada 10.000 beneficiarios en 2022), seguidos por los estados o territorios con legalización para uso médico (41,5 [IC del 95%, 41,2-41,8] por cada 10.000 beneficiarios en el 2022) y los estados o territorios donde el consumo de cannabis era ilegal (27,7 [IC del 95%, 27,4-28,0] por cada 10.000 beneficiarios en el 2022).

Se detectaron tendencias crecientes en los entornos ambulatorios que no son de urgencias para todas las categorías de legalización, y mayores incrementos promedio anuales entre los beneficiarios inscritos en *Medicare Advantage* que entre los inscritos en *Medicare* de pago por servicio.

En general, los datos sugieren un aumento de las tasas de consultas de atención médica que documentan trastornos relacionados con el cannabis entre los adultos mayores que podría estar asociado con el tipo de legalización del cannabis. Sin embargo, las diferencias en los patrones de consumo de cannabis y la percepción de riesgo pueden influir en los cambios de política y presentar desafíos para la inferencia causal.

No se tuvieron en cuenta otros factores que pueden afectar los resultados, como la demografía, los indicadores socioeconómicos, las comorbilidades, la pandemia de covid-19, la incapacidad de distinguir entre la marihuana y el cáñamo legal a nivel federal, y las diferencias en las políticas entre estados o territorios con el mismo estatus legal de cannabis.

Las diferencias en la legalidad pueden dar lugar a diferencias en la divulgación del consumo de cannabis, así como en la detección, el diagnóstico y el registro de los trastornos relacionados con el cannabis. Las diferencias entre los incentivos de facturación del pago por servicio y *Medicare Advantage*, los gastos de bolsillo, y las herramientas disponibles para administrar la atención a los beneficiarios podrían generar diferencias en la forma en que los médicos usan los códigos ICD-10-CM.

Fuente Original

I. Perez-Vilar S, Freyria Duenas P, Radin R, et al. State Cannabis Legalization and Trends in Cannabis-Related Disorders in US Older

Adults, 2017 to 2022. JAMA Netw Open. 2024;7(6):e2417634. doi:10.1001/jamanetworkopen.2024.17634 Hay que resumir

Resistencia Antimicrobiana**La OMS pone al día la lista de bacterias farmacorresistentes más peligrosas para la salud humana**

WHO, 17 de mayo de 2024

<https://www.who.int/es/news/item/17-05-2024-who-updates-list-of-drug-resistant-bacteria-most-threatening-to-human-health>

La Organización Mundial de la Salud (OMS) publica hoy su nueva [lista de patógenos bacterianos prioritarios correspondiente a 2024](#) [1], en la que figuran 15 familias de bacterias resistentes a los antibióticos clasificadas en tres categorías (crítica, alta y media) para facilitar el establecimiento de prioridades. Esta lista proporciona orientaciones para obtener nuevos tratamientos que son necesarios para frenar la propagación de resistencias a los antimicrobianos.

Las resistencias a los antimicrobianos ocurren cuando estos fármacos pierden su actividad contra las bacterias, los virus, los hongos y los parásitos. Como consecuencia de ello, las enfermedades que ocasionan son más graves y aumenta el riesgo de que se propaguen y se transmitan a más personas, causando más morbimortalidad. La principal causa de la aparición de resistencias es el uso excesivo e indebido de antimicrobianos. En esta lista actualizada se han incorporado nuevas pruebas e información proporcionada por expertos que será de utilidad para llevar a cabo la investigación y el desarrollo de nuevos antibióticos, fomentar la coordinación internacional e impulsar la innovación.

Yukiko Nakatani, Subdirectora General interina de la OMS para la Resistencia a los Antimicrobianos, ha señalado: «Para elaborar la lista de patógenos bacterianos prioritarios se ha determinado la carga mundial de infecciones por bacterias farmacorresistentes y se ha analizado su repercusión en la salud pública. Por ello, esta lista es fundamental para orientar la inversión y superar los obstáculos que dificultan la obtención de nuevos antibióticos y el acceso a ellos. La amenaza de la resistencia a los antimicrobianos ha aumentado desde la publicación de la primera lista en 2017, lo cual mina la eficacia de numerosos antibióticos y puede echar por tierra muchos logros de la medicina moderna».

Los patógenos de prioridad crítica, como las bacterias gramnegativas resistentes a los antibióticos de último recurso y *Mycobacterium tuberculosis* resistente al antibiótico rifampicina, son amenazas muy peligrosas en todo el mundo a causa de la incidencia de las enfermedades que provocan y de su capacidad de resistir los tratamientos y transmitir las resistencias a otras bacterias. Las bacterias gramnegativas pueden encontrar nuevas formas de resistir los tratamientos y transferir a otras bacterias material genético que las hace también resistentes.

Los patógenos de alta prioridad, como *Salmonella* y *Shigella*, causan mucha morbimortalidad en países de ingresos medianos y bajos, al igual que *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus*, que ocasionan problemas importantes en los establecimientos de salud.

Otros patógenos de alta prioridad, como *Neisseria gonorrhoeae* y *Enterococcus faecium* farmacorresistentes, entrañan problemas específicos para la salud pública, como infecciones persistentes y resistencia a varios antibióticos, por lo que requieren intervenciones de salud pública y estudios específicos.

Entre los patógenos de prioridad media figuran los estreptococos de los grupos A y B (que se han añadido a la lista en 2024), *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*, que dan lugar a una elevada carga de morbilidad. Estos patógenos requieren una mayor vigilancia, sobre todo en las poblaciones vulnerables, como los niños y los ancianos, en especial en los lugares con pocos recursos.

El Dr. Jérôme Salomon, Subdirector General de la OMS para Cobertura Sanitaria Universal/Enfermedades Transmisibles y No Transmisibles, ha dicho: «La resistencia a los antimicrobianos pone en jaque nuestra capacidad para tratar eficazmente infecciones que causan mucha morbimortalidad, como la tuberculosis, lo que provoca enfermedades graves y un aumento de las tasas de mortalidad».

En la lista de 2024 también se hace hincapié en la necesidad de adoptar un enfoque integral de la salud pública para hacer frente a la resistencia a los antimicrobianos, que incluya el acceso universal a medidas de calidad y asequibles para prevenir, diagnosticar y tratar correctamente las infecciones, como se explica en el [enfoque de la OMS centrado en las personas para combatir la resistencia a los antimicrobianos](#) [2] y en el conjunto básico de intervenciones en esta esfera, lo cual es fundamental para atenuar las repercusiones de la resistencia a los antimicrobianos en la salud pública y la economía.

Modificaciones en la lista de 2024 con respecto a la de 2017

En la lista de 2024 se han eliminado cinco combinaciones de patógenos y antibióticos incluidas en la lista de 2017 y se han añadido cuatro combinaciones nuevas. Las enterobacteriales resistentes a las cefalosporinas de tercera generación figuran en un grupo independiente dentro de la categoría de prioridad crítica, lo que pone de manifiesto su carga de morbimortalidad y la necesidad de aplicar intervenciones específicas para hacerles frente, sobre todo en los países de ingresos bajos y medianos.

Además, la infección por *Pseudomonas aeruginosa* resistente a los carbapenémicos se ha trasladado de la categoría crítica a la de prioridad alta para reflejar los informes recientes que muestran la reducción de las resistencias a nivel mundial. A pesar de ello, sigue siendo importante invertir en I+D y en otras estrategias de prevención y control de esta infección, habida cuenta de la elevada carga que supone en algunas regiones.

La lista de patógenos bacterianos prioritarios de la OMS correspondiente a 2024 incluye estas bacterias:

Prioridad crítica:

Acinetobacter baumannii resistente a los carbapenémicos
 Enterobacteriales resistentes a las cefalosporinas de tercera generación
 Enterobacteriales resistentes a los carbapenémicos
 Mycobacterium tuberculosis resistente a la rifampicina (que se ha incluido tras efectuar un análisis independiente con criterios adaptados paralelamente y tras la posterior aplicación de una matriz adaptada de análisis para decidir en función de varios criterios).

Prioridad alta:

Salmonella Typhi resistente a las fluoroquinolonas
 Shigella spp. resistente a las fluoroquinolonas
 Enterococcus faecium resistente a la vancomicina
 Pseudomonas aeruginosa resistente a los carbapenémicos
 Salmonelas no tifoideas resistentes a las fluoroquinolonas
 Neisseria gonorrhoeae resistente a las cefalosporinas de tercera generación y/o a las fluoroquinolonas
 Staphylococcus aureus resistente a la meticilina

Prioridad media:

Streptococos del grupo A resistentes a los macrólidos
 Streptococcus pneumoniae resistente a los macrólidos
 Haemophilus influenzae resistente a la ampicilina
 Streptococos del grupo B resistentes a los macrólidos

Los cambios introducidos con respecto a 2017 reflejan la dinámica de la resistencia a los antimicrobianos, que obliga a adaptar las intervenciones. A fin de poder usar esta lista como herramienta en todo el mundo, se debe adaptar a los contextos nacionales y regionales teniendo en cuenta las variaciones regionales en la distribución de los patógenos y en la carga de las resistencias. Por ejemplo, Mycoplasma genitalium farmacorresistente, que no está incluido en la lista, plantea problemas de forma creciente en algunas partes del mundo.

Referencia

1. WHO bacterial priority pathogens list, 2024: Bacterial pathogens of public health importance to guide research, development and strategies to prevent and control antimicrobial resistance. May 2024 <https://www.who.int/publications/i/item/9789240093461>
2. OMS. Un enfoque centrado en las personas para combatir la resistencia a los antimicrobianos en la salud humana: conjunto básico de intervenciones de la OMS para respaldar los planes de acción nacionales. 19 de octubre de 2023 <https://www.who.int/es/publications/i/item/9789240082496>

Informe de la OMS sobre el desarrollo de antibacterianos

OMS, 14 de junio de 2024

<https://www.who.int/publications/i/item/9789240094000> (de libre acceso en inglés)

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha publicado su último informe “2023 *Antibacterial agents in clinical and preclinical development: an overview and análisis*” (Agentes antibacterianos en desarrollo clínico y preclínico: visión general y análisis 2023) sobre los agentes antibacterianos que se encuentran en etapa de desarrollo clínico (sexto informe) y preclínico (cuarto informe) en cualquier parte del mundo [1].

Este análisis incluye las moléculas pequeñas de acción directa y los antibacterianos innovadores (que no son tradicionales) que se están desarrollando alrededor del mundo. Este informe evalúa si los antibióticos que están en fase de investigación y desarrollo (I+D) son eficaces para tratar adecuadamente las infecciones causadas por las bacterias farmacorresistentes más peligrosas para la salud de los seres humanos, recogidas en la Lista OMS de patógenos bacterianos prioritarios 2024 [2]. El objetivo de ambos documentos es guiar la I+D antibacteriana para estar en mejores condiciones de hacer frente a la amenaza creciente de la resistencia a los antimicrobianos (RAMI).

El informe también valora si los agentes tradicionales cumplen una serie de criterios predefinidos y se pueden calificar como innovadores, a saber, no hay resistencia cruzada conocida, utilizan una diana o un modo de acción nuevo, o son de una clase nueva. También incluye una visión general de los agentes que

obtuvieron el permiso de comercialización a partir del 1 de julio de 2017.

El potencial de cada uno de los antibacterianos tradicionales y no tradicionales de fase 1-3 para aportar utilidad y diferenciación clínica se describe en detalle en los respectivos perfiles de producto (anexos 3-23). Para esta revisión de la cartera de productos se han realizado una serie de análisis de tendencias específicos, examinando las formulaciones de los productos, su actividad y las indicaciones clínicas para las que se quieren usar desde el 1 de julio de 2017 hasta el 31 de diciembre de 2023, fecha de corte del análisis de 2023.

Este informe forma parte de los esfuerzos de la OMS por priorizar y coordinar las actividades globales de investigación y desarrollo (I+D) para hacer frente al actual vacío en el desarrollo de fármacos antibacterianos.

Referencia

1. WHO. 2023 Antibacterial agents in clinical and preclinical development: an overview and analysis, 14 de junio de 2024. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240094000>
2. WHO. WHO bacterial priority pathogens list, 2024: Bacterial pathogens of public health importance to guide research, development and strategies to prevent and control antimicrobial resistance, 17 de mayo de 2024 <https://www.who.int/publications/i/item/9789240093461>

Foro sobre Amenazas Microbianas. Informe Anual 2023*(Forum on Microbial Threats. Annual Report 2023)**National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine; Health and Medicine Division; Board on Global Health*
<https://nap.nationalacademies.org/catalog/27910/forum-on-microbial-threats-annual-report-2023> (de libre acceso en inglés)

Desde su creación en 1996, el Foro sobre Amenazas Microbianas ha servido de plataforma para que los líderes de una amplia gama de disciplinas e industrias debatan y colaboren sobre las formas más efectivas de comprender, anticipar y gestionar las enfermedades infecciosas emergentes. El mundo sigue lidiando con los efectos de la pandemia de covid-19, al mismo tiempo que aborda otras amenazas de enfermedades infecciosas, desde la

gripe aviar altamente patógena hasta la propagación de patógenos zoonóticos endémicos. En 2023, el foro celebró dos talleres sobre enfermedades crónicas asociadas a infecciones y mitigación de las amenazas de los arbovirus. El foro también continuó trabajando en estrecha colaboración con *One Health Action Collaborative* y mantuvo su compromiso con el discurso interdisciplinario y comunitario de salud pública.

El alcance del desafío de la resistencia a los antimicrobianos (*The scope of the antimicrobial resistance challenge*).

Okeke IN, de Kraker MEA, Van Boeckel TP, Kumar CK, Schmitt H, Gales AC, Bertagnolio S, Sharland M, Laxminarayan R.

The Lancet 1 de junio de 2024; 403(10442):2426-2438. doi: 10.1016/S0140-6736(24)00876-6[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(24\)00876-6/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(24)00876-6/abstract) (de libre acceso en inglés, con registro previo)Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2024; 27 (3)**Tags: infecciones bacterianas, muertes por infección, resistencia a los antimicrobianos, objetivos de desarrollo sostenible****Resumen**

Se estima que cada año se atribuyen 7,7 millones de muertes a infecciones bacterianas, de las cuales 4,95 millones se asocian a patógenos resistentes a los medicamentos, y 1,27 millones se deben a patógenos bacterianos resistentes a los antibióticos disponibles. El acceso a antibióticos eficaces, cuando están indicados, prolonga la vida, reduce la discapacidad y los gastos de atención médica, y permite el acceso a otras innovaciones médicas que salvan vidas. La resistencia a los antimicrobianos anula estos beneficios y es un obstáculo importante para el logro de los Objetivos de Desarrollo Sostenible, incluyendo las metas para la supervivencia de los recién nacidos, el camino hacia el envejecimiento saludable y el alivio de la pobreza.

Las consecuencias adversas de la resistencia a los antimicrobianos se observan a lo largo de la vida humana, tanto en las infecciones asociadas a los servicios médicos como a las comunitarias, así como en los animales y la cadena alimentaria. El pequeño conjunto de antibióticos eficaces se ha reducido, especialmente en entornos de escasos recursos, y las personas muy jóvenes, muy ancianas y gravemente enfermas son particularmente susceptibles a las infecciones resistentes.

Este documento, el primero de una serie sobre el desafío de la resistencia a los antimicrobianos, considera el alcance global del problema y cómo se debe medir. Se necesitan datos sólidos y procesables para impulsar cambios e informar intervenciones efectivas para contener la resistencia. La vigilancia debe abarcar todas las regiones geográficas, minimizar el sesgo hacia los datos derivados de los hospitales e incluir nichos no humanos.

Garantizar los avances hacia el acceso sostenible a antibióticos eficaces en la Asamblea General de las Naciones Unidas de 2024: un enfoque basado en objetivos.*(Ensuring progress on sustainable access to effective antibiotics at the 2024 UN General Assembly: a target-based approach).*

Mendelson M, Lewnard JA, Sharland M, et al

Lancet, mayo 2024[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(24\)01019-5/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(24)01019-5/abstract) (de libre acceso en inglés, con registro previo)Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2024; 27 (3)**Tags: resistencia a los antimicrobianos, acceso a antibióticos, objetivos AWARE****Resumen**

El aumento de la resistencia a los antimicrobianos (RAMI) se ha convertido en una crisis sanitaria mundial para todos los países, independientemente de su nivel económico, y se une al desafío más amplio del acceso a los antibióticos. Como resultado, los objetivos de desarrollo para la supervivencia infantil, el envejecimiento saludable, la reducción de la pobreza y la seguridad alimentaria están en peligro. Preservar la eficacia de los antimicrobianos, un bien público mundial, requiere voluntad política, objetivos, marcos de rendición de cuentas y financiación.

en septiembre de 2024, que será la segunda de este tipo, responde al interés político en abordar el problema de la resistencia a los antimicrobianos, pero hay que actuar sobre los objetivos, la rendición de cuentas y la financiación, que estuvieron ausentes en la resolución de la Asamblea General de 2016.

Proponemos objetivos mundiales ambiciosos pero alcanzables para 2030 (en relación con una línea de base prepandémica de 2019): una reducción del 10% de la mortalidad por RAMI; una reducción del 20% en el uso inadecuado de antibióticos en humanos; y una reducción del 30% en el uso inadecuado de antibióticos en animales.

