

Boletín Fármacos:

Prescripción, Farmacia y Utilización

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



Volumen 28, número 3 , agosto 2025



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

Editores

Núria Homedes Beguer, EE.UU.
Antonio Ugalde, EE.UU.
Natalia Castrillón, Colombia

Asesor de Farmacia

Emilio Pol Yanguas

Asesores en Farmacología

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

Corresponsales

Rafaela Sierra, Centro América
Raquel Abrantes, Brasil

Webmaster

People Walking

Equipo de Traductores

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

Comunicadora

Andrea Carolina Reyes Rojas, Colombia

Editores Asociados

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

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

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

Los materiales que se envíen para publicarse en uno de los números deben ser recibidos con treinta días de anticipación a su publicación. El envío debe hacerse preferiblemente por correo electrónico, a ser posible en Word o en RTF, a Núria Homedes (nhomedes@gmail.com). 632 Skydale Dr, El Paso Tx 79912. Teléfono: (202) 9999079 ISSN 2833-129X DOI <https://zenodo.org/records/16956933> <https://doi.org/10.5281/zenodo.16956933>

Índice

Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2025; 28(3)

Novedades sobre la Covid

Estrategia de la FDA en referencia a las dosis de refuerzo de la vacuna contra la covid -19 Salud y Fármacos	1
Lecciones de la pandemia por covid-19 y prioridades para futuras emergencias de salud: Avanzando en las políticas de optimización de antimicrobianos R. Abdelsalam, R. Elshenawy	2

Medicamentos a Evitar

Antidepresivos: mayor incidencia de síntomas de abstinencia con la venlafaxina Rev Prescrire 2025; 34 (270):135	3
Andexanet alfa (Ondexxa) para la hemorragia asociada a un xabán Prescrire International 2025; 34 (271): 151	3
Empagliflozina (Jardiance) para la diabetes tipo 2 a partir de los 10 años Prescrire International 2025; 34 (271): 155	5
Esketamina (Spravato) para la depresión tras el fracaso de varios antidepresivos o cuando el riesgo de suicidio es alto Prescrire International 2025; 34 (269): 89-91	5
Linzagolix (Yselty) para los miomas uterinos Rev Prescrire 2025; 34 (270): 118-119	8
Luspatercept (Reblozyl) para la anemia asociada a la betatalasemia “no dependiente de transfusiones” Prescrire International 2025; 34 (271): 152-153	10
Selpercatinib (Retsevmo) como tratamiento de primera línea para el cáncer pulmonar metastásico con fusión RET positiva Rev Prescrire 2025; 34 (270):121-122	11

Innovación

Valoraciones que hizo Prescrire de medicamentos nuevos durante 2024: una breve revisión Prescrire International 2025; 34 (269): 102-104	12
Aflibercept (Eylea) para la retinopatía de la prematuridad Prescrire International 2025; 34 (271): 153-154	16
Andexanet (Andexxa): Un reversor de los anticoagulantes, cuyo beneficio clínico neto sigue sin demostrarse Worst Pills, Best Pills, Mayo de 2025	18
Apomorfina en película sublingual (Kynmobi) para los episodios off en la enfermedad de Parkinson Rev Prescrire 2025; 34 (270): 117-118	20
Cabotegravir (Apretude) para la profilaxis preexposición (PrEP) contra el VIH Rev Prescrire 2025, 34 (270):120-121	22
Cemiplimab (Libtayo) + quimioterapia como tratamiento de primera línea para el cáncer pulmonar metastásico o inoperable Prescrire International 2025; 34 (269): 93-94	23
Dabrafenib (Finlee) + trametinib (Spexotras) para algunos gliomas con una mutación BRAF V600E Prescrire International 2025; 34 (269): 91-93	24
Elranatamab (Elrexfio) para el mieloma múltiple tras al menos tres líneas de tratamiento Rev Prescrire 2025; 34 (270): 123	26
Empagliflozina (Jardiance) para la enfermedad renal crónica Prescrire International 2025; 34 (269): 98-99	27