Dada la variación nacional en los niveles actuales de uso de antibióticos, estos objetivos (denominados 10-20-30 para 2030) se deben cumplir en un marco de acceso universal a antibióticos

La próxima reunión de alto nivel sobre la resistencia a los antimicrobianos en la Asamblea General de las Naciones Unidas

eficaces. El sistema de Acceso, Vigilancia y Reserva (AWARE) de la OMS se puede utilizar para definir, supervisar y evaluar los niveles adecuados de uso y acceso a los antibióticos.

Algunos países deberían aumentar el acceso a antibióticos de espectro estrecho, seguros y asequibles, mientras que otros deberían desalentar el uso inadecuado de antibióticos de espectro más amplio y de antibióticos de último recurso (Reserve);

Los objetivos de AWARE deben utilizar una estrategia basada en el riesgo y ajustada a las dimensiones del problema. Mejorar la

prevención y el control de infecciones, el acceso al agua potable y al saneamiento y la cobertura de vacunación pueden contrarrestar los efectos de selección por el aumento del uso de antibióticos en entornos de bajos ingresos. A fin de garantizar la rendición de cuentas y la orientación y el consenso científico a nivel global, instamos a la creación de un Grupo Independiente sobre el Acceso y la Resistencia a los Antimicrobianos, que cuente con el apoyo de los dirigentes de los países de ingresos bajos y medianos.

Carga de resistencia bacteriana a los antimicrobianos en países de ingresos bajos y medianos que se podría evitar con las intervenciones existentes: una revisión de la evidencia y un análisis de modelos. (*Burden of bacterial antimicrobial resistance in low-income and middle-income countries avertible by existing interventions: an evidence review and modelling analysis*).

Lewnard JA, Charani E, Gleason A et al.

The Lancet 2024;403(10442):2439-2454. doi: 10.1016/S0140-6736(24)00862-6.

[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(24\)00862-6/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(24)00862-6/abstract) (de libre acceso en inglés, con registro previo)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2024; 27 (3)

Tags: plan nacional contra la resistencia bacteriana, muertes por resistencia a antimicrobianos

Resumen

Los planes de acción nacionales enumeran muchas intervenciones como posibles estrategias para reducir la carga de la resistencia bacteriana a los antimicrobianos (RAMI). Sin embargo, para fundamentar la formulación de políticas, especialmente en los países de ingresos bajos y medianos con una carga sustancial de resistencia a los antimicrobianos y sistemas de salud débiles, hay que conocer los beneficios que aportarían cada una de las estrategias específicas.

Utilizando un análisis de modelización, estimamos que si los sistemas de salud de los países de ingresos bajos y medianos mejoraran los programas de prevención y control de infecciones en podrían prevenir al menos 337.000 muertes anuales (IC del 95%: 250.200-465.200) asociadas a la resistencia a los antimicrobianos. Garantizar el acceso universal a servicios de agua, saneamiento e higiene de gran calidad evitaría 247.800 (160.000-337.800) muertes asociadas a la resistencia a los

antimicrobianos, y las vacunas pediátricas evitarían 181.500 (153.400-206.800) muertes asociadas a la resistencia a los antimicrobianos, tanto por la prevención directa de infecciones resistentes como por la reducción del consumo de antibióticos.

Estas estimaciones se traducen en la prevención del 7,8% (5,6-11,0) de toda la mortalidad asociada a la resistencia a los antimicrobianos en los países de ingresos bajos y medianos mediante la prevención y el control de infecciones, el 5,7% (3,7-8,0) mediante el agua, el saneamiento y la higiene, y el 4,2% (3,4-5,1) mediante intervenciones de vacunación.

A pesar de la persistente necesidad de investigación e innovación para superar las limitaciones de las estrategias existentes, nuestros hallazgos indican que la reducción de la carga global de RAMI en un 10% para el año 2030 se puede lograr con las intervenciones existentes. Nuestros resultados deberían guiar las inversiones en intervenciones de salud pública con el mayor potencial para reducir la mortalidad por resistencia antimicrobiana.

Nueva alianza para mejorar el acceso a antibióticos nuevos en los países de ingresos bajos y medianos con el fin de impulsar los esfuerzos para combatir la tuberculosis y la resistencia a los antimicrobianos (*New partnership to improve access to new antibiotics in low- and middle-income countries to boost efforts to combat TB and AMR*)

GARDP, 29 de mayo de 2024

<https://gardp.org/new-partnership-to-improve-access-to-new-antibiotics-in-low-and-middle-income-countries-to-boost-efforts-to-combat-tb-and-amr/>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2024; 27 (3)

Tags: STOP TB, desarrollo de antibióticos, fondo mundial de medicamentos, tuberculosis, mejorar el acceso a antibióticos

La Alianza Mundial para la Investigación y el Desarrollo de Antibióticos (de ahora en adelante la Alianza) y la Alianza Stop TB del Fondo Mundial de Medicamentos (FMM), auspiciados por la *United Nations Office for Project Services* (UNOPS), acaban de anunciar un acuerdo para mejorar el acceso mundial a los antibióticos. FMM incorporará la cartera de antibióticos de Alianza para mejorar el acceso adecuado y asequible a los

antibióticos en beneficio de los pacientes y los sistemas de salud, particularmente en los países de ingresos bajos y medianos.

El acceso a los antibióticos de desarrollo reciente suele estar limitado a un pequeño número de países de ingresos altos. Un estudio de 2018 encontró que solo 12 de los 25 antibióticos nuevos que ingresaron al mercado entre 1999 y 2014 estaban registrados en más de 10 países. Al agrupar la adquisición de antibióticos nuevos en la cartera de la Alianza y utilizar la plataforma del FMM, la Alianza y el FMM facilitarán el proceso

de adquisición por parte de cada uno de los países en los territorios de la Alianza, reducirán el desperdicio, abaratarán los precios y acelerarán la entrega para obtener mejores resultados para los pacientes y una atención médica más rentable.

El FMM es el mayor comprador del mundo de productos para combatir la tuberculosis, incluyendo las pruebas diagnósticas y los tratamientos para la tuberculosis. Desde 2001, gracias a las intervenciones del FMM, millones de personas en todo el mundo han recibido un diagnóstico y tratamiento de tuberculosis que probablemente no habrían recibido de otra manera. El acuerdo entre la Alianza y el FMM podría aportar beneficios similares para los pacientes con infecciones bacterianas no tuberculosas.

Manica Balasegaram, directora ejecutiva de la Alianza, dijo: "Esta asociación es un paso importante para situar la equidad en el centro de la respuesta internacional a la resistencia a los antimicrobianos. Al posicionar la resistencia a los antimicrobianos, al igual que la tuberculosis, como un problema de salud pública que hay que priorizar, podemos construir un ecosistema para el acceso adecuado a los antibióticos para los pacientes de todo el mundo".

La asociación entre la Alianza y el FMM refleja la creciente necesidad de responder a la crisis de la resistencia a los antimicrobianos a través de sistemas de coordinación mundial. La tuberculosis se debe a la bacteria *Mycobacterium tuberculosis*. Al igual que otras bacterias, puede evolucionar para desarrollar resistencia a los tratamientos disponibles, lo que hace que esos tratamientos sean menos efectivos en la población en general. En la actualidad, el FMM apoya el acceso a medicamentos para todos los tipos de tuberculosis, incluyendo la tuberculosis multiresistente y la extremadamente resistente a los medicamentos; ahora, en asociación con la Alianza, está ampliando su estrategia para incluir a los antibióticos para las infecciones resistentes a los medicamentos de forma más general.

Lucica Ditiu, directora ejecutiva de la Alianza Stop TB, dijo: "En Stop TB estamos encantados de mostrar cómo las inversiones en herramientas y plataformas destinadas a poner fin a la tuberculosis pueden ser esenciales para apoyar los esfuerzos contra la resistencia a los antimicrobianos. Al aprovechar la red del FMM para distribuir los antibióticos innovadores de la Alianza, estamos mejorando el acceso y garantizando que los tratamientos eficaces lleguen a quienes los necesitan con

urgencia. Juntos, moldeamos un futuro en el que la equidad en salud sea una realidad".

El éxito del FMM en facilitar el acceso a los medicamentos contra la tuberculosis puede ser la clave para facilitar el acceso a los antibióticos en general. Dado el pequeño tamaño del mercado de los medicamentos contra la tuberculosis, existen altos costos de transacción y riesgos de desperdicio de productos. Estos y otros factores desincentivan el desarrollo y la producción de medicamentos contra la tuberculosis.

El FMM ha superado los problemas de acceso mediante el desarrollo de herramientas y servicios críticos, como su reserva rotatoria estratégica. Este inventario físico de medicamentos contra la tuberculosis, que se guarda en el almacén del agente de adquisiciones contratado por el FMM, ayuda a reducir los precios al agrupar las adquisiciones, compartir los riesgos y disminuir los costos de transacción de los proveedores. Desde 2019, por ejemplo, el FMM ha visto como los precios de los nuevos regímenes totalmente orales recomendados por la OMS para la tuberculosis resistente a los medicamentos se han abaratado en un 25-40%.

A su vez, la Alianza participa en acuerdos de licencia y sublicencia y, con socios locales, implementa planes de introducción de productos, entre otras actividades clave. En conjunto, estas actividades tienen como objetivo apoyar el suministro fiable de los productos a precios sostenibles y asequibles.

Brenda Waning, Jefa del FMM, explicó: "Adaptar el conjunto de sistemas y herramientas a medida que posee el FMM para abordar la resistencia a los antimicrobianos es una forma rentable de mejorar la vida de millones de personas. Somos más fuertes si trabajamos juntos en todos los aspectos del ciclo de vida del producto, aprovechando las fortalezas relativas de la Alianza y el FMM".

La Alianza y el FMM se enfocarán inicialmente en el desarrollo de planes de acceso para el cefiderocol. Este antibiótico está aprobado en EE UU, la Unión Europea y Japón para tratar ciertas infecciones bacterianas gramnegativas con opciones de tratamiento limitadas. En el futuro, el FMM también incorporará, tras su aprobación regulatoria, la zoliflodacina para la gonorrea no complicada y otros antibióticos de la cartera de la Alianza.

Resistencia a los antimicrobianos: optimización del uso de antimicrobianos en animales destinados a la producción de alimentos (*Antimicrobial Resistance: Optimizing Antimicrobial Use in Food-Producing Animals*)

Viviana Muñoz Tellez

South Centre, Research Paper 201, 27 de junio de 2024

<https://www.southcentre.int/research-paper-201-27-june-2024/> (de libre acceso en inglés)

La creciente resistencia de los microorganismos a los antimicrobianos que ayudan a tratar y controlar la propagación de infecciones es un grave problema de salud pública en todo el mundo. La resistencia a los antimicrobianos se ve agravada por su uso inadecuado en la salud humana y animal y en la

agricultura vegetal y animal. Este documento aborda la cuestión de cómo cambiar la producción de alimentos de origen animal para aplicar prácticas adecuadas de administración de antimicrobianos.

Limitaciones y perspectivas para las prácticas sostenibles del sector ganadero en Argentina con énfasis en el uso de antimicrobianos

(Constraints to and Prospects for Sustainable Livestock Sector Practices in Argentina with Emphasis on Antimicrobial Usage)

David Oseguera Montiel

South Centre, Research Paper No. 202, 28 June 2024:

<https://southcentre.us5.list-manage.com/track/click?u=fa9cf38799136b5660f367ba6&id=2a6800a36a&e=55f09ff638> (de libre acceso en inglés)

La resistencia a los antimicrobianos (RAM) es una de las principales amenazas para la salud mundial y el desarrollo, ya que puede convertirse en la próxima pandemia. La agricultura representa aproximadamente las tres cuartas partes de todo el uso de antimicrobianos. Los sistemas modernos de cría de animales utilizan antimicrobianos para prevenir enfermedades y promover el crecimiento. Las normativas y restricciones relativas al uso de antimicrobianos en la agricultura varían según las regiones del mundo. En este artículo se analiza la situación del sector ganadero argentino con respecto al uso de antimicrobianos. Argentina es un país reconocido como productor mundial de alimentos, sobre todo por su potencial de producción de cereales y ganado. Este estudio analiza las limitaciones y las perspectivas

de transición hacia una producción ganadera más sostenible en Argentina, dependiendo menos del uso de antimicrobianos y sin comprometer la productividad. En los últimos treinta años, el sector ganadero argentino se ha embarcado en un proceso de intensificación de la ganadería, especialmente la de vacuno. La intensificación de la ganadería requiere generalmente el uso de mayores cantidades de antimicrobianos. Es necesaria una intensificación sostenible alternativa para superar el uso excesivo de estos. Diversos factores, entre ellos económicos, sociales y culturales, configuran los patrones de consumo. El sector agropecuario argentino debe centrarse en estas situaciones específicas del contexto, que impulsarán la producción de alimentos de origen animal.

Más superbacterias, menos medicamentos. ¿Cómo pueden las empresas farmacéuticas garantizar que el puñado de antimicrobianos prometedores llegue a la primera línea de la resistencia a los medicamentos? (More superbugs, fewer drugs. How can pharma companies ensure the handful of promising antimicrobials make it to the frontlines of drug resistance?)

Access to Medicines Foundation, 23 de mayo de 2024

Access to Medicines Foundation, 23 de mayo de 2024

https://accesstomedicinefoundation.org/medialibrary/access-to-medicine-foundation_r&d-report.pdf (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2024; 27 (3)*

Tags: investigación de antimicrobianos, desarrollo clínico de antibióticos, estimular el desarrollo de antibióticos

Un nuevo informe de la Fundación para el Acceso a los Medicamentos (*Access to Medicines Foundation*) analiza, en un contexto en el que cada vez hay menos investigación y desarrollo de antimicrobianos, lo que se puede hacer con lo poco que queda. El informe se centra en cinco proyectos en fase avanzada que abordan algunos de los patógenos resistentes a los medicamentos más graves, y describe cómo la planificación integral del acceso y la gestión podrían garantizar que los medicamentos recién desarrollados llegaran a todos los pacientes que los necesitan.

- Las empresas, como parte de sus planes de acceso y administración, están utilizando una amplia gama de estrategias, pero no se ha logrado que una planificación anticipada y estructurada se convierta en estándar.
- Cuatro de las cinco empresas incluidas en el ámbito de aplicación (GSK, Pfizer, Inoviva y Venatorx) están iniciando o llevando a cabo ensayos clínicos en niños, lo que puede ayudar a cerrar la brecha entre el acceso de adultos y el pediátrico.
- De los 113 países de ingresos bajos y medianos (PIMB) incluidos en el ámbito de aplicación, solo se identificaron

compromisos concretos para su registro en cinco: China, India, México, Sudáfrica y Tailandia. Muchos de los 108 países de ingresos bajos y medianos restantes enfrentan una elevada carga de enfermedades que podrían ser tratadas con los productos involucrados en estos proyectos y se podrían beneficiar de acceder a ellos.

- El informe identifica oportunidades y recomendaciones para las empresas y establece medidas prácticas para otras empresas similares y para otras entidades globales interesadas en investigación y desarrollo de antimicrobianos para promover la adopción generalizada de planes anticipados el acceso y administración.
- Dado que la gran mayoría de las grandes empresas farmacéuticas basadas en la investigación ya no participan activamente en la investigación y el desarrollo de antimicrobianos, debido a la falta de viabilidad comercial, hay muy pocos tratamientos nuevos que lleguen al mercado, lo que deja a los pacientes de todo el mundo vulnerables a la rápida propagación de la resistencia a los antimicrobianos (RAMI). A pesar de esta realidad, hay un puñado de proyectos en fase avanzada de desarrollo clínico que podrían ayudar a los pacientes a superar algunas de las infecciones resistentes a los medicamentos más graves y, a menudo, mortales a las que se enfrentan actualmente.

Prescripción

Profilaxis y tratamiento de la osteoporosis inducida por corticoides

Luis Carlos Saiz, Leire Leache, Marta Gutiérrez, Juan Erviti

Servicio Navarro de Salud. 2024; 5(1)

<https://www.navarra.es/NR/ronlyres/B392D594-8010-4121-8F7B-7BA4BE674260/490042/Profilaxisytratamientodelaosteoporosisinducidaporc.pdf> (de libre acceso en español)

Conclusiones

- No se ha identificado evidencia de interés sobre ejercicio físico o calcio en la prevención de variables relevantes relacionadas con la osteoporosis inducida por corticoides.
- No se ha encontrado un beneficio atribuible al tratamiento farmacológico en comparación con la opción de no tratamiento. En concreto, no se han constatado diferencias estadísticamente significativas a favor de los distintos tratamientos farmacológicos evaluados, incluyendo la vitamina D ± calcio, para las variables de interés de eficacia o seguridad estimadas.
- En las comparaciones con control activo, se ha estimado un menor riesgo de abandono por eventos adversos con hormona paratiroidea (PTH) frente a bifosfonatos. Al añadir las variables exploratorias, las únicas diferencias observadas han sido en términos de una menor incidencia de fracturas vertebrales totales con teriparatida y con PTH en comparación con bifosfonatos.
- El análisis de sensibilidad para la comparación entre bifosfonatos y grupos sin control activo, donde se prescinde del umbral mínimo exigido para la dosis de corticoide administrado en el estudio (7,5 mg diarios de prednisona o equivalente), no ha mostrado resultados diferentes al análisis principal.
- La evidencia científica disponible para el subgrupo de población infantil es muy limitada y no permite extraer conclusiones prácticas sobre el tema abordado.
- Se requiere una valoración crítica de las revisiones sistemáticas publicadas, evitando tomar en consideración el impacto de

estudios de extensión y asignando correctamente los grupos de comparación.

- Cuando sea preciso utilizar un corticoide, se recomienda emplear siempre la menor dosis y duración posible, reevaluando periódicamente a los pacientes, con objeto de minimizar el riesgo de reacciones adversas.

Por lo tanto, con los datos actualmente disponibles procedentes de ensayos clínicos aleatorizados no se ha objetivado un beneficio en las variables consideradas relevantes derivado de la instauración de tratamiento farmacológico, frente a la opción de no tratar, en el manejo de la osteoporosis inducida por corticoides. La comparación de diferentes tratamientos tampoco ha evidenciado diferencias sustanciales entre ellos en las variables más relevantes. No obstante, es preciso destacar la particular carencia de información que afecta a las poblaciones con un previsible mayor riesgo de fractura (edad avanzada, fracturas previas o dosis especialmente elevadas de corticoide).

Recomendaciones y propuesta

En virtud de su limitado efecto en las variables relevantes de eficacia y seguridad preestablecidas, no se recomienda el uso de terapias dirigidas a la prevención y tratamiento de la osteoporosis (incluyendo calcio, vitamina D o sus metabolitos) en pacientes que reciben de forma crónica corticoides sistémicos a las dosis consideradas de riesgo. Del mismo modo, tampoco es posible recomendar un tratamiento específico sobre el resto. Se propone reevaluar la necesidad de mantener aquellos tratamientos ya instaurados, así como no iniciar nuevos tratamientos, en pacientes que reciben de forma crónica corticoides a altas dosis. Para facilitar esta tarea, se propone impulsar el desarrollo de sistemas electrónicos de ayuda a la toma de decisiones clínicas con objeto de permitir en el futuro la selección de pacientes en función de la dosis y duración de corticoide administrada.

Dupilumab: dolor osteoarticular (*Dupilumab: osteoarticular pain*)

Prescrire International 2024; 33 (260): 163

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2024; 27 (3)

En 2023, un equipo británico publicó un análisis de una cohorte de 470 pacientes adultos tratados con *dupilumab* (Dupixent) para el eccema atópico: su objetivo era identificar trastornos musculoesqueléticos que surgieran tras la exposición a este fármaco [1]. El *dupilumab* es un inmunosupresor que inhibe los receptores de las interleucinas 4 y 13.

Entre estos pacientes, 36 refirieron trastornos musculoesqueléticos que se presentaron tras la exposición al *dupilumab*. 23 pacientes padecieron un síndrome inflamatorio similar a la entesitis (una inflamación en el lugar de la inserción de los tendones, ligamentos, etc., con el hueso), ya sea sola (12 pacientes) o asociada a la artritis (8 pacientes) o con tenosinovitis

(3 pacientes). Los lugares afectados con más frecuencia fueron el codo, los talones y las rodillas. Los demás diagnósticos registrados fueron artrosis, artritis, sacroileitis y enfermedad vertebral “degenerativa”. La mayoría de los pacientes no tenían antecedentes personales o familiares de tales trastornos. Cinco pacientes también presentaron un trastorno ocular atribuido al *dupilumab*. Estos problemas se resolvieron en 22 pacientes: en 7 que habían interrumpido el *dupilumab*, 6 que habían disminuido la dosis y 9 que habían continuado con el mismo tratamiento. Los trastornos persistieron en 3 pacientes a pesar de haber suspendido el *dupilumab* [1].

Una revisión de aproximadamente 40 casos clínicos realizada antes de 2021 mostró que los trastornos suelen presentarse durante los primeros cuatro meses de tratamiento. Hay ocasiones en que el número de lugares afectados aumenta gradualmente. Después de interrumpir el *dupilumab*, los síntomas se resolvieron en la mayoría de los pacientes en pocas semanas, y en menos de cinco meses en casi todos los casos. Sin embargo, algunos pacientes experimentaron una mejora parcial o incluso nula [2].

El resumen europeo de las características del producto (RCP) del Dupixent, que es *dupilumab*, incluye la artralgia entre sus efectos adversos más frecuentes (no se proveen detalles). El RCP de Adtralza, que contiene *tralokinumab*, un inhibidor de la interleucina 13 que se empezó a comercializar recientemente, no menciona trastornos articulares [3,4]. Dado que ambos productos

tienen mecanismos de acción similares, se recomienda asumir que ambos conllevan los mismos riesgos.

En la práctica, es importante informar a los pacientes sobre los riesgos asociados al *dupilumab*, sobre todo del riesgo de dolor articular o periarticular, antes de decidir con el paciente si se comenzará o no el tratamiento.

Referencias

1. Hugues CD et al. "Characterization of a musculoskeletal syndrome of enthesitis and arthritis in patients with atopic dermatitis treated with dupilumab, an interleukin-4/13 inhibitor" *Arthr Rheumatol* 2023 (online): 5 pages.
2. Woodbury MJ et al. "Dupilumab-associated arthritis: A dermatology rheumatology perspective" *Am J Clin Dermatol* 2023; 24: 859-864.
3. European Commission "SmPC Dupixent" 17 March 2023.
4. European Commission "SmPC-Adtralza" 7 September 2023.

Tendencias en el uso y evidencia del cumplimiento de los requisitos de someterse a pruebas de embarazo como indica la estrategia de evaluación y mitigación de riesgos para la talidomida, la lenalidomida y la pomalidomida en EE UU, 2000-2020 (Trends in Use and Evidence of Adherence to Risk Evaluation and Mitigation Strategy Pregnancy Testing Requirements for Thalidomide, Lenalidomide, and Pomalidomide in the USA, 2000–2020)

Mahesri, M., Sarpatwari, A., Huybrechts, K.F. et al.

Drug Saf 2024. <https://doi.org/10.1007/s40264-024-01443-3>

<https://link.springer.com/article/10.1007/s40264-024-01443-3#citeas>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2024; 27 (3)

Resumen

Introducción: La lenalidomida, la pomalidomida y la talidomida son tratamientos eficaces para el mieloma múltiple, pero son teratogénicos. Para mitigar este riesgo, la FDA requirió programas de evaluación de riesgos y estrategias de mitigación (REMS, por sus siglas en inglés) para estos medicamentos, que incluyen pruebas de embarazo a las mujeres en edad fértil, dos veces antes del inicio del tratamiento, semanalmente en el primer mes de tratamiento y cada 2 a 4 semanas a partir de entonces.

Objetivo: Evaluamos las tendencias de dispensación de lenalidomida, pomalidomida y talidomida, y evaluamos el cumplimiento de los requisitos REMS de pruebas de embarazo entre las pacientes en riesgo que consumían estos fármacos.

Métodos: Utilizando tres bases de datos de facturas de seguros de salud de EE UU (Optum Clinformatics® [2004-2020], Merative Marketscan [2003-2019] y Medicaid [2000-2018]), evaluamos el uso mensual de los medicamentos, las características de los pacientes y la continuación del tratamiento entre los que iniciaron tratamiento con el medicamento, y la evidencia basada en las facturas para el cumplimiento de los requisitos de las pruebas de embarazo entre los que iniciaron tratamiento en edad fértil.

Resultados: La lenalidomida fue el fármaco más prescrito después de su aprobación en 2006 y hasta el final del período de estudio. Se identificaron un total de 48.311 iniciadores de lenalidomida (edad media = 59 años [desviación estándar [DE] = 16]), 17.550 de talidomida (edad media = 65 años [DE = 12]) y 6.560 iniciadores de pomalidomida (edad media = 65 años [DE = 11]). El 45% de los iniciadores de cada fármaco fueron mujeres.

Entre quienes iniciaron el seguimiento en el día 90, el 70% todavía estaba en tratamiento. Quienes iniciaron en edad fértil fueron el 3% (N = 1.920) de todos los que iniciaron. En esta cohorte, para el 12% había evidencia en los datos de las facturas de haberse sometido a dos pruebas de embarazo antes del inicio, y para el 9% con al menos 33 días de seguimiento de haber recibido cuatro pruebas durante el primer mes de tratamiento. A modo de contraste, el 52% de los que recibieron una renovación de la receta tenían evidencia basada en facturas de haberse sometido a una prueba de embarazo dentro de los 7 días posteriores a la dispensación.

Conclusión: Aunque la mayoría de las pacientes que iniciaron tratamiento con lenalidomida, pomalidomida y talidomida no podían tener hijos, se necesita más investigación sobre la falta de adherencia real a las pruebas de embarazo.

¿Oseltamivir para tratar la gripe estacional? (*Oseltamivir to treat seasonal influenza?*)

Prescrire International 2024; 33 (260): 155

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2024; 27 (3)

Tags: antiviral, influenza, tratamiento de la influenza, tamiflu

- Según una revisión sistemática que incluyó 15 ensayos aleatorizados con aproximadamente 6.000 pacientes con gripe,

el tratamiento de 5 días con *oseltamivir* no redujo el riesgo de hospitalización.

El antiviral *oseltamivir* (Tamiflu, Ebilfumin) está autorizado en la UE como tratamiento preventivo o curativo de la gripe en

adultos y niños. Según los datos de las evaluaciones disponibles en 2020, el balance riesgo-beneficio del *oseltamivir* para tratar la gripe estacional en pacientes sin factores de riesgo para padecer complicaciones graves era desfavorable [1].

En 2023, una revisión sistemática identificó los ensayos comparativos aleatorizados que estudiaron si el tratamiento de pacientes ambulatorios con *oseltamivir* (150 mg por día durante 5 días) reducía la tasa de hospitalización por cualquier causa [2]. Se analizaron 15 ensayos: 14 frente a un placebo y 1 frente a la atención habitual. Estos ensayos incluyeron un total de 6.166 pacientes de 12 años o más, que tenían gripe confirmada, generalmente mediante cultivo viral o reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Los pacientes tenían una edad promedio de 45 años y aproximadamente la mitad eran mujeres.

Un análisis por intención de tratar mostró que alrededor del 1% de los pacientes fueron hospitalizados, sin que se detectara una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos *oseltamivir* y los grupos control: razón de riesgo de 0,79; intervalo de confianza del 95% 0,48-1,29 [2].

Secukinumab y otros inhibidores de la interleucina 17A: enfermedad inflamatoria intestinal

(*Secukinumab and other interleukin-17A inhibitors: inflammatory bowel disease*)

Prescrire International 2024; 33 (259): 130

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2024; 27 (3)

En 2023, un estudio que utilizó la base de datos de farmacovigilancia de EE UU investigó la aparición o la exacerbación de la enfermedad inflamatoria intestinal o colitis (microscópica u otras formas) en pacientes expuestos a un inhibidor de la interleucina 17A como el *secukinumab* [1].

Entre 2015 y 2022, se identificaron 388 informes de pacientes que tomaban un inhibidor de la interleucina 17A, a saber: 268 casos de enfermedad inflamatoria intestinal (incluyendo 87 casos de colitis ulcerosa y 96 casos de enfermedad de Crohn) y 120 casos de colitis. De estos casos, 348 se atribuyeron al *secukinumab* (Cosentyx), 36 al *ixekizumab* (Taltz) y 4 al *brodalumab* (Kyntheum). Murieron 9 pacientes, y 84 fueron hospitalizados.

Los autores del estudio también identificaron 34 casos clínicos publicados de enfermedad inflamatoria intestinal en pacientes expuestos a *secukinumab* o *ixekizumab*. La mediana de edad de estos pacientes era de 42 años. De ellos, 28 no tenían antecedentes personales o familiares registrados de enfermedad inflamatoria intestinal. Por lo general, las primeras manifestaciones clínicas fueron diarrea (91% de los pacientes), dolor abdominal (58%), diarrea sanguinolenta (51%) y fiebre (36%). La mediana del plazo hasta la aparición de estos trastornos fue de aproximadamente tres meses tras la exposición a un inhibidor de la interleucina 17A. El tratamiento para estos trastornos incluyó un corticoesteroide o un inhibidor del FNT alfa. Después de interrumpir el inhibidor de la interleucina 17A, la mediana del plazo hasta la remisión fue de cuatro semanas [1].

Los inhibidores de la interleucina 17A son inmunosupresores que se usan para tratar la psoriasis y diferentes enfermedades reumatológicas [2]. Los datos en animales han mostrado que la

oseltamivir tiene efectos adversos frecuentes y, a veces, graves, que incluyen angioedema, reacciones alérgicas graves y comportamiento suicida [3]. En esta revisión sistemática, las náuseas, vómitos y otros síntomas gastrointestinales ocurrieron con mayor frecuencia en los grupos *oseltamivir* que en los grupos control [2].

En la práctica. Los datos de las evaluaciones disponibles a principios de 2024, que incluyen a miles de pacientes, aún no muestran el beneficio de usar *oseltamivir* para tratar a pacientes con gripe estacional que no tienen factores de riesgo para padecer la enfermedad grave que requiera hospitalización. Es una razón para no exponer a estos pacientes a los efectos adversos del *oseltamivir*.

Referencias seleccionadas de la búsqueda bibliográfica de *Prescrire*

1. Prescrire Rédaction "Oséltamivir: déremboursement en vue dans le traitement de la grippe" *Rev Prescrire* 2020; 40 (446): 899.
2. Hanula R et al. "Evaluation of oseltamivir used to prevent hospitalization in outpatients with influenza: A systematic review and meta-analysis" *JAMA Intern Med* 2024; 184 (1): 18-27.
3. Prescrire Rédaction "Grippe saisonnière" *Premiers Choix Prescrire*, updated May 2022: 9 pages

interleucina 17A produce cierto efecto sobre la mucosa intestinal, por lo que se ejecutaron varios ensayos clínicos de *secukinumab* o *brodalumab* en pacientes con enfermedad de Crohn [3]. Sin embargo, estos inhibidores de la interleucina 17A no tuvieron la eficacia esperada. Al contrario, se asociaron a una exacerbación de la enfermedad de Crohn [4]. Los resúmenes europeos de las características del producto de los inhibidores de la interleucina 17A advierten sobre el riesgo de enfermedad inflamatoria intestinal [5].

En la práctica, cuando se considera un tratamiento con un inhibidor de la interleucina 17A, es recomendable establecer si el paciente tiene algún síntoma indicativo de enfermedad inflamatoria intestinal o si tiene antecedentes de este problema. En los pacientes tratados con un inhibidor de la interleucina 17A, la aparición de trastornos como diarrea (sanguinolenta o no), dolor abdominal crónico o fiebre sin causa aparente justifican que se investigue la posibilidad de que padezca la enfermedad inflamatoria intestinal. Si así fuera, se debería interrumpir el inhibidor de la interleucina 17A.

Referencias

1. Deng Z et al. "IL-17 inhibitor-associated inflammatory bowel disease: A study based on literature and database analysis" *Front Pharmacol* 2023; online: 9 pages.
2. Prescrire Rédaction "anti-interleukine 17A: sécukinumab, etc." *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2024.
3. Orzan OA et al. "An insight on the possible association between inflammatory bowel disease and biologic therapy with IL-17 inhibitors in psoriasis patients" *Pharmaceutics* 2023; 15 (online): 21 pages.
4. Fauny M et al. "Paradoxical gastrointestinal effects of interleukin-17 blockers" *Ann Rheum Dis* 2020; 79: 1132-1138.

5. European Commission “SmPC Cosentyx” 26 May 2023 + “SmPC-Taltz” 28 November 2022 + “SmPC-Kyntheum” 25 April 2022.

TRH. Tratamiento de reemplazo hormonal: reducción de la concentración plasmática de lamotrigina

(Menopausal hormone replacement therapy: reduction in plasma concentration of lamotrigine)

Prescrire International 2024; 33 (259): 130

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2024; 27 (3)

Se sabe que el uso de dosis anticonceptivas de las combinaciones de estrógeno + progestágeno interactúan con la *lamotrigina* (Lamictal u otras marcas) y provocan una reducción de aproximadamente un 50% de la concentración plasmática de la *lamotrigina* y de su acción antiepiléptica y estabilizadora del estado de ánimo. Esto refleja un aumento de la tasa del metabolismo de la *lamotrigina* inducida por el estrógeno [1-3].

Un caso clínico sugiere que existe un riesgo similar con las dosis que combinan estrógeno + progestágeno y se utilizan como tratamiento de reemplazo hormonal durante la menopausia.

En 2023, Lareb, un centro de farmacovigilancia de los Países Bajos, notificó el caso de una mujer que había estado tomando *lamotrigina* durante siete años como estabilizador del estado de ánimo y que había aliviado sus síntomas con éxito. En febrero de 2022, comenzó un tratamiento de reemplazo hormonal (*estradiol + didrogesterona*) para tratar los síntomas de la menopausia. Cinco meses después, comenzó a padecer depresión. En ese momento, la concentración plasmática de *lamotrigina* era de 2,9 mg/l [4].

Se interrumpió el tratamiento de reemplazo hormonal. Al inicio, se ajustó la dosis de *lamotrigina* considerando la interrupción de este tratamiento, y posteriormente se estabilizó en 200 mg por día como antes. Algunas semanas después de tomar esta dosis de *lamotrigina* y suspender el tratamiento de reemplazo hormonal, la concentración plasmática de *lamotrigina* fue de 5,3 mg/l, y la paciente refirió que se sentía mejor [4].