Fexinidazol (Fexinidazol Winthrop) para la enfermedad del sueño provocada por el Trypanosoma brucei rhodesiense <i>Prescrire International</i> 2025; 34 (269): 94-95	29
Furoato de fluticasona, umeclidinio y vilanterol. El fármaco para la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y el asma, furoato de fluticasona, umeclidinio y vilanterol (Trelegy Ellipta) <i>Worst Pills, Best Pills</i> , junio de 2025	30
Gepantes, una nueva clase de medicamentos caros para la migraña: no usar durante siete años <i>Worst Pills, Best Pills</i> , abril de 2025	33
Glofitamab (Columvi) como tratamiento de tercera línea o de líneas siguientes para el linfoma B difuso de células grandes <i>Rev Prescrire</i> 2025; 34 (270): 126	35
Insulina lispro con treprostinil y citrato de sodio como excipientes (Lyumjev) a partir de 1 año <i>Prescrire International</i> 2025; 34 (271): 130	36
Lanadelumab (Takhzyro) para la prevención a largo plazo de los ataques de angioedema en niños <i>Rev Prescrire</i> 2025;34 (270):124-125	36
Melatonina (Adaflex, Melatonina Noxarem) para el desfase horario <i>Prescrire International</i> 2025; 34 (271): 147-148	38
Melatonina (Adaflex, Voquily) para el insomnio en niños con TDAH <i>Prescrire International</i> 2025;34(271):145-147	39
Pembrolizumab (Keytruda) para el adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica inoperable o metastásico <i>Prescrire International</i> 2025;34(271):149-150	42
Posaconazol (Noxafil) para las infecciones fúngicas invasoras a partir de los 2 años <i>Prescrire International</i> 2025;34(269):99	44
Riociguat (Adempas) para la hipertensión arterial pulmonar en niños que pesen 50 kg o más <i>Prescrire International</i> 2025;34 (271):155	44
Selpercatinib (Retsevmo) como tratamiento de primera línea para algunos cánceres de tiroides <i>Rev Prescrire</i> 2025;34(270):122	45
Talazoparib (Talzenna) + enzalutamida para el cáncer de próstata metastásico resistente al tratamiento de privación androgénica <i>Rev Prescrire</i> 2025;34(270):125-126	46
Vacuna antineumocócica conjugada 20 valente (Prevenar 20) para niños y adolescentes <i>Prescrire International</i> 2025; 34 (269): 97-98	47

Resistencia Antimicrobiana

Informe de la OMS: El uso excesivo de los antibióticos, principal responsable de la resistencia a dichos medicamentos Organización Mundial de la Salud, 29 de abril de 2025	49
Acelerar el acceso y optimizar el uso de antibióticos: un nuevo modelo para salvaguardar la salud pública J. Cohn et al.	50
Los antibióticos orales son más rentables y podrían ser más seguros que los antibióticos intravenosos para tratar la mayoría de las infecciones en adultos estables <i>Therapeutics Initiative</i> , 20 de mayo de 2025	51
El futuro del uso de antibióticos en la ganadería (The future of antibiotic use in livestock) A. Acosta, W. Tirkaso, F. Nicolli, T. Van Boeckel, G. Cinardi, J.Song	51
Comparando la implementación del plan nacional para abordar la resistencia antimicrobiana en Ghana y Brasil Salud y Fármacos	51
Vacunación como estrategia global contra la resistencia antimicrobiana Salud y Fármacos	52

Prescripción

EE UU. Prescripción responsable en tiempos de crisis regulatoria Salud y Fármacos	54
Fármacos que pueden elevar los niveles de glucosa en sangre <i>Worst Pills, Best Pills</i> , junio de 2025	55
Comprensión de las pruebas tiroideas: guía para el paciente <i>Therapeutics Initiative</i> , [154], 22 de abril de 2025	57
Las reacciones adversas a medicamentos, en particular trastornos hepáticos, ocasionan interrupciones prolongadas del tratamiento antituberculoso: un estudio de cohorte retrospectivo Eleanor Dixon, Evita Biraua, Edvards Brenscēns, et al	58
Espironolactona. Ensayo clínico: El uso rutinario de espironolactona no aporta beneficios tras un infarto agudo de miocardio <i>Worst Pills, Best Pills</i> , abril de 2025	58
<i>fluticasona-salmeterol</i> Eficacia y seguridad comparativas de <i>fluticasona-salmeterol</i> mediante inhaladores de dosis medida frente a inhaladores de polvo seco para la EPOC: Un nuevo estudio de cohorte de usuarios B. Demkowicz, K. Rader, S. Wang, A. Kesselheim, W. Feldman	60
Gabapentinoides y riesgo de exacerbación grave en la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC): un estudio de cohorte de base poblacional A. Rahman, S. Dell’Aniello, E. Moodie, M. Durand, J. Coulombe, J. Boivin, S. Suissa, P. Ernst, C. Renoux	60
Inhibidores de la bomba de protones. Prescripción excesiva de IBP: aumento de la morbilidad <i>Prescrire International</i> 2025; 34(271): 64	61
Nicotinamida. Las dosis altas del suplemento de vitamina B3 <i>nicotinamida</i> para el glaucoma, pueden causar daño hepático <i>Worst Pills, Best Pills</i> , mayo de 2025	62
Opioides de acción prolongada. FDA cuestiona riesgos y eficacia de opioides de acción prolongada Salud y Fármacos	63
Tirzepatida para la insuficiencia cardíaca en adultos con obesidad <i>Prescrire International</i> 2025; 34 (271): 156-157	64