En la práctica, si una paciente que toma *lamotrigina* comienza un tratamiento de reemplazo hormonal por la menopausia, se debería controlar cuidadosamente la concentración plasmática de la *lamotrigina*. También se debería controlar si se suspende el tratamiento de reemplazo hormonal.

Referencias

1. Prescrire Rédaction “Lamotrigine” Interactions Médicamenteuses Prescrire 2024.
2. ANSM “RCP-Lamictal” 16 September 2022: 16 pages.
3. “Hormone replacement therapy - lamotrigine”. In: “Stockley’s Drug Interactions” The Pharmaceutical Press, London. www.medicinescomplete.com accessed 30 August 2023: 1 page.
4. Lareb “Potential interaction between lamotrigine and estradiol/dydrogesteron leading to decreased lamotrigine blood levels” May 2023: 5 pages.

Oncología

Aplicabilidad clínica de las dianas moleculares y de las terapias contra el cáncer dirigidas al genoma que recomiendan las guías. (Clinical applicability of guideline-recommended molecular targets and genome-targeted cancer therapies)

Ariadna Tibau, Thomas J. Hwang, Jerry Avorn, y Aaron S. Kesselheim

JCO 2024; 42, 11049-11049(2024). DOI:10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.11049

https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.11049 (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2024; 27 (3)

Tags: dianas moleculares, tratamiento del cáncer, la genómica y el cáncer, ESCAT, NCCN, National Cancer Network, ESMO-MCBS

Resumen

Antecedentes: Las pruebas genómicas han ampliado las posibilidades de la medicina de precisión, especialmente para tratar el cáncer avanzado y resistente al tratamiento. Sin embargo, la relevancia clínica de la mayoría de las alteraciones genéticas sigue siendo incierta, pudiendo ocasionar que los médicos sobreestimen los beneficios de las terapias personalizadas. Las guías de la Red Nacional Integral del Cáncer (National Comprehensive Cancer Network NCCN, por sus siglas en inglés) incluyen recomendaciones de tratamiento específicas para el cáncer, y son las que a menudo determinan la cobertura de los seguros. Evaluamos la evidencia de beneficio clínico y la capacidad de acción (o validez) de las dianas moleculares de los anticancerígenos dirigidos al genoma que recomienda la NCCN.

Métodos: Identificamos las terapias dirigidas al genoma para tratar cánceres sólidos a partir de las guías más recientes de la

NCCN. Las características del diseño de los ensayos se obtuvieron de las publicaciones que respaldan las recomendaciones de la NCCN.

La capacidad de acción de la diana genómica se evaluó con la Escala de Accionabilidad Clínica de las Dianas Moleculares (ESCAT) de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO). Esto abarca desde combinaciones de terapia de alternancia genómica que obtienen los mejores resultados (Nivel I) hasta tratamientos con posible relevancia clínica (Niveles II o III) y aquellos con relevancia indeterminada (Niveles IV a X).

El beneficio clínico se evaluó mediante la Escala de Magnitud de Beneficio Clínico ESMO (ESMO-MCBS). Las dianas moleculares en el nivel I de ESCAT en combinación con un tratamiento determinado asociado a estudios que demostraron un beneficio clínico sustancial mediante ESMO-MCBS (grados 4-5) se designaron como de alto beneficio, mientras que las

vinculadas a estudios que alcanzaron un grado 3 en ESMO-MCBS se clasificaron como prometedoras, pero no probadas.

Resultados: Se extrajeron 411 recomendaciones de la NCCN que respaldan 74 fármacos dirigidos al genoma que abordaban 50 alteraciones. La mayoría de las recomendaciones (346/411, 84%) se basaban en datos de ensayos clínicos, mientras que una sexta parte (65/411, 16%) se hacían en base a informes de casos o estudios preclínicos.

Los ensayos clínicos fueron en su mayoría de fase I o fase II (271/346, 78 %), de un solo brazo (262/346, 76 %) y utilizaron la tasa de respuesta general como criterio principal de valoración (271/346, 78%).

Más de la mitad de las dianas recomendadas tenían una capacidad de acción de nivel I (246/411, 60%), más de un tercio eran de nivel II o III (142/411, 35%) y el resto eran indeterminadas (23/411, 6%). Entre los 267 ensayos puntuables,

el 12% (32/267) demostró que aportaban un beneficio clínico sustancial (ESMO-MCBS Grados 4-5) y el 45% (121/267) fueron de Grado 3. Al combinar ambos indicadores, el 12% (32/267) de los tratamientos genómicos contra el cáncer aportaron un gran beneficio y el 33% (88/267) fueron prometedores, pero no probados.

Conclusiones: Alrededor de una octava parte de las terapias contra el cáncer dirigidas al genoma que recomiendan las guías de la NCCN recibieron una calificación de beneficio alta, mientras que un tercio se identificó como con un beneficio sustancial prometedor, pero que no se pudo demostrar utilizando los indicadores ESCAT y ESMO-MCBS. Garantizar que las recomendaciones de la NCCN estén alineadas con los beneficios clínicos bien documentados es crucial para promover decisiones de tratamiento informadas, basadas en evidencia y guiadas por genómica.

Estimaciones actualizadas de elegibilidad y respuesta: inhibidores de puntos de control inmunitario

(Updated estimates of eligibility and response: Immune checkpoint inhibitors)

Vinay Prasad, Alyson Haslam, y Timothee Olivier

JCO 2024; 42, e14613-e14613 (2024). doi:10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.e14613

https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.e14613 (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2024; 27 (3)

Tags: ICI, cáncer avanzado, cáncer metastásico, PDL1

Resumen

Antecedentes: Durante la última década, los inhibidores de puntos de control inmunitario (ICI) han cambiado notablemente el panorama del tratamiento sistémico de los cánceres avanzados y metastásicos. En el pasado estimamos la elegibilidad y las respuestas a los ICI, pero desde entonces, se han aprobado para múltiples indicaciones adicionales. Por lo que hemos actualizado estas estimaciones para incluir todas las aprobaciones, hasta diciembre de 2023.

Métodos: Para la elegibilidad, se utilizaron los datos de mortalidad de la revista *Cancer Society Cancer Facts and Figures* de la *American Cancer Society*. Se utilizaron las muertes como sustituto de la elegibilidad porque estas terapias a menudo se administran en líneas de tratamiento posteriores. Se utilizaron datos de la bibliografía revisada por pares para refinar aún más las estimaciones de tipos de tumores específicos (por ejemplo, el porcentaje de cánceres de pulmón de células no pequeñas y cánceres de pulmón de células pequeñas). Para cada tipo de tumor, multiplicamos las tasas de respuesta informadas en el prospecto de la FDA por el número de muertes por el tipo de tumor correspondiente. Cuando se aprobaron varios fármacos para la misma indicación, se utilizó la tasa de respuesta más alta.

Resultados: Entre 2015 y 2023 se aprobaron once fármacos ICI para 88 indicaciones diferentes que involucraban casos avanzados/metastásicos. Estas aprobaciones se hicieron para 20 tipos de tumores. La elegibilidad estimada para los ICI aumentó del 1,54% en 2011 al 55,47% en 2023. En 2023, los tipos de tumores que contaban con un mayor número de tratamientos elegibles fueron el cáncer de pulmón de células no pequeñas con PDL1 del 50% (13,28%) o menos y PDL1 >50% (4,42%), los tumores sólidos TMB-h (6,81%) y los hepatocelulares (4,82%). La respuesta estimada a los ICI aumentó del 0,14% en 2011 al 19,60% en 2023. Los tipos de tumores que en 2023 más contribuyeron a las estimaciones de respuesta fueron el cáncer de pulmón de células no pequeñas, con un estado de PDL1 del 50% (4,78%) o menos y de PDL1 >50% (1,99%), los tumores sólidos TMB-h (2,72%) y el carcinoma de células renales (1,95%).

Conclusiones: Encontramos que la elegibilidad estimada y la respuesta a los ICI ha aumentado desde su introducción en 2011. Nuestras estimaciones representan el límite superior, ya que muchas personas no son elegibles debido a contraindicaciones o por falta de cobertura de atención médica. Tanto la respuesta como la elegibilidad fueron impulsadas por ciertos tipos de tumores, incluido el cáncer de pulmón de células no pequeñas (PDL1 alto o PDL1 bajo). Los pacientes con estos tipos de tumores constituyeron alrededor de un tercio de la respuesta estimada y la elegibilidad. Los tumores sólidos TMB-h, el carcinoma hepatocelular y el carcinoma de células renales

fueron otros tumores con alta elegibilidad y respuesta, pero otros tipos de tumores tuvieron baja elegibilidad y respuesta. Si bien muchos pacientes se han beneficiado de

los ICI, la mitad de los pacientes con cánceres avanzados o metastásicos no son elegibles o es probable que no respondan.

¿Inhibidores de CDK4/6 como terapia adyuvante en el cáncer de mama temprano? Beneficios inciertos, daños garantizados (CDK4/6 inhibitors as adjuvant therapy in early breast cancer? Uncertain benefits, guaranteed harms)

Haslam A, Ranganathan S, Prasad V, Olivier T

European Journal of Cancer 2024; 207:114192 DOI:<https://doi.org/10.1016/j.ejca.2024.114192>

[https://www.ejancer.com/article/S0959-8049\(24\)00848-7/fulltext](https://www.ejancer.com/article/S0959-8049(24)00848-7/fulltext) (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2024; 27 (3)

Tags: inhibidores de CDK4/6, MonarchE, abemaciclib, NATALEE, ribociclib

ribociclib), informan una supervivencia libre de enfermedad invasiva positiva. Aquí, reevaluamos estos ensayos pioneros.

Puntos importantes

- Los inhibidores de CDK4/6 se utilizan en el cáncer de mama metastásico con receptores endocrinos positivos.
- Dos ensayos adyuvantes de fase 3 mostraron un aumento de la supervivencia libre de enfermedad invasiva.
- El beneficio reportado se ve limitado por el número significativo de personas necesarias para tratar (16 y 30).
- El beneficio es frágil, propenso a la censura informativa en ensayos abiertos.
- Se necesitan ensayos que utilicen un placebo antes de lanzarlos como terapias adyuvantes.

En primer lugar, se produjo un exceso de abandono o pérdida de pacientes en los grupos control de ambos estudios. Dado que ambos ensayos son abiertos, existe la preocupación de que los pacientes que abandonan el estudio no lo hagan al azar, sino en función de factores socioeconómicos y opciones alternativas. ¿Es posible que los resultados simplemente parezcan favorables debido a la pérdida de seguimiento?

En base a la reconstrucción de las curvas de Kaplan-Meier, concluimos que los resultados de estos estudios siguen siendo frágiles, porque son propensos a la censura informativa. En segundo lugar, los eventos adversos fueron notablemente más altos en ambos ensayos, y algunos de ellos, como las muertes relacionadas con la covid-19 en NATALEE, plantean serias preocupaciones. En tercer lugar, los costos potenciales asociados con la inhibición de CDK4/6 administrada como terapia adyuvante no tienen precedentes. La estrategia NATALEE, en particular, podría afectar hasta el 35 % de las pacientes con cáncer de mama recién diagnosticado, que es el cáncer con mayor incidencia en todo el mundo.

Resumen

Los inhibidores de CDK4/6 son productos orales que inhiben moléculas clave de la regulación del ciclo celular. En pacientes con cáncer de mama con receptor endocrino positivo (ER+) y receptor 2 negativo para el factor de crecimiento epidérmico humano (HER2-), cuyo cáncer ha metastatizado, la combinación de inhibidores de CDK4/6 con terapia endocrina es un tratamiento eficaz.

Sin datos confirmatorios basados en un ensayo controlado con placebo, o una mejor identificación de las pacientes que se beneficiarían de la adición de inhibidores de CDK4/6 en el entorno adyuvante, argumentamos en contra de su uso rutinario como terapia adyuvante en el cáncer de mama temprano ER+/HER2-.

Ahora, dos estudios que los han utilizado como adyuvantes, MonarchE (2 años de abemaciclib) y NATALEE (3 años de

Enfermedades crónicas

La insulina semanal experimental de Novo Nordisk conlleva un mayor riesgo de hipoglucemia, advierte la FDA

(*Novo Nordisk's experimental weekly insulin comes with a higher risk of low blood sugar, warns FDA*)

Bruce Gil

Quartz, 22 de mayo de 2024

<https://qz.com/novo-nordisk-fda-awiqli-1851493611>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2024; 27 (3)

Tags: insulina semanal, hipoglucemia, diabetes, Tresiba, degludec

Personal de la FDA dijo el miércoles que la insulina semanal experimental de Novo Nordisk, Awiqli (icodec), conllevaba un mayor riesgo de hipoglucemia (bajo nivel de azúcar en la sangre) para los pacientes con diabetes tipo 1, en comparación con la insulina diaria tradicional (degludec o Tresiba).

Reuters informa que la farmacéutica danesa, conocida por sus medicamentos para tratar la diabetes y la pérdida de peso como Ozempic, ha propuesto una etiqueta para la insulina semanal que recomienda el uso de dispositivos de monitoreo continuo de la glucosa, como estrategia para mitigar el riesgo. Sin embargo, el personal de la FDA dijo que no hay datos que respalden su efectividad para reducir el riesgo de hipoglucemia.

La hipoglucemia prolongada podría provocar visión borrosa, dificultad para concentrarse, somnolencia y, en casos graves, convulsiones, según la Asociación Americana de la Diabetes.

Los comentarios se producen antes de la reunión del Comité Asesor de Medicamentos Endocrinológicos y Metabólicos de la FDA para revisar la insulina de acción prolongada.

En marzo, un comité de la Agencia Europea de Medicamentos recomendó la aprobación de Awiqli para el tratamiento de la diabetes.

El comité de la EMA dijo en un comunicado que la insulina semanal "se usará principalmente en pacientes con diabetes tipo 2, y solo debe usarse en pacientes con diabetes tipo 1 que se espera que obtengan un beneficio claro de la administración semanal".

El comité agregó que en los pacientes con diabetes tipo 1 que utilizan Awiqli "la incidencia de episodios hipoglucémicos es más frecuente que con la insulina basal diaria".

Novo Nordisk está compitiendo contra su rival Eli Lilly, el fabricante de medicamentos para la diabetes y la pérdida de peso

como Zepbound, para introducir en el mercado una insulina de acción prolongada más conveniente.

La semana pasada, Eli Lilly anunció resultados positivos de sus ensayos clínicos de fase 3 para su insulina efsitora semanal. Los resultados de los ensayos mostraron que la insulina de acción prolongada fue tan efectiva como las dosis diarias tradicionales.

Nota de Salud y Fármacos: Según Reuters [1], Novo ha probado su insulina semanal icodec en seis ensayos en etapa tardía que involucran a más de 4,000 adultos con diabetes, de los cuales solo uno la probó en pacientes con diabetes tipo 1. En el ensayo, los pacientes con diabetes tipo 1 que tomaban insulina icodec mostraron entre un 50% y un 80% más de hipoglucemia clínicamente significativa o grave en comparación con la insulina degludec una vez al día, que Novo vende bajo la marca Tresiba.

Referencia

1. Mariam E Sunny, Sriparna Roy. Novo Nordisk's logo is seen in Denmark. Reuters, 22 de mayo de 2024
<https://www.reuters.com/business/healthcare-pharmaceuticals/us-fda-staff-flags-risk-low-blood-sugar-novo-nordisks-weekly-insulin-2024-05-22/>

Pentosano polisulfato: maculopatía pigmentaria progresiva y disminución de la agudeza visual

(*Pentosan polysulfate: progressive pigmentary maculopathy and reduction in visual acuity*)

Prescrire International 2024; 33 (260): 163

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2024; 27 (3)

Tags: Elmiron, heparinoide

El *pentosano polisulfato* (Elmiron) es un heparinoide que está autorizado para tratar la cistitis intersticial (síndrome de dolor vesical), a pesar de que no se ha demostrado su eficacia. Conlleva un riesgo de retinopatía, con anomalías características en el pigmento del epitelio de la mácula [1]. La retinopatía se manifiesta como dificultad para leer, especialmente con luz tenue.

Un equipo de EE UU investigó la evolución espontánea de esta maculopatía tras la interrupción del *pentosano polisulfato* realizando un estudio exhaustivo de la función visual y la estructura retinal en 12 pacientes que habían sido expuestos previamente [2]. En estos pacientes, de entre 47 a 64 años (mediana: 58 años), fueron afectados 17 de 23 ojos. Se habían expuesto al medicamento durante 9 a 18 años (mediana: 14 años). Los autores del estudio compararon los datos registrados algunos meses después de interrumpir el tratamiento con *pentosano polisulfato* (mediana del intervalo: 6 meses) con los que se obtuvieron 2 años después.

Después de suspender el tratamiento, la agudeza visual de la mayoría de los pacientes había disminuido, incluso con la mejor corrección óptica posible. Dos pacientes sufrieron una pérdida significativa de la agudeza visual en ambos ojos debido a una atrofia de la periferia de la retina. Cuando se suspendió el *pentosano polisulfato*, cinco pacientes ya padecían una atrofia de

la periferia de la retina, que posteriormente se extendió más en los cinco casos. En otro paciente, la atrofia se desarrolló durante el período de seguimiento [2].

Después de interrumpir el *pentosano polisulfato*, se observó un empeoramiento en varias medidas de la función visual durante el período de seguimiento de dos años.

En la práctica, este estudio muestra que la maculopatía asociada al *pentosano polisulfato* por lo general avanza después de interrumpir el medicamento, y en algunos pacientes provoca una pérdida significativa de la agudeza visual.

Dado su balance riesgo-beneficio desfavorable, se debería evitar el uso de este medicamento. Ha estado en la lista de "medicamentos a evitar" de *Prescrire* desde 2020 [3]. Hay que hacer un monitoreo oftalmológico regular de los pacientes expuestos a este medicamento, incluso después de suspenderlo.

Referencias

1. Prescrire Rédaction "Pentosane polysulfate: maculopathies pigmentaires" *Rev Prescrire* 2019; 39 (433): 831-832.
2. Jung E et al. "Two-year outcomes after variable duration of drug cessation in patients with maculopathy associated with pentosan polysulfate use" *JAMA Ophthalmol* 2023 (online): 7 pages.
3. Prescrire Editorial Staff "Towards better patient care: drugs to avoid in 2024" *Prescrire Int* 2024; 33 (256): 50-53 (full version: 11 pages), free to download at english.prescrire.org.

Adulto Mayor

Fármacos que pueden ser peligrosos para las personas mayores (*Drugs That Can Be Dangerous for Older Adults*) *Worst Pills, Best Pills*. Julio de 2024

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2024; 27 (3)*

Tags: clorfeniramina, ciproheptadina, hidroxicina, meclizina, clorpromazina, clozapina, atropina, dicicloverina, oxibutinina, tolterodina, orfenadrina, desipramina, doxepina, imipramina, nortriptilina

Los adultos de 65 años o más corren un alto riesgo de sufrir interacciones farmacológicas y efectos adversos [1]. Esto se debe a varias razones; por ejemplo, los adultos mayores son más propensos a padecer varios problemas de salud al mismo tiempo, en comparación con los adultos jóvenes, por lo que a menudo necesitan tomar varios medicamentos de venta con receta [2]. Los adultos mayores también toman con frecuencia medicamentos de venta libre, así como suplementos alimenticios y a base de plantas [3]. Muchos medicamentos y suplementos producen efectos adversos, y tomar varios medicamentos al mismo tiempo aumenta el riesgo de interacciones entre ellos.

A medida que las personas envejecen, su organismo experimenta cambios que contribuyen a que surjan los riesgos derivados de los medicamentos [4], entre los que se incluyen cambios en el aparato digestivo, la circulación y el peso corporal, así como reducciones en la masa de órganos y músculos, y una menor eficiencia de los riñones y el hígado [5]. Estos cambios relacionados con la edad pueden alterar la rapidez con la que los fármacos se absorben y pasan al torrente sanguíneo, así como el

modo en que se descomponen y eliminan del organismo. A medida que el metabolismo de algunos fármacos se enlentece, aumenta la concentración de estos en la sangre, por lo que algunos pacientes pueden necesitar dosis más bajas. Incluso puede ser necesario ajustar la dosis de algunos medicamentos que antes no causaban problemas, o bien sustituirlos por otros [6].

Clases de medicamentos que los adultos mayores deberían evitar

A pesar de que los adultos mayores corren un mayor riesgo de sufrir interacciones farmacológicas y efectos adversos, no están representados adecuadamente en muchos ensayos clínicos. Por ello, la información sobre la seguridad y la eficacia de los medicamentos en los adultos de más edad puede ser inadecuada o no estar disponible [7]. Sin embargo, algunos estudios evalúan específicamente qué fármacos pueden ser especialmente riesgosos e inadecuados para las personas mayores [8, 9]. En 2023, la Sociedad Estadounidense de Geriátrica (*American Geriatrics Society*) actualizó una lista (denominada Criterios de Beers) de medicamentos que los adultos mayores deberían evitar, en la medida de lo posible [10]. En este artículo se destacan cinco clases de fármacos que se asocian con mayores riesgos para los adultos mayores.

Ejemplos de medicamentos anticolinérgicos orales

Clase de medicamento	Nombre genérico	Marca(s)†
Antihistamínicos	clorfeniramina*	solo genérico
	ciproheptadina	solo genérico
	hidroxicina	Vistaril y genéricos
	meclizina	Antivert y genéricos
Antipsicóticos	clorpromazina**	solo genérico
	clozapina**	Clozaril, Versacloz y genéricos
Antiespasmódicos	atropina***	solo genérico
	dicicloverina***	solo genérico
Medicamentos para la vejiga hiperactiva	oxibutinina**	solo genérico
	tolterodina**	Detrol y genéricos
Relajantes musculares	orfenadrina***	solo genérico
Antidepresivos tricíclicos	desipramina**	Norpramin y genéricos
	doxepina***	Silenor y genéricos
	imipramina***	solo genérico
	nortriptilina**	Pamelor y genéricos

† Los productos combinados de marca que contienen otros ingredientes activos no están incluidos

* Designado como No Usar para la rinitis alérgica o urticaria por el Grupo de Investigación en Salud de Public Citizen

** Designado como Uso Limitado por el Grupo de Investigación en Salud de Public Citizen

*** Designado como No Usar por el Grupo de Investigación en Salud de Public Citizen

Benzodicepinas y fármacos Z. Las benzodicepinas, como el alprazolam (Xanax y genéricos), el clordiazepóxido (Librium y genéricos) y el diazepam (Diazepam Intensol, Valium y genéricos), son hipnóticos sedantes que se utilizan para inducir o mantener el sueño y para tratar la ansiedad aguda [11]. Otra clase de hipnóticos, a menudo denominados fármacos Z, son la eszopiclona (Lunesta y genéricos), el zaleplón (Sonata y genéricos) y el zolpidem (Ambien, Edluar y genéricos). Los fármacos Z están aprobados para el alivio a corto plazo del insomnio y tienen efectos similares a los de las benzodicepinas, aunque de acción más corta. Debido a los graves riesgos asociados a estos medicamentos, incluyendo el abuso y la adicción, el Grupo de Investigación en Salud de *Public Citizen* clasifica a todas las benzodicepinas (excepto el alprazolam, que se puede utilizar para tratar el trastorno de pánico) y a los fármacos Z como "No usar", independientemente de la edad. Aunque las benzodicepinas y los fármacos Z se recetan con mucha frecuencia a los adultos mayores, se asocian a efectos adversos graves, que incluyen un mayor riesgo de caídas y fracturas, deterioro cognitivo y delirio [12, 13].

Medicamentos anticolinérgicos. Los medicamentos anticolinérgicos interfieren con el neurotransmisor acetilcolina, que transmite señales entre las neuronas [14]. Estos fármacos se recetan para el asma, la enfermedad de Parkinson, ciertos trastornos psiquiátricos, enfermedades cardiovasculares, alergias y otras enfermedades. Sin embargo, bloquear o impedir los efectos de la acetilcolina también puede causar problemas graves, como deterioro de la memoria, confusión, alucinaciones, visión borrosa, sequedad de boca, náuseas, estreñimiento y taquicardia (aceleración del ritmo cardíaco) [15]. En los adultos mayores, algunos medicamentos anticolinérgicos, incluyendo a los antihistamínicos de primera generación (como la difenhidramina [Benadryl y genéricos]), los antidepressivos tricíclicos (incluyendo la amitriptilina [solo genéricos]) y los medicamentos para tratar la vejiga hiperactiva (como la fesoterodina [Toviaz y genéricos]), también se asocian a un mayor riesgo de delirio, deterioro cognitivo, demencia y caídas [16]. Si una persona toma varios medicamentos anticolinérgicos de forma concomitante, estos efectos peligrosos pueden aumentar. En el cuadro se muestran ejemplos de medicamentos anticolinérgicos orales.

Medicamentos cardiovasculares y antitrombóticos. En los adultos mayores, determinados fármacos que se prescriben para reducir el riesgo de infarto de miocardio (ataque cardíaco) y derrame cerebral, y para prevenir ataques cardíacos posteriores, también pueden aumentar el riesgo de sangrados graves, por ejemplo, en el cerebro o el tracto gastrointestinal [17]. Cabe destacar que los anticoagulantes (diluyentes de la sangre) rivaroxabán (Xarelto) y warfarina (Jantoven y genéricos) y la aspirina (Bayer y genéricos) —que en ocasiones se prescriben a personas que ya han sufrido un ataque cardíaco o un derrame cerebral, para evitar que ocurra otro— se han asociado a un mayor riesgo de sangrado [18]. Algunos suplementos a base de plantas pueden aumentar aún más este riesgo. Por ejemplo, las personas que toman ginkgo biloba y warfarina al mismo tiempo corren un mayor riesgo de sufrir sangrados [19].

Sulfonilureas. Las sulfonilureas estimulan el páncreas para que produzca más insulina. Esta clase de fármacos se prescribe a personas que padecen diabetes tipo 2 para reducir sus niveles de

glucosa en la sangre [20, 21]. En los adultos mayores, varias sulfonilureas de segunda o tercera generación, incluyendo gliburida (Diabeta, Glynase y genéricos), glipizida (Glucotrol XL y genéricos) o glimepirida (Amaryl y genéricos), se asocian a un mayor riesgo de hipoglucemia (niveles bajos de glucosa en la sangre), eventos cardiovasculares como derrames cerebrales y mortalidad por todas las causas.

Antipsicóticos en adultos mayores con demencia. Los antipsicóticos, como el aripiprazol (Abilify y genéricos), brexpiprazol (Rexulti y genéricos), haloperidol (solo genéricos), olanzapina (Zyprexa y genéricos), quetiapina (Seroquel y genéricos) y risperidona (Risperdal y genéricos), se recetan con frecuencia para tratar problemas de conducta en adultos mayores con demencia [22, 23]. Dado que los limitados beneficios que estos medicamentos aportan a los adultos mayores con demencia no compensan sus graves riesgos, el Grupo de Investigación en Salud de *Public Citizen* recomienda que no se utilicen antipsicóticos en adultos mayores con demencia. Los riesgos graves incluyen mayores tasas de deterioro cognitivo y derrame cerebral, así como un mayor riesgo de muerte. El número de junio de 2024 de *Worst Pills, Best Pills News* destacó un amplio estudio observacional del Reino Unido que se suma a la evidencia sobre los riesgos del uso de antipsicóticos en personas diagnosticadas con demencia [24, 25]. En comparación con las personas a las que no se les recetaron antipsicóticos, aquellas a las que se les recetó un antipsicótico tuvieron un mayor riesgo de presentar numerosos resultados adversos, como derrame cerebral, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca, trombosis venosa, fracturas, lesión renal aguda y neumonía.

Qué hacer

Informe a su médico de todos los medicamentos y suplementos que esté tomando, incluyendo todos los medicamentos de venta con receta y de venta libre, suplementos alimenticios y a base de plantas, colirios y pomadas y cremas tópicas. Comente periódicamente con su médico si sigue necesitando tomar todos sus medicamentos y si debe reducir las dosis, sobre todo si tiene 65 años o más.

Pida a su médico que revise todos sus medicamentos para ver si existe riesgo de que interactúen entre ellos. No deje de tomar ningún medicamento sin consultarlo antes con su médico.

Referencias

1. Bleszyńska E, Wierucki Ł, Zdrojewski T, Renke M. Pharmacological interactions in the elderly. *Medicina (Kaunas)*. 2020;56(7):320.
2. Davies EA, O'mahony MS. Adverse drug reactions in special populations—the elderly. *Br J Clin Pharmacol*. 2015 Oct;80(4):796-807.
3. Rochon, PA. Drug prescribing for older adults. *UpToDate*. Updated September 12, 2023.
4. Food and Drug Administration. As you age: you and your medicines. February 19, 2019. <https://www.fda.gov/drugs/information-consumers-and-patients-drugs/you-age-you-and-your-medicines>. Accessed May 7, 2024.
5. Bleszyńska E, Wierucki Ł, Zdrojewski T, Renke M. Pharmacological interactions in the elderly. *Medicina (Kaunas)*. 2020;56(7):320.
6. Food and Drug Administration. 5 medication safety tips for older adults. February 15, 2024. <https://www.fda.gov/consumers/consumer-updates/5-medication-safety-tips-older-adults>. Accessed May 7, 2024.
7. Lau SJ, Huang Y, Hsieh J, et al. Participation of older adults in clinical trials for new drug applications and biologics license

- applications from 2010 through 2019. *JAMA Netw Open*. 2022;5(10):e2236149.
8. Davies EA, O'mahony MS. Adverse drug reactions in special populations—the elderly. *Br J Clin Pharmacol*. 2015 Oct;80(4):796-807.
 9. Bleszyńska E, Wierucki Ł, Zdrojewski T, Renke M. Pharmacological interactions in the elderly. *Medicina (Kaunas)*. 2020;56(7):320.
 10. 2023 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2023 updated AGS Beers Criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2023;71(7):2052-2081.
 11. FDA belatedly requires abuse-related black-box warnings for benzodiazepines. *Worst Pills, Best Pills News*. May 2021. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/1399>. Accessed May 7, 2024.
 12. Davies EA, O'mahony MS. Adverse drug reactions in special populations—the elderly. *Br J Clin Pharmacol*. 2015 Oct;80(4):796-807.
 13. 2023 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2023 updated AGS Beers Criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2023;71(7):2052-2081.
 14. Ghossein N, Kang M, Lakhkar AD. Anticholinergic Medications. [Updated 2023 May 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan.
 15. Rochon, PA. Drug prescribing for older adults. *UpToDate*. Updated September 12, 2023.
 16. 2023 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2023 updated AGS Beers Criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2023;71(7):2052-2081.
 17. 2023 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2023 updated AGS Beers Criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2023;71(7):2052-2081.
 18. New analysis: Daily low-dose aspirin not beneficial for preventing a first stroke in healthy older adults. *Worst Pills, Best Pills News*. February 2024. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/1582>. Accessed May 8, 2024.
 19. Davies EA, O'mahony MS. Adverse drug reactions in special populations—the elderly. *Br J Clin Pharmacol*. 2015 Oct;80(4):796-807.
 20. 2023 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2023 updated AGS Beers Criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2023;71(7):2052-2081.
 21. Drug profile. *Worst Pills, Best Pills News*. Last reviewed December 31, 2023. <https://www.worstpills.org/monographs/view/43>. Accessed May 8, 2024.
 22. 2023 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2023 updated AGS Beers Criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2023;71(7):2052-2081.
 23. Brexpiprazole: Do Not Use for agitation due to Alzheimer's dementia. *Worst Pills, Best Pills News*. October 2023. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/1559>. Accessed May 2, 2024.
 24. Mok PLH, Carr MJ, Guthrie B, et al. Multiple adverse outcomes associated with antipsychotic use in people with dementia: population based matched cohort study. *BMJ*. 2024;385:e076268.
 25. New study: more evidence of the risks of antipsychotic use in people with dementia. *Worst Pills, Best Pills News*. June 2024. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/1605>. Accessed June 3, 2024.

La prevalencia de la polifarmacia en los europeos mayores: un estudio de base de datos multinacional sobre la prescripción de médicos generales.

(The prevalence of polypharmacy in older Europeans: A multi-national database study of general practitioner prescribing)

Bennie M, Santa-Ana-Tellez Y, Galistiani GF et al.

British J Clin Pharmacol. 2024, 29 de mayo doi: 10.1111/bcp.16113.

<https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bcp.16113> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2024; 27 (3)

Tags: polifarmacia, polimedición, deprescribir, medicamentos y adultos mayores

Abstracto

Objetivos: Los objetivos de este estudio fueron medir la prevalencia de polifarmacia y describir la prescripción de una selección de medicamentos conocidos por su uso excesivo en personas mayores con polifarmacia en atención primaria.

Métodos: Se trata de un estudio de cohorte retrospectivo multinacional en seis países: Bélgica, Francia, Alemania, Italia, España y Reino Unido. Se utilizó información longitudinal anonimizada a nivel de paciente de bases de datos de medicina general alojadas por IQVIA. Se incluyeron pacientes ≥ 65 años. La polifarmacia se definió como contar con 5 a 9 y ≥ 10 clases de medicamentos distintos (ATC Nivel 3) recetados durante un período de 6 meses. Los medicamentos seleccionados fueron: opioides, antipsicóticos, inhibidores de la bomba de protones (IBP), benzodiazepinas (ATC Nivel 5). Para interpretar los hallazgos se incluyó a expertos nacionales en el contexto sanitario.

Resultados

La distribución por edad y sexo fue similar en los seis países (edad media de 75 a 76 años; 54-56% mujeres). La prevalencia de polifarmacia de 5 a 9 fármacos fue del 22,8% (Reino Unido) al 58,3% (Alemania); ≥ 10 medicamentos, del 11,3% (Reino Unido) al 28,5% (Alemania). En la población con polifarmacia a la que se recetaron ≥ 5 fármacos, la prescripción de opioides osciló entre el 11,5% (Francia) y el 27,5% (España). La prescripción de inhibidores de la bomba de protones (IBP) fue más alta, casi la mitad de los pacientes recibieron un IBP, 42,3% (Alemania) frente a 65,5% (España). La prescripción de benzodiazepinas mostró una marcada variación entre países, del 2,7% (Reino Unido) al 34,9% (España). La información del contexto sanitario explicó el posible subregistro de determinados medicamentos.