El Adulto Mayor

Suplementos de calcio: riesgos cardiovasculares (continuación) <i>Prescrire International</i> 2025;34(271):162-163	66
Polifarmacia y medicación potencialmente inapropiada en adultos ≥ 75 años según estado de demencia y fragilidad: Estudio RAC P. Lutsey, J. Misialik, E. Whitsel, A. Secora, M. Grams, J. Farley et al	68
Polifarmacia: Hacia una prescripción adecuada para la hipertensión Salud y Fármacos	68

Oncología

Capecitabina y Fluoruracilo. Dos pacientes se sometieron a quimioterapia. La que sobrevivió exigió una prueba para comprobar si era segura Arthur Allen	69
Inmunoterapia. La FDA elimina las estrategias de evaluación y mitigación de riesgos (REMS) para las inmunoterapias de células T con receptores de antígeno quimérico autólogo (CAR-T) <i>Comunicación de Seguridad de la FDA</i> – 26 de junio de 2025	72
Inmunoterapia. Farmacovigilancia post comercialización: el giro regulatorio en inmunoterapia para el cáncer gástrico Salud y Fármacos	73

Salud de la Mujer y los Niños	
Agonistas de GLP-1. Riesgo de embarazo en mujeres bajo tratamiento con agonistas GLP-1 Salud y Fármacos	74
Floroglucinol: evaluación escasa y riesgos notables, sobre todo cuando lo usan mujeres jóvenes <i>Rev Prescrire</i> , 2025; 34 (270): 127-129	75
Modafinilo. Toxicidad embriofetal y malformaciones congénitas asociadas a <i>modafinilo</i> y <i>armodafinilo</i> Salud y Fármacos	78
Salud Mental	
La urgencia de una prescripción psiquiátrica ética y basada en la evidencia Salud y Fármacos	79
Clozapina. Eliminación de la estrategia de evaluación y mitigación de riesgos para la clozapina, un antipsicótico que reduce el recuento de glóbulos blancos <i>Worst Pills, Best Pills</i> , mayo de 2025	79
Inhibidores Selectivos de Recaptación de Serotonina (ISRS). Aprendizajes tras medio siglo de la medicalización de condiciones humanas cotidianas que afectan la salud mental Salud y Fármacos	81
Manejo médico del TDAH en adultos: parte 1 L. Leaver	82
Revisión Cochrane: Los antidepresivos ISRS/IRSN son eficaces para el trastorno de ansiedad generalizada <i>Worst Pills, Best Pills</i> junio de 2025	83
Farmacia	
Argentina. Farmacias deberán exhibir un código QR con la lista de precios de todos sus medicamentos <i>Administración Nacional de Medicamentos y Tecnología Médica (ANMAT)</i> , 4 de abril de 2025	84
Argentina. Las farmacias reafirmadas como garantes de la seguridad en la dispensación de medicamentos Salud y Fármacos	85
EE UU. Los farmacéuticos como centinelas de la seguridad del paciente ante las falencias regulatorias Salud y Fármacos	85
Visitas al servicio de urgencias por eventos relacionados con la medicación con o sin intervención del farmacéutico: el estudio aleatorizado URGEIM M. Villiet, M. Laureau, D. Perier, et al.	86
Utilización	
Uso de estimulantes sexuales en la tercera edad: riesgos y consecuencias en el sistema cardiovascular B. da Sila Sousa, A. de Amorim, C. Leal Cardoso, E. Neuhauss, R. Carvalho da Silva, et al	87
Suplementos herbales. Estimación de la exposición de los adultos estadounidenses a 6 productos botánicos potencialmente hepatotóxicos A. Linkhitsup, V. Chen, R. Fontana	88

Novedades sobre la Covid

Estrategia de la FDA en referencia a las dosis de refuerzo de la vacuna contra la covid -19

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2025; 28 (3)

Tags: Refuerzos de vacuna covid-19, falta de evidencia sobre el beneficio de refuerzos covid-19 en personas sanas de bajo riesgo, recomendaciones refuerzo vacuna covid-19

Durante los últimos cinco años, EE UU ha mantenido una política de refuerzo anual universal contra la covid-19. Sin embargo, la baja cobertura con las dosis de refuerzo (menos del 25% de la población vacunada, con especial reticencia entre

trabajadores de la salud) y la falta de evidencia sólida sobre su beneficio en personas sanas de bajo riesgo han generado desconfianza pública, con el consecuente impacto negativo incluso para otras inmunizaciones críticas. Contrastando con la política de EE UU de amplia cobertura poblacional de refuerzo anual contra covid-19, numerosos países desarrollados limitan la vacunación a adultos mayores o personas con alto riesgo (Ver cuadro 1).

Cuadro 1. Recomendaciones de dosis de refuerzo anuales de la covid-19 en Canadá, Europa y Australia

País	Recomendaciones de vacunación según edad y riesgo
Australia	65 + y alto riesgo
Bélgica	>65 y alto riesgo, contactos domésticos de personas en alto riesgo y trabajadores de la salud
Canadá	65 +, alto riesgo y trabajadores de la salud
Dinamarca	65+ y alto riesgo
Finlandia	75+ y alto riesgo
Francia	80+ y alto riesgo
Alemania	60+ y alto riesgo, y contactos domésticos de personas en alto riesgo
Países Bajos	60+ y alto riesgo
Noruega	45+ y alto riesgo
Suecia	80+ o 65-79 con necesidades de cuidado diarias; <65 años solo por prescripción
Suiza	65+ o 16+ y alto riesgo
Reino Unido	75+ y alto riesgo

Fuente: Traducido y adaptado por el equipo editorial de Salud y Fármacos de la Figura 1 de V. Prasad, M. Makary. An Evidence-Based Approach to Covid-19 Vaccination. N Engl J Med 2025;392:2484-2486. May 20, 2025.

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMsb2506929>

Según la nueva estrategia de la FDA, se aprobará el refuerzo con vacunas contra covid-19 de forma expedita para adultos ≥ 65 años y personas de ≥ 6 meses con factores de riesgo, utilizando criterios de inmunogenicidad (es decir, evidencia de que una vacuna puede generar títulos de anticuerpos en esas personas). Se prevé que la relación beneficio-riesgo será favorable para adultos mayores de 65 años y para todas las personas mayores de 6 meses con uno o más factores de riesgo que las expongan a un alto riesgo de presentar resultados graves tras la infección por covid-19, según lo descrito por los CDC (Ver cuadro 2).

Cuadro 2. Afecciones médicas subyacentes que aumentan el riesgo de padecer Covid-19 grave

Lista CDC 2025	
Asma	EPOC (Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica)
Cáncer	Enfermedad Pulmonar Intersticial
Maligñidad Hematológica	Embolia Pulmonar
Enfermedad Cerebrovascular	Hipertensión Pulmonar
Enfermedad Renal Crónica*	Enfermedad Hepática Crónica limitada a:
Personas en diálisis	Cirrosis
Enfermedad Pulmonar Crónica limitada a:	Enfermedad de Hígado Graso (no alcohólica)
Bronquiectasias	Enfermedad Alcohólica del Hígado
	Hepatitis Autoinmune
	Fibrosis Quística
	Diabetes Mellitus, tipo 1
	Diabetes Mellitus, tipo 2*
	Diabetes Gestacional
	Discapacidad**, incluido Síndrome de Down
	VIH (Virus de Inmunodeficiencia Humana)
	Condiciones de Salud Mental limitadas a:
	Trastornos del estado de ánimo, incluida la depresión
	Trastornos del espectro Esquizofrénico
	Condiciones Neurológicas limitadas a Demencia y
	Enfermedad de Parkinson

Obesidad
IMC ≥ 30 o $\geq$ percentil 95 en niños
Inactividad Física (Sedentarismo)
Embarazo y Embarazo reciente
Inmunodeficiencias Primarias
Tabaquismo (activo y exfumadores)
Trasplante de órgano sólido o de células madre
Tuberculosis
Uso de corticoesteroides u otros medicamentos inmunosupresores

Fuente: Traducido y adaptado por Salud y Fármacos de V. Prasad, M. Makary. An evidence-based approach to Covid-19 Vaccination. N Engl J Med 2025;392:2484-2486. May 20, 2025.