Conclusiones

Hemos encontrado una alta prevalencia de polifarmacia, más de la mitad de la población mayor recibe ≥ 5 fármacos en cuatro de los seis países. Si bien la polifarmacia puede ser apropiada en muchos pacientes, el uso preocupantemente alto de IBP y

benzodiazepinas apoya los esfuerzos actuales para mejorar la gestión de la polifarmacia en toda Europa.

Lo que ya se sabe sobre este tema

- En una población europea envejecida, la multimorbilidad y la polifarmacia asociada, incluyendo la medicación potencialmente inapropiada (MPI), son un reto cada vez mayor para los sistemas de salud.
- Faltan estudios transnacionales, que utilicen una metodología estandarizada y poblaciones de estudio comparables, para determinar la prevalencia del uso de la polifarmacia y la MPI en la atención primaria en toda Europa.

Lo que aporta este estudio

- A más de la mitad de las personas mayores se les recetaron ≥ 5 medicamentos en cuatro de los seis países.
- El alto uso de IBP y benzodiazepinas es preocupante dados los efectos adversos conocidos y hay que centrarse en esos medicamentos para el manejo de la polifarmacia.
- Los estudios transnacionales que utilizan datos de rutina son una herramienta eficaz para la vigilancia y la evaluación.

Nota de Salud y Fármacos. Una nota en Medscape [1] añade que en este análisis se incluyeron pacientes de ≥ 65 años que

habían sido seguidos por sus médicos durante ≥ 12 meses y que habían tenido al menos dos consultas durante 2018. El periodo de estudio se extendió a lo largo de 2018.

La prevalencia de la polifarmacia se determinó mediante la prescripción de al menos cinco medicamentos durante un período de 6 meses, excluyendo tratamientos para afecciones agudas, tratamientos tópicos, dispositivos médicos y recetas de especialistas.

La diabetes y las enfermedades respiratorias crónicas fueron las comorbilidades más frecuentes entre los pacientes con polifarmacia. Los grupos de tratamiento prescritos con mayor frecuencia fueron los fármacos gastrointestinales y cardiovasculares (p. ej., antiulcerosos, antitrombóticos, betabloqueantes y reductores de lípidos).

Los autores señalaron que Bélgica y el Reino Unido tienen "una prevalencia sorprendentemente baja de polifarmacia... en comparación con los otros países".

Referencia

1. Caroline Guignot. Still Too Many Inappropriate Prescriptions Among the Elderly. *Medscape*, June 25, 2024
<https://www.medscape.com/viewarticle/still-too-many-inappropriate-prescriptions-among-elderly-2024a1000bqg>

Actualizaciones sobre los nuevos medicamentos para la enfermedad de Alzheimer

(*Updates on New Alzheimer's Disease Drugs*)
Worst Pills, Best Pills. Mayo de 2024.

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2024; 27 (3)

Tags: aducanumab, Aduhelm, lecanemab, Lequembí, antiamiloide, demencia senil

Biogen ha anunciado que renunciará a la propiedad del controvertido fármaco para la enfermedad de Alzheimer, aducanumab (Aduhelm), y lo retirará del mercado estadounidense [1]. Teniendo en cuenta que la FDA nunca debió haber aprobado el aducanumab, el anuncio fue una noticia bien recibida. En 2021, el Grupo de Investigación en Salud de *Public Citizen* calificó a la decisión de la FDA de conceder la aprobación acelerada al aducanumab como "una de las decisiones más irresponsables y atroces en la historia de la agencia [2]". Afortunadamente, se prescribió a muy pocos pacientes, lo que aceleró su desaparición.

Ahora la atención se centrará en el lecanemab (Lequembí). En julio de 2023, la FDA concedió al lecanemab la aprobación regular (el aducanumab nunca recibió esta clase de aprobación), a pesar de la evidencia de que los beneficios clínicos del fármaco no compensaban sus graves riesgos para la salud. Administrado en infusión intravenosa, el lecanemab, que cuesta unos US\$26.500 al año [3], es un anticuerpo monoclonal dirigido contra la placa beta amiloide en el cerebro de pacientes con enfermedad de Alzheimer. El fármaco se aprobó para pacientes con deterioro cognitivo leve y en las fases de demencia leve de la enfermedad (los grupos de pacientes que se estudiaron en los ensayos clínicos). La información para la prescripción incluye una advertencia de caja negra sobre los riesgos de inflamación y

hemorragia cerebral. El Grupo de Investigación en Salud de *Public Citizen* ha clasificado al lecanemab como medicamento "No usar" puesto que no cura ni revierte la enfermedad de Alzheimer [4]. (Nota de Salud y Fármacos: la EMA se ha negado a aprobar este medicamento)

A los siete meses de haber recibido la aprobación de la FDA, solo unos 2.000 pacientes tomaban lecanemab, aunque aproximadamente el doble de ese número de pacientes se ha inscrito en registros, un paso necesario para que los beneficiarios de *Medicare* puedan ser elegibles para recibir el fármaco [5]. Es demasiado pronto para saber cuántos pacientes utilizarán lecanemab.

Mientras tanto, se han producido varios acontecimientos preocupantes. En primer lugar, la FDA sigue utilizando la reducción del amiloide, un criterio de valoración indirecto, para aprobar los fármacos antiamiloides para la enfermedad de Alzheimer, en lugar de exigir "datos clínicos sólidos" que establezcan el beneficio, como se debería hacer [6].

En segundo lugar, se está estudiando la eficacia y seguridad de lecanemab en personas que no tienen problemas de memoria, pero sí niveles anormales de proteínas amiloides [7]. Aunque es fácil entender que haya motivación para prevenir los incapacitantes problemas de memoria derivados de la enfermedad de Alzheimer, antes de que se desarrollen, lo más probable es que esta estrategia resulte en el sobrediagnóstico de

Alzheimer, ansiedad o depresión, y someta a las personas a tratamientos potencialmente peligrosos para una enfermedad que quizás nunca desarrollen. Un artículo reciente de *Los Angeles Times* detallaba el inquietante plan en el que no solo se pretendía diagnosticar la enfermedad de Alzheimer en personas sin problemas de memoria, sino también redefinir lo que significaba padecerla. Como explicaba un geriatra, "ya no es necesario tener deterioro cognitivo para padecer esta enfermedad, basta con que el análisis de sangre dé positivo". Si algo hemos aprendido de la debacle del aducanumab es que las decisiones, relativas al diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, deben basarse en una evidencia sólida de que las personas obtendrán beneficios y no se verán perjudicadas, y no en ilusiones o en la búsqueda de ganancias para la industria farmacéutica.

Referencias

1. Biogen to realign resources for Alzheimer's disease franchise. News release. January 31, 2024 <https://investors.biogen.com/news-releases/news-release-details/biogen-realign-resources-alzheimers-disease-franchise>. Accessed March 14, 2024.
2. Public Citizen's Health Research Group. Letter to the HHS Secretary about Biogen's aducanumab (Aduhelm). June 16, 2021 <https://www.citizen.org/wp-content/uploads/2590.pdf> Accessed March 15, 2024.

3. Saltzman J. Biogen Alzheimer's drug off to slow start. Statnews. February 13, 2024. <https://www.statnews.com/2024/02/13/alzheimers-biogen-leqembi-drug-launch/>. Accessed March 15, 2024.
4. Lecanemab for Alzheimer's disease: do not use. Worst Pills, Best Pills newsletter. October 2023. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/1556> Accessed March 15, 2024
5. Saltzman J. Biogen Alzheimer's drug off to slow start. Statnews. February 13, 2024. <https://www.statnews.com/2024/02/13/alzheimers-biogen-leqembi-drug-launch/>. Accessed March 15, 2024.
6. Karlawish J. Aduhelm was a mess — and it could happen again. Statnews February 6, 2024. <https://www.statnews.com/2024/02/06/biogen-aduhelm-fda-eisai-lecanemab-lilly-donanemab-alzheimers-drugs/>. Accessed March 15, 2024.
7. AHEAD 3-45 Study. <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04468659?term=ahead%203-45&rank=2> Accessed March 15, 2024.
8. Peterson, M. Inside the plan to diagnose Alzheimer's in people with no memory problems — and who stands to benefit. Los Angeles Times. February 14, 2024. <https://www.latimes.com/science/story/2024-02-14/inside-controversial-plan-to-diagnose-alzheimers-in-people-without-symptoms> Accessed March 15, 2024.

Un nuevo estudio descubre más evidencias de riesgos derivados del uso de antipsicóticos en personas con demencia

(News Brief: New Study: More Evidence of the Risks of Antipsychotic Use in People with Dementia)
Worst Pills, Best Pills. Mayo de 2024.

Un amplio estudio observacional realizado en el Reino Unido aporta más evidencia de que el uso de antipsicóticos en personas con demencia se asocia con riesgos notablemente mayores de reacciones adversas graves, a veces mortales [1]. Los medicamentos estudiados incluyeron antipsicóticos de primera generación (típicos) y más recientes (atípicos), incluyendo haloperidol (Haldol), risperidona (Risperdal) y quetiapina (Seroquel).

El estudio de 2024, publicado en la revista médica *British Medical Journal* (BMJ), analizó las historias clínicas electrónicas del Reino Unido, desde 1998 hasta 2018, correspondientes a personas con un primer diagnóstico de demencia que tenían al menos 50 años (edad media de 82 años) y no habían utilizado antipsicóticos durante el año previo. El Reino Unido mantiene historias clínicas de gran calidad para la mayoría de su población.

El estudio identificó a 173.910 adultos con demencia: a 35.300 de ellos se les recetaron antipsicóticos y a 138.600 no se les trató con tales fármacos. Cada persona a la que se recetaron antipsicóticos fue emparejada, según la fecha del primer diagnóstico de demencia, con hasta 15 personas que no recibieron tratamiento con antipsicóticos. Las comparaciones de resultados entre estos dos grupos se ajustaron estadísticamente para tener en cuenta las diferencias que de otro modo se podrían explicar por características personales (por ejemplo, sexo, etnia o pobreza regional), estilo de vida (por ejemplo, consumo de tabaco o alcohol), comorbilidades (por ejemplo, diabetes, artritis o cáncer) y otras prescripciones (por ejemplo, anticoagulantes o antidepresivos).

Los resultados adversos que se estudiaron incluyeron derrame cerebral, trombosis venosa (coágulos sanguíneos), infarto de miocardio (ataque cardíaco), insuficiencia cardíaca, arritmia ventricular, fractura ósea, neumonía y lesión renal aguda. Las prescripciones de antipsicóticos se asociaron con un mayor riesgo de sufrir cualquiera de los efectos adversos principales, excepto arritmia ventricular. Por ejemplo, el riesgo de neumonía asociado a una prescripción vigente de antipsicóticos se calculó en 2,19 veces el riesgo sin tales fármacos, el riesgo de lesión renal aguda se elevó de forma similar en 1,72 veces, el riesgo de fractura en 1,43 veces y el de infarto de miocardio en 1,28 veces. Estos resultados adversos eran mayores si el período de seguimiento era inferior a 30 días tras el inicio de los antipsicóticos, aunque muchos de estos efectos adversos seguían siendo evidentes hasta dos años después, algunos incluso después de haber suspendido dichos fármacos. El perfil de resultados adversos fue similar para los antipsicóticos típicos y atípicos, aunque los fármacos típicos se asociaban a un riesgo ligeramente mayor de sufrir derrame cerebral, insuficiencia cardíaca, neumonía y lesión renal aguda.

Desde 2004, el Grupo de Investigación en Salud de *Public Citizen* ha recomendado que no se utilicen antipsicóticos en personas con demencia [2, 3]. El nuevo estudio refuerza estas inquietudes que existen desde hace tiempo.

Referencias

1. Mok PLH, Carr MJ, Guthrie B, et al. Multiple adverse outcomes associated with antipsychotic use in people with dementia: population based matched cohort study. *BMJ*. 2024 Apr 17;385:e076268.
2. *Worst Pills Best Pills News*. Antipsychotic drugs: dangerously overused. November 5,

2004. <https://www.worstpills.org/chapters/view/21>. Accessed April 24, 2024.

2023. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/1559>. Accessed April 24, 2024.

3. *Worst Pills Best Pills News*. Brexpiprazole: Do Not Use for agitation due to Alzheimer's dementia. October

Farmacia

EE UU. Personal de la Comisión Federal de Comercio (FTC o Federal Trade Commission) publica un informe provisional sobre los intermediarios de medicamentos de venta con receta

(*FTC Releases Interim Staff Report on Prescription Drug Middlemen*)

Federal Trade Commission, 9 de julio de 2024

<https://www.ftc.gov/news-events/news/press-releases/2024/07/ftc-releases-interim-staff-report-prescription-drug-middlemen>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2024; 27 (3)*

Tags: plan de cobertura farmacéutica, contratos injustos, integración vertical de proveedores de medicamentos, PBM, pharmacy benefits manager, administrador de beneficios de farmacia, precios de los medicamentos

El informe de la Comisión Federal de Comercio explica cómo los intermediarios de medicamentos de venta con receta se benefician a costa de los pacientes, inflando los precios de los medicamentos y presionando a las pequeñas farmacias.

La Comisión Federal de Comercio ha publicado hoy un informe provisional sobre la industria de los intermediarios de medicamentos de venta con receta, que subraya el impacto que tienen los gestores de beneficios farmacéuticos (PBM o *pharmacy benefit managers*) en la accesibilidad y asequibilidad de los medicamentos de venta con receta [1].

El informe provisional que ha escrito el personal de la agencia forma parte de una investigación en curso que inició la Comisión Federal del Comercio en 2022, detalla cómo la creciente integración y concentración vertical de empresas ha permitido que los seis principales gestores de prestaciones farmacéuticas administren casi el 95% de todas las recetas que se dispensan en EE UU.

Esta estructura de mercado verticalmente integrada y concentrada ha permitido que los gestores de prestaciones farmacéuticas obtengan ganancias a expensas de los pacientes y los farmacéuticos independientes, dice el informe.

"El informe provisional de la Comisión Federal del Comercio expone cómo los principales gestores de beneficios farmacéuticos pueden aumentar el precio de los medicamentos, además de cobrar en exceso a los pacientes por los medicamentos contra el cáncer", dijo la presidenta de la Comisión Federal del Comercio, Lina M. Khan. "El informe también explica cómo los gestores de beneficios farmacéuticos pueden exprimir a las farmacias independientes de las que dependen muchos estadounidenses, especialmente los que viven en comunidades rurales, para recibir un servicio que es esencial". La Comisión Federal del Comercio continuará utilizando todas las herramientas y todo su poder para investigar a los actores dominantes, en todos los mercados de la salud, y se asegurará de

que los estadounidenses puedan tener acceso a una atención médica asequible".







El informe revela que los gestores de prestaciones farmacéuticas ejercen un enorme poder sobre la capacidad que tienen los pacientes para acceder a sus medicamentos de venta con receta y costearlos, de modo que tales gestores pueden influir significativamente en qué medicamentos están disponibles y a qué precio. Esto puede tener consecuencias nefastas, ya que, según el informe, casi el 30% de los estadounidenses encuestados afirman haber racionado o incluso omitido dosis de sus medicamentos de venta con receta, debido a sus elevados precios.

El informe provisional también revela que los gestores de prestaciones farmacéuticas ejercen una influencia considerable sobre las farmacias independientes al imponer términos contractuales injustos, arbitrarios y perjudiciales que pueden afectar la capacidad de dichas farmacias para mantenerse en el negocio y proveer servicios a sus comunidades.

El informe provisional de la Comisión se deriva de las órdenes especiales que la Comisión Federal del Comercio emitió en 2022 [2], en virtud del artículo 6(b) de la Ley de la Comisión Federal del Comercio, a los seis principales gestores de prestaciones farmacéuticas: Caremark Rx, LLC; Express Scripts, Inc; OptumRx, Inc; Humana Pharmacy Solutions, Inc; Prime Therapeutics LLC; y MedImpact Healthcare Systems, Inc.

En 2023, la Comisión Federal del Comercio emitió órdenes adicionales a Zinc Health Services, LLC, Ascent Health Services, LLC, y Emisar Pharma Services LLC [3], que son entidades agregadoras de reembolsos, también conocidas como "organizaciones de compra grupal (*GPO o group purchasing organizations*)", que negocian los reembolsos de medicamentos en nombre de los gestores de prestaciones farmacéuticas.

Los gestores de prestaciones farmacéuticas forman parte de complejos conglomerados de salud integrados verticalmente, y a industria gestores está fuertemente concentrada. Como se muestra en la siguiente imagen, esta concentración e integración les confiere un poder considerable sobre la cadena de suministro farmacéutico. Los porcentajes reflejan la cantidad de recetas dispensadas en EE UU.