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMs2506929>

*Indica presencia de evidencia para mujeres embarazadas y no embarazadas

** Condiciones subyacentes para las cuales existe evidencia en pacientes pediátricos

La FDA quiere ofrecer orientación y fomentar la generación de evidencia sobre el uso de los refuerzos de la vacuna en la población sana de 6 meses a 64 años, y exigirá ensayos clínicos aleatorizados, que utilicen desenlaces clínicos como criterios de valoración principal antes de otorgar las licencias de comercialización para estas indicaciones. Estos estudios deberán medir la eficacia del refuerzo frente a covid-19 sintomática, hospitalización y muerte, con seguimiento mínimo de 6 meses y grupo control con placebo, y deberán estar diseñados para resolver la incertidumbre sobre el valor de refuerzos repetidos en personas de bajo riesgo.

La estrategia pretende establecer un equilibrio entre facilitar el acceso rápido de los grupos poblacionales más vulnerables, y generar evidencia científica robusta para el resto de la población, evitando intervenciones de beneficio incierto, riesgos y costos innecesarios y al mismo tiempo favoreciendo decisiones regulatorias basadas en ciencia sólida.

Fuente Original

1. Prasad V, Makary M. An Evidence-Based Approach to Covid-19 Vaccination. N Engl J Med 2025;392:2484-2486. May 20, 2025. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMs2506929>

Lecciones de la pandemia por covid-19 y prioridades para futuras emergencias de salud: Avanzando en las políticas de optimización de antimicrobianos

(Lessons from the covid-19 Pandemic and Priorities for Future Health Emergencies: Advancing Antimicrobial Stewardship Policies)

R. Abdelsalam, R. Elshenawy

South Centre Webinar Report, 14 de abril de 2025.

<https://www.southcentre.int/sc-webinar-report-ams-covid-19-pandemic-preparedness-may-2025/>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2025; 28 (3)*

Tags: resistencia antimicrobiana, controlar la resistencia antimicrobiana, salud global y covid-19, preparación para futuras emergencias de salud, acceso asequible a antibióticos en países de ingresos bajos y medianos (PIBM), uso apropiado de antimicrobianos

Informe del Seminario web:

Duante el reciente seminario web organizado por el South Centre se discutió el doble desafío para la salud global que representó la pandemia:

- Uso indebido de antibióticos: Entre el 35% y el 75% de los pacientes hospitalizados con covid-19 recibieron antibióticos, a pesar de las bajas tasas de coinfección bacteriana.
- Barreras de acceso: La pandemia interrumpió las cadenas de suministro de insumos médicos y el acceso a la atención médica, lo que limitó la disponibilidad de antimicrobianos en muchas regiones.

Esta paradoja —el uso excesivo junto con los desafíos de acceso— debe orientar la preparación para futuras pandemias.

Nuestros expertos instan a:

- Integrar la optimización del uso de antimicrobianos en la respuesta a emergencias.
- Establecer marcos de gestión de antimicrobianos antes de las emergencias sanitarias.

- Fortalecer los sistemas de vigilancia y la capacidad de diagnóstico.

- Garantizar el acceso sostenible y equitativo a los antimicrobianos.

Resumen Ejecutivo

- South Centre organizó un oportuno seminario web para analizar la importante intersección entre la resistencia a los antimicrobianos (RAMI) y la preparación ante pandemias, desde la perspectiva de las experiencias de la covid-19. La sesión fue particularmente relevante en el contexto de las negociaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) sobre el Tratado Pandémico, para la preparación, prevención y respuesta ante pandemias, que incluye disposiciones para abordar la resistencia a los antimicrobianos.
- El seminario web ofreció un análisis basado en la evidencia sobre cómo la pandemia de covid-19 impactó las prácticas de optimización del uso de antimicrobianos a nivel mundial, prestando especial atención a los desafíos que enfrentan los países de ingresos bajos y medianos (PIBM). A través de presentaciones de expertos y mesas redondas, el evento destacó perspectivas políticas esenciales y recomendaciones prácticas para fortalecer los marcos