Propietario	CVS Health Corporation	The Cigna Group	UnitedHealth Group Inc.	Humana Inc.	MedImpact Holdings Inc.	19 BlueCross BlueShield plans
Distribuidor privado de medicamentos	Cordavis Limited	Qualient Pharmaceuticals	NUVAILA			
Proveedor de asistencia médica	MinuteClinic, Signify Health	Evernorth Care Group	Optum Health	CenterWell		
Gestor de prestaciones farmacéuticas	 34%	 23%	 22%	 7%	 5%	 3%
"PBM GPO"/ Agregador de reembolsos	Zinc Health Services	Ascent Health Services	Emisar Pharma Services	Ascent (vía contrato)	Prescient Holdings Group LLC	Ascent (propietario minoritario)
Farmacia minorista	CVS Pharmacy					
Farmacia de pedido por correo	CVS Caremark Mail Service Pharmacy	Express Scripts Pharmacy	Optum Rx Mail Service Pharmacy	CenterWell Pharmacy	Birdi, Inc.	Express Scripts Pharmacy (vía contrato)
Farmacia especializada	CVS Specialty Pharmacy	Accredo	Optum Specialty Pharmacy	CenterWell Specialty Pharmacy	Specialty by Birdi	Accredo (vía contrato)
Compañía de seguros médicos	Aetna	Cigna Healthcare	UnitedHealthcare	Humana		19 BlueCross BlueShield plans

El informe provisional destaca varias ideas clave extraídas de documentos y datos obtenidos de las órdenes de la Comisión Federal del Comercio, así como de información disponible públicamente:

- **Concentración e integración vertical:** El mercado de servicios de gestión de prestaciones farmacéuticas está, en gran medida, concentrado y los mayores gestores de prestaciones farmacéuticas ahora también están integrados verticalmente con las mayores compañías de seguros médicos y farmacias especializadas y minoristas del país.
 - Los tres principales gestores de prestaciones farmacéuticas procesaron casi el 80% de los 6.600 millones de recetas dispensadas en farmacias estadounidenses en 2023, mientras que los seis principales gestores de prestaciones farmacéuticas procesaron más del 90%.
 - Las farmacias afiliadas a los tres mayores gestores de prestaciones farmacéuticas representan ahora casi el 70% de todos los ingresos por medicamentos especializados.
- **Poder e influencia notables:** Como resultado de este alto grado de consolidación e integración vertical, los principales gestores de prestaciones farmacéuticas ejercen ahora un poder notable sobre la capacidad de los estadounidenses para acceder y costear sus medicamentos de venta con receta.
 - Los gestores de prestaciones farmacéuticas más importantes a menudo ejercen un control considerable sobre qué medicamentos están disponibles y a qué precio, y sobre a qué farmacias pueden acudir los pacientes para acceder a los medicamentos que les han recetado.
- Los gestores de prestaciones farmacéuticas supervisan estas decisiones críticas sobre el acceso y la asequibilidad de medicamentos vitales, sin transparencia ni rendición de cuentas al público.
- **Autopreferencia:** Los gestores de prestaciones farmacéuticas integrados verticalmente parecen tener la capacidad y el incentivo para preferir a sus propias empresas afiliadas, creando conflictos de intereses que pueden perjudicar a las farmacias con las que no están afiliadas y aumentar los precios de los medicamentos de venta con receta.
 - Los gestores de prestaciones farmacéuticas pueden estar influyendo en que los pacientes acudan a farmacias con las que se han afiliado, y se alejen de las farmacias más pequeñas e independientes.
 - Estas prácticas han permitido que las farmacias afiliadas a los tres mayores gestores de prestaciones farmacéuticas retengan altos niveles de ingresos por dispensación, por encima de sus costes estimados de adquisición de medicamentos, incluyendo casi US\$1.600 millones en ingresos extra con solo dos medicamentos contra el cáncer, en menos de tres años.
- **Términos contractuales injustos:** Los datos sugieren que el aumento de la concentración ofrece a los principales gestores de prestaciones farmacéuticas una ventaja para establecer relaciones contractuales que perjudican a las farmacias más pequeñas e independientes.
 - Las tarifas de los contratos de los gestores de prestaciones farmacéuticas con las farmacias independientes no suelen reflejar claramente los importes totales de los pagos, lo

que dificulta o imposibilita que los farmacéuticos determinen cuánto se les van a remunerar.

- **Esfuerzos para limitar el acceso a competidores de menor precio:** Los gestores de prestaciones farmacéuticas y los fabricantes de medicamentos de marca negocian los reembolsos para los medicamentos de venta con receta, algunos de los cuales están expresamente condicionados a limitar el acceso a competidores genéricos y biosimilares que puedan ser menos costosos.

- La evidencia sugiere que en ocasiones los gestores de prestaciones farmacéuticas y los fabricantes de medicamentos de marca llegan a acuerdos para que los medicamentos de la competencia de menor coste queden excluidos del formulario de los gestores de prestaciones farmacéuticas, a cambio de que los fabricantes aumenten los reembolsos.

El informe señala que varios de los gestores de prestaciones farmacéuticas a los que se emitieron órdenes no han sido directos y puntuales en sus respuestas, y todavía no han completado sus presentaciones requeridas, lo que ha obstaculizado la capacidad de la Comisión para cumplir su función reglamentaria. El personal de la Comisión Federal del Comercio ha exigido a las empresas que finalicen sus producciones requeridas por las órdenes 6(b) lo antes posible. Sin embargo, si alguna de las empresas no cumple plenamente las órdenes 6(b) o adopta nuevas tácticas dilatorias, la Comisión Federal del Comercio puede llevarlas ante un tribunal de distrito para obligarles a cumplirlas.

La Comisión Federal del Comercio mantiene su compromiso de proporcionar actualizaciones oportunas a medida que la Comisión reciba y revise información adicional.

La Comisión votó 4 a 1 para permitir que el personal emitiera el informe provisional, con el voto en contra de la comisionada Melissa Holyoak. La presidenta Lina M. Khan emitió una declaración a la que se sumaron los comisionados Rebecca Kelly Slaughter y Alvaro Bedoya [4]. Los comisionados Andrew N. Ferguson y Melissa Holyoak hicieron declaraciones por separado [5, 6].

La Comisión Federal de Comercio desarrolla iniciativas políticas sobre cuestiones que afectan a la competencia, los consumidores y a la economía de EE UU [7]. La Comisión Federal de Comercio nunca le pedirá dinero, le amenazará, le dirá que transfiera dinero o le prometerá una recompensa. Siga a la Comisión Federal de Comercio en las redes sociales, lea las alertas al consumidor y el blog empresarial, e inscríbese para recibir las últimas noticias y alertas de la Comisión [8- 11].

Referencias

1. Pharmacy benefit managers: The powerful middlemen inflating drug costs and squeezing main street pharmacies. Federal Trade Commission. July 9, 2024. <https://www.ftc.gov/reports/pharmacy-benefit-managers-report>
2. FTC launches inquiry into prescription drug middlemen industry. Federal Trade Commission. June 7, 2022. <https://www.ftc.gov/news-events/news/press-releases/2022/06/ftc-launches-inquiry-prescription-drug-middlemen-industry>

3. FTC Deepens Inquiry into Prescription Drug Middlemen. Federal Trade Commission. May 17, 2023. <https://www.ftc.gov/news-events/news/press-releases/2023/05/ftc-deepens-inquiry-prescription-drug-middlemen>
4. Statement of Chair Lina M. Khan joined by Commissioners Alvaro M. Bedoya & Rebecca Kelly Slaughter regarding the Pharmacy Benefit Managers Interim Staff report. (2024,). Federal Trade Commission. July 9, 2024. <https://www.ftc.gov/legal-library/browse/cases-proceedings/public-statements/khan-bedoya-slaughter-statement-on-pharmacy-benefit-managers-report>
5. Concurring Statement of Commissioner Andrew N. Ferguson regarding the Pharmacy Benefit Managers Interim Staff report. Federal Trade Commission. July 9, 2024. <https://www.ftc.gov/legal-library/browse/cases-proceedings/public-statements/ferguson-statement-on-pharmacy-benefit-managers-report>
6. Dissenting statement of Commissioner Melissa Holyoak in the matter of the Pharmacy Benefit Managers report. Federal Trade Commission. July 9, 2024. <https://www.ftc.gov/legal-library/browse/cases-proceedings/public-statements/holyoak-statement-on-pharmacy-benefit-managers-report>
7. Office of Policy Planning. Federal Trade Commission. (n. d.). <https://www.ftc.gov/about-ftc/bureaus-offices/office-policy-planning>
8. Social media. Federal Trade Commission. (n. d.). <https://www.ftc.gov/news-events/stay-connected/social-media>
9. Consumer alerts. Consumer Advice. (n. d.). <https://consumer.ftc.gov/consumer-alerts>
10. Business blog. Federal Trade Commission. (n. d.). <https://www.ftc.gov/business-guidance/blog>
11. Stay connected. Federal Trade Commission. (n. d.). <https://www.ftc.gov/news-events/stay-connected>

Nota de Salud y Fármacos. Statnews [1], al comentar este informe dice lo siguiente:

Al presentar su caso, la FTC sacó a relucir una serie de cifras para ilustrar hasta qué punto las fusiones y adquisiciones han fortalecido el control que estas empresas, y sus matrices corporativas, tienen sobre el sistema de atención médica de EE UU. Por ejemplo, cuatro de los PBM forman parte de conglomerados de atención médica que cotizan en bolsa: UnitedHealth Group, CVS Health, Cigna Group y Humana. En 2016, los ingresos combinados de estos cuatro conglomerados totalizaron US\$456.000 millones y representaron el 14% de los gastos nacionales de salud en EE UU. En la actualidad, sus ingresos combinados superan el billón de dólares y equivalen al 22% del gasto nacional en salud.

Por otra parte, solo seis PBM gestionan el 94% de las facturas de medicamentos recetados en el país. Y entre 2016 y 2023, la proporción de facturas gestionadas por los tres mayores PBM aumentó del 70% al 79%. En conjunto, los seis PBM más grandes alcanzaron una media del 90% durante seis de los últimos ocho años. Alrededor de 60 PBM más pequeños gestionan solo el 6% de las facturas de medicamentos recetados.

Las farmacias de pedidos por correo afiliadas a los tres PBM más grandes representan casi tres cuartas partes de los ingresos de dispensación, los ingresos que las farmacias obtienen a través de la dispensación de medicamentos sin contar los ingresos por otros productos. Las farmacias minoristas y de venta por correo afiliadas a estos tres PBM que dispensan medicamentos especializados vieron crecer su cuota de mercado del 54% en 2016 al 68% en 2023.

Esto es significativo porque la FTC descubrió que los ingresos totales por dispensación de productos especializados en todas las farmacias de EE UU aumentaron a una tasa de crecimiento anual compuesta del 11,2% entre 2016 y 2023, que fue casi tres veces más rápido que los ingresos por dispensación de medicamentos tradicionales. En total, las farmacias afiliadas a los tres PBM más grandes aumentaron su participación en los ingresos por dispensación de especializados en un 25%.

La FTC también presentó datos que muestran que los planes de salud administrados por PBM reembolsaron a sus farmacias

afiliadas por versiones genéricas de dos medicamentos contra el cáncer, Zytiga y Gleevec, a tasas más altas que el Costo Promedio Nacional de Adquisición de Medicamentos.

Referencia

1. FTC report finds PBMs profit at the expense of patients and independent pharmacies. Statnews, July 9, 2024
<https://www.statnews.com/pharmalot/2024/07/09/pbm-pharmacies-cvs-optum-humana-cigna-pharmaceuticals-medicines-prescriptions-antitrust/>

Irlanda. La crisis de financiación "ha cerrado 12 farmacias" (*Funding crisis 'has closed 12 pharmacies'*)

Julian Fowler

BBC News NI, 3 de junio de 2024

<https://www.bbc.com/news/articles/c7220j8k51zo>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2024; 27 (3)*

Tags: contratos en las farmacias, costos de dispensación de medicamentos, cierre de farmacias

Las farmacias en Irlanda del Norte dicen que están dispensando medicamentos recetados con pérdidas, ya que no se le reembolsa el costo total.

Siobhan McNulty, que dirige la farmacia Melvin en Garrison, condado de Fermanagh, dice que depende de las ventas de maquillaje y regalos para "mantener el barco en marcha" y subsidiar el costo de dispensar recetas.

Un portavoz del Departamento de Salud dijo que el departamento ha desarrollado un plan estratégico que incluye aumentar la financiación básica para las farmacias.

Community Pharmacy NI dice que la crisis de financiación ha llevado al cierre de casi una docena de farmacias en los últimos 18 meses. La organización dice que no se ha llegado a un acuerdo de contrato desde hace más de 14 años, y ha pedido al Departamento de Salud (DoH) que establezca una tarifa de medicamentos específica para Irlanda del Norte.

Los suministros "son limitados"

McNulty dijo que tuvo que limitar los suministros de un medicamento para el colesterol después de que el costo aumentara de entre £1 y £2 por caja de 28 tabletas a £17.

"El departamento eventualmente se pondrá al día con el aumento de precio, pero cuando les vaya bien, por lo que es posible que ya haya dispensado 100 cajas antes de que me reembolsen el precio encarecido. En esa situación, en realidad les estábamos dando a los pacientes un suministro de siete días y les pedíamos que regresaran en otros siete días con la esperanza de que el precio hubiera bajado". Agregó que su tienda estaba "apuntalando" el dispensario.

"Me encuentro en casa por la noche investigando productos de belleza, haciendo TikToks y videos de Instagram, cosas que un farmacéutico comunitario no debería tener que hacer", dijo McNulty a BBC News NI.

"Vivimos el día a día"

Joe McAleer dirige farmacias en Belcoo y Enniskillen y dice que la crisis de financiación está teniendo un impacto en los pacientes.

"No podemos permitirnos almacenar el volumen de medicamentos que teníamos antes, no tenemos el dinero para invertir en el stock.

Muchas farmacias ahora solo pueden hacer pedidos a medida que les llega una receta, simplemente estamos viviendo el día a día".

"Los pacientes tienen que hacer múltiples viajes para recoger sus medicamentos porque la farmacia no los tiene". McAleer dijo que el aumento de los costos operativos del negocio, como las tarifas, las facturas de servicios públicos y los salarios del personal, significaba que había reducido las horas del personal y aumentado su sobregiro.

Y añadió: "Sé que para pagar las facturas otras farmacias han aumentado sus sobregiros y sus préstamos, y tienen sus tarjetas de crédito al límite, Están haciendo malabarismos con los mayoristas, han utilizado fondos privados. Dependen de las ventas de champús y geles de ducha en las tiendas para pagar los medicamentos para los pacientes, y esa es una situación inaceptable".

"Somos la puerta abierta del servicio de salud"

El director ejecutivo de *Community Pharmacy NI*, Gerard Greene, dijo que se debe priorizar la inversión en farmacias comunitarias.

Hablando en el programa *Good Morning Ulster* de BBC Radio Ulster, Greene describió el "efecto acumulativo" en las finanzas de las farmacias.

"Las farmacias tienen dificultades para pagar las facturas de los mayoristas a fin de mes, lo que significa que existe el riesgo de que las farmacias no obtengan los medicamentos de los mayoristas hasta que se paguen las facturas. Somos la puerta abierta del servicio de salud, nos vemos afectados por muchos cambios en la atención primaria que están ejerciendo presión sobre las farmacias comunitarias", dijo Greene.

"El suministro de medicamentos es una de las funciones básicas del servicio de salud. Fue una de las cosas que se priorizó durante la pandemia. En esa etapa hubo inversiones, y tenemos que asegurarnos de que continúe".

'¿Qué vamos a hacer?'

En Ballyclare, una de las tres farmacias de la ciudad ha cerrado. Colin Gilliland, residente local, dice que la pérdida tendría un impacto en las personas mayores de la comunidad. "Si las siguen cerrando, ¿qué vamos a hacer?", se preguntó. "Lo siento por los mayores. Creo que los que no pueden conducir y dependen de una farmacia realmente la necesitan".

Los farmacéuticos dicen que quieren poder ofrecer más servicios para ayudar a aliviar la presión sobre los médicos de cabecera y los departamentos de emergencias, pero eso solo puede suceder si hay mayor inversión y recursos.

El Departamento de Salud dijo que seguía invirtiendo en el sector de las farmacias comunitarias a pesar de las "graves presiones

presupuestarias". Un portavoz dijo que el nivel de financiación gubernamental proporcionado a las farmacias comunitarias "se compara favorablemente" con otras partes del Reino Unido.

Añadieron que había más farmacias por persona en Irlanda del Norte que en otras partes del Reino Unido.

"El 'Plan Estratégico de Farmacia Comunitaria 2030' del Departamento tiene como objetivo aprovechar plenamente el potencial de los servicios de las farmacias comunitarias para respaldar mejores resultados de salud con los medicamentos y previniendo enfermedades", dijo el portavoz.

"La implementación en 2024-25 está asociada con un aumento en la financiación central de la farmacia comunitaria de £19 millones en comparación con 2023/24, pero la entrega completa requerirá fondos adicionales, dadas las limitaciones financieras actuales, esto requerirá un enfoque por fases".

Perú. Sobre las consultas médicas y la aplicación de inyectables

Ministerio de Salud, Comunicado oficial de prensa N.º 016-2024

28 de mayo de 2024

<https://www.gob.pe/institucion/minsa/noticias/962916-comunicado-oficial-de-prensa-n-016-2024>

Sobre la información que indica que se prohíbe a farmacias dar consultas médicas y aplicar inyectables, el Ministerio de Salud (Minsa) informa lo siguiente:

1. Las consultas médicas en las boticas y farmacias estuvieron prohibidas desde hace años por una norma emitida por el Ministerio de Salud, sin embargo, ésta se vio interrumpida tras la emisión de una resolución del Indecopi que autorizaba su realización, a pedido de las cadenas MIFARMA S.A.C. y BOTICAS IP S.A.C.
2. La Ley n.º 32033 (aprobada el 27 de mayo de 2024), Ley que garantiza y promueve el acceso y uso a los medicamentos genéricos dio fin a esta controversia, prohibiendo las consultas médicas, análisis clínicos, recolección de muestras para laboratorios, campañas médicas, y demás actividades no autorizadas para dichos establecimientos de manera expresa.

3. Sobre la aplicación de inyectables en las farmacias y boticas, precisamos que no es correcta la información vertida por un medio de comunicación de que está prohibido esta práctica, pues la Ley n.º 32033 no lo menciona en ninguno de sus artículos.

4. Al respecto, según D.S. 014-2011-SA, las farmacias o boticas que deseen prestar servicios complementarios (aplicación de inyectables) deben contar con personal calificado y área específica para este fin, además de realizar el trámite respectivo ante las autoridades de salud.

El Ministerio de Salud ratifica su compromiso de seguir haciendo respetar el derecho a la salud de la población accediendo a medicamentos genéricos de calidad.

Utilización

La explicación del efecto placebo

Javier Sampedro

El País, 27 de julio de 2024

<https://elpais.com/opinion/2024-07-27/la-explicacion-del-efecto-placebo.html>

La mente quiere dejar de sufrir dolor, y ese solo hecho le permite convencer al cuerpo de que deje de sentirlo

Sobre el efecto placebo se han dicho tantas simplezas gaseosas que mucha gente lo considera un tema para [Cuarto Milenio](#), La Bruja Lola o algo en esa línea. Pero [el efecto placebo existe](#), y se ha comprobado en decenas de ensayos clínicos sobre nuevos analgésicos. Son ensayos de doble ciego, donde ni los pacientes ni los médicos saben quién está [tomando el fármaco](#) y quién una

pastilla de harina o cualquier otra cosa irrelevante (el placebo). Cuando se revelan los resultados, se ve que una proporción significativa de los pacientes que han visto aliviado su dolor habían tomado harina. Esto es un hecho, y demanda una explicación científica.

Los expertos consideran el [efecto placebo un ejemplo destacado de interacción mente/cuerpo](#). Es una nomenclatura algo pomposa, puesto que la mente es un trozo de cuerpo, pero no nos

perdamos por los callejones sin salida de la lexicografía. La idea es que la mente quiere dejar de sufrir dolor, y ese solo hecho le permite convencer al cuerpo de que deje de sentirlo. La mera expectativa de que algo te va a aliviar el dolor basta para aliviarlo, aunque eso requiera tragarte una pastilla de harina o que te inyecten un suero salino para hacer el paripé.

Esto solo funciona en algunas personas, por supuesto, pero funciona realmente en ellas. La cuestión es relevante para la práctica médica y, desde luego, para los ensayos clínicos que pretenden determinar si un nuevo analgésico funciona. El efecto placebo debe descontarse tanto en el grupo de control como entre quienes han recibido el fármaco real, donde parte de los efectos también pueden deberse al mismo fenómeno. Es una cuestión difícil, pero abordable experimentalmente.

Los hinchas de las explicaciones místicas van a pasar un mal rato al saber que los ratones también experimentan el efecto placebo. Si aliviar el dolor con el poder del alma es factible, será que los ratones tienen alma. Si en vez de llamarlo alma lo llamas fuerza de voluntad, tendrás que concederle ese superpoder a nuestros primos roedores. El caso es que el dolor es una constante en el mundo animal, y el efecto placebo parece serlo también. Esto puede ser humillante para la grandeur humana, pero tiene la gran ventaja de que podemos estudiar los fundamentos neuronales del efecto placebo en los ratones, y —créeme— ese es el secreto

para avanzar rápido en neurología. Es lo que han hecho Grégory Scherrer y sus colegas de las universidades de North Carolina, Harvard, Howard Hughes, Columbia, Stanford y el Instituto Allen. “*No man is an island*”, como dijo John Donne. Nadie es una isla en la neurociencia actual.

La [causa última del efecto placebo no está en el alma ni en el hiperespacio, sino en el córtex cingulado anterior](#) (CCA), situado tras la frente y entre las sienes. Un siglo de neurología nos dice que conecta por un lado con las emociones y por otro con la razón, y de este modo está implicado en la atención selectiva, la toma de decisiones y —de manera crucial para lo que nos ocupa aquí— la anticipación de una recompensa. Si tenemos algo parecido al libre albedrío, cosa que algunos neurocientíficos ponen en duda por cierto, el CCA (córtex cingulado anterior) es un firme candidato a alojarlo de un modo u otro.

Scherrer y sus colegas han podido ver con exquisito detalle que, durante el efecto placebo, la actividad del CCA se proyecta sobre los núcleos pontinos, una puerta de entrada al cerebelo que hasta ahora solo parecía implicada en el control de los movimientos, y de ahí al cerebelo en sí mismo. Resulta que en ese circuito neuronal hay un montón de receptores de opiáceos, lo que explica casi todo. Vamos drogados por el mundo y no nos damos cuenta.

Uso de la fluidoterapia en la práctica clínica

Bol Inf Farmacoter Navar. 2023;31 (3):1-26

<https://doi.org/10.54095/BITN20233103> (de libre acceso en español)

La utilización de la fluidoterapia intravenosa debe responder a una necesidad inasequible a través de la vía oral y no está exenta de riesgos. Actualmente no existe una solución intravenosa perfectamente fisiológica. Las soluciones intravenosas se clasifican en cristaloides y coloides. Para la mayoría de las indicaciones, la fluidoterapia intravenosa óptima se basa en el empleo de cristaloides. La elección de la fluidoterapia debe ser

individualizada en función de las características y patologías previas del o de la paciente, la situación clínica actual, la osmolaridad y la asociación de alteraciones hidroelectrolíticas o del equilibrio ácido-base. El uso de coloides sintéticos está sometido a importantes restricciones debido a sus efectos negativos en resultados en salud, principalmente reacciones anafilácticas.

Brasil. Uso y abuso de benzodiazepinas en Brasil (*Uso e abuso de benzodiazepínicos no Brasil*)

Melo AB de, Simião EC de S, Melo KC da S, Guimarães MSP, Cardoso N de O et al.

Revista Ibero-Americana De Humanidades, Ciências E Educação, 10(4), 1548–1552. <https://doi.org/10.51891/rease.v10i4.13609>

<https://periodicorease.pro.br/rease/article/view/13609> (de libre acceso en portugués)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2024; 27 (3)

Tags: benzodiazepinas, abuso de benzodiazepinas, uso inapropiado de benzodiazepinas

Resumen

En Brasil, existe una creciente preocupación por el uso excesivo y prolongado de benzodiazepinas en situaciones injustificadas. Estos medicamentos se encuentran entre los cinco más vendidos y controlados en el país, la mayoría de las veces se recetan en la atención primaria de salud. Esto sucede, en parte, por la falta de tiempo de los profesionales durante las consultas médicas, lo que dificulta hacer una evaluación individualizada del tratamiento adecuado para trastornos como el insomnio y la ansiedad.

A pesar de la visibilidad del problema, aún no se han implementado políticas efectivas para reducir el uso inadecuado

de estos medicamentos. El uso inadecuado de benzodiazepinas puede provocar reacciones adversas y efectos secundarios, como déficits cognitivos, cambios motores, sedación excesiva, tolerancia y dependencia. A pesar de estos riesgos, el uso de estos medicamentos sigue creciendo en Brasil, especialmente en la atención primaria de salud, donde el tiempo de consulta es limitado para la evaluación detallada y las estrategias de tratamiento individualizadas.

Aunque las benzodiazepinas, cuando se usan correctamente, pueden aportar mejoras significativas a la vida de los pacientes, su uso inadecuado tiene graves consecuencias, como dependencia y reacciones adversas irreversibles. Este problema no es exclusivo de Brasil y se observa en varios países, donde estos medicamentos se obtienen fácilmente en las consultas de

atención primaria, muchas veces para tratar la ansiedad y el insomnio. Un estudio de casos múltiples, realizado en servicios de atención primaria de salud en Brasil y Cuba, reveló que los profesionales de la salud a menudo recetan benzodicepinas sin considerar los riesgos asociados con su uso prolongado e inadecuado. Las respuestas de los profesionales de la salud de

ambos países convergieron en temas como la falta de control sobre el uso de estos medicamentos, la prescripción inadecuada y la falta de capacitación para enfrentar los problemas de salud mental, lo que pone de manifiesto la necesidad de adoptar medidas para resolver esta problemática a nivel global.

Uso de multivitamínicos y riesgo de mortalidad en 3 cohortes prospectivas de EE. UU.

(*Multivitamin Use and Mortality Risk in 3 Prospective US Cohorts*)

Loftfield E, O'Connell CP, Abnet CC, et al.

JAMA Netw Open. 2024;7(6):e2418729. doi:10.1001/jamanetworkopen.2024.18729

<https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2820369> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2024; 27 (3)

Tags: beneficios de las vitaminas, consumo de vitaminas y esperanza de vida

Puntos clave

Pregunta: ¿Hay una asociación entre el uso diario de multivitamínicos a largo plazo y la mortalidad en adultos sanos?

Hallazgos: En este estudio de cohorte de 390.124 adultos sanos con más de 20 años de seguimiento, el uso diario de multivitamínicos no se asoció con beneficios en la mortalidad.

Significado: Estos hallazgos sugieren que no hay evidencia de que el uso de multivitamínicos mejore la longevidad.

Resumen

Importancia: Uno de cada 3 adultos estadounidenses consume multivitamínicos (MV), generalmente para prevenir enfermedades. En 2022, el Grupo de Trabajo de Servicios Preventivos de EE UU revisó los datos sobre la suplementación con MV y la mortalidad en los ensayos clínicos aleatorizados y encontró pruebas insuficientes para determinar sus beneficios o daños debido, en parte, al corto tiempo de seguimiento y a la validez externa.

Objetivo: Estimar la asociación entre el uso de MV y el riesgo de mortalidad, teniendo en cuenta los factores de confusión como el estilo de vida saludable y la causalidad inversa, por la que los individuos con mala salud inician el uso de MV.

Diseño, entorno y participantes: Este estudio de cohorte utilizó datos de 3 estudios de cohorte prospectivos en EE UU, cada uno con uso inicial de MV (evaluado entre 1993 y 2001) y dando seguimiento al uso de MV (evaluado de 1998 a 2004), duración ampliada del seguimiento de hasta 27 años y una caracterización exhaustiva de los posibles factores de confusión. Los participantes eran adultos, sin antecedentes de cáncer u otras enfermedades crónicas, que participaron en el Estudio sobre la

dieta y la salud de los Institutos Nacionales de Salud y AARP (327.732 participantes); el ensayo de exámenes de detección de cáncer de próstata, pulmón, colorrectal y ovario (42.732 participantes); o el Estudio de Sanidad Agropecuaria (19.660 participantes). Los datos se analizaron entre junio de 2022 y abril de 2024.

Exposición: Uso autoinformado de MV.

Resultados y medidas principales: El resultado principal fue la mortalidad. Se utilizaron modelos de riesgo proporcional de Cox para estimar los cocientes de riesgo (CR) y los IC del 95%.

Resultados: Entre 390.124 participantes (mediana de edad [rango intercuartílico], 61,5 [56,7-66,0] años; 216.202 [55,4%] hombres), 164.762 muertes durante el seguimiento; 159.692 participantes (40,9%) nunca habían fumado y 157.319 participantes (40,3%) tenían educación universitaria. Entre los usuarios diarios de MV, el 49,3% y el 42,0% eran mujeres y tenían educación universitaria, en comparación con el 39,3% y el 37,9% entre los no usuarios, respectivamente. En contraste, el 11,0% de los usuarios diarios, en comparación con el 13,0% de los no usuarios, eran fumadores en el momento que se hicieron los estudios. El uso de MV no se asoció con un menor riesgo de mortalidad por todas las causas en la primera mitad del periodo de seguimiento (CR ajustado multivariable, 1,04; IC 95%, 1,02-1,07) ni en la segunda (CR multivariable ajustado, 1,04; IC 95%, 0,99-1,08) parte del seguimiento. Los CR fueron similares para las principales causas de muerte y los análisis variables en el tiempo.

Conclusiones y relevancia: En este estudio de cohorte de adultos estadounidenses, el uso de MV no se asoció con beneficios en la mortalidad. Aun así, muchos adultos estadounidenses informan que usan MV para mantener o mejorar la salud.

Ensayo aleatorizado por conglomerados basado en la comunidad para reducir las muertes por sobredosis de opioides.

(Community-based Cluster Randomized Trial to Reduce Opioid Overdose Deaths)

JH Samet, et al.

New England Journal of Medicine. DOI: 10.1056/NEJMoa2401177 (2024).

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2401177>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2024; 27 (3)*

Tags: fracaso en reducir consumo de opioides, crisis de consumo de opioides, involucrar a la comunidad para reducir consumo de opioides

Resumen

Antecedentes: Las intervenciones que cuentan con evidencia de haber reducido las muertes por sobredosis relacionadas con opioides incluyen la educación sobre la sobredosis y la distribución de naloxona, el uso de medicamentos para tratar el trastorno por consumo de opioides y la seguridad de los opioides recetados. Se requieren datos sobre la eficacia de una intervención comunitaria que facilite una mayor adopción de estas prácticas para reducir las muertes por sobredosis relacionadas con opioides.

Métodos: En este ensayo aleatorizado, por conglomerados, a nivel de la comunidad, asignamos aleatoriamente a 67 comunidades de Kentucky, Massachusetts, Nueva York y Ohio a recibir la intervención (34 comunidades) o a servir como control participando en una lista de espera (33 comunidades), estratificadas según el estado. El ensayo se llevó a cabo en el contexto de la pandemia de covid 19 y un aumento a nivel nacional de las muertes por sobredosis relacionadas con el fentanilo. Los grupos que participaron en el ensayo estaban equilibrados según estado, clasificación urbana o rural, tasa de sobredosis previa y tamaño poblacional. El resultado primario fue el número de muertes por sobredosis relacionadas con opioides entre los adultos de la comunidad.

Resultados: Durante el período de comparación de julio de 2021 a junio de 2022, las tasas promedio de muertes por sobredosis relacionadas con opioides a nivel poblacional fueron similares en el grupo intervención y en el grupo control (47,2 muertes por 100.000 habitantes frente a 51,7 por 100.000 habitantes), con un cociente de tasas ajustado de 0,91 (intervalo de confianza del 95 %, 0,76 a 1,09; P=0,30). El efecto de la intervención sobre la tasa de muertes por sobredosis relacionadas con opioides no fue diferente según los estados, la clasificación urbana o rural, la edad, el sexo, la raza o el grupo étnico.

Las comunidades en el grupo intervención implementaron 615 estrategias basadas en la evidencia de las 806 estrategias que habían seleccionado las comunidades (254 relacionadas con la educación sobre sobredosis y la distribución de naloxona, 256 relacionadas con el uso de medicamentos para el trastorno por consumo de opioides y 105 relacionadas con la seguridad de los opioides recetados). De estas estrategias basadas en la evidencia, solo 235 (38%) se habían iniciado al comienzo del año durante el que se hizo la comparación.

Conclusiones: En este ensayo de intervención multimodal de 12 meses en el que coaliciones comunitarias participaron en el

despliegue de prácticas basadas en la evidencia para reducir las muertes por sobredosis de opioides, las tasas de mortalidad fueron similares en el grupo intervención y en el grupo control, en el contexto de la pandemia de covid-19 y la epidemia de sobredosis relacionada con el fentanilo. (Financiado por los Institutos Nacionales de Salud; Número de ClinicalTrials.gov de HCS, NCT04111939.)

Nota de Salud y Fármacos. Según Statnews [1], los Institutos Nacionales de Salud lanzaron la iniciativa, conocida como el Estudio de Comunidades HEALing, abreviatura de *Helping End Addiction Long-term*, en abril de 2018. Otorgó US\$344 millones a las comunidades participantes, utilizando fondos que el Congreso había asignado para la investigación del uso de sustancias el año anterior.

Las intervenciones incluyeron aumentar el acceso a medicamentos como la metadona y la buprenorfina mediante la reducción de las restricciones, el apoyo a los proveedores de atención médica y el trabajo en cárceles y prisiones. También incluyó educación en torno a la prescripción de opioides y el refuerzo de la distribución de naloxona, un medicamento que se utiliza para revertir las sobredosis de opioides.

Las autoridades federales de salud calificaron el estudio como una victoria al menos parcial. Si bien las intervenciones no redujeron significativamente las muertes por sobredosis, argumentaron los funcionarios, sentaron las bases para futuras acciones y establecieron un marco para ayudar a las comunidades más afectadas a elegir nuevos enfoques de políticas y comenzar a implementarlas, con la esperanza de que con más tiempo y sin covid-19, las muertes disminuyan.

Y en una entrevista, Chandler, directora del estudio, enfatizó que los resultados no deberían desafiar lo que la investigación ha demostrado durante mucho tiempo: hay una "montaña de evidencia", dijo, que respalda la creencia de que herramientas como la naloxona, los medicamentos para el trastorno por uso de opioides y las técnicas de prescripción más seguras salvan vidas. El desafío, dijo Chandler, radica en su implementación, no en las estrategias en sí.

El estudio, dijo, "no niega, de ninguna manera, las evidencias que sugieren las fortalezas de esas intervenciones".

Referencia

1. Lev Facher. Ambitious federal study failed to curb opioid deaths, NIH announces. Statnews, 16 de junio de 2024
<https://www.statnews.com/2024/06/16/opioid-overdose-deaths-nih-study-results/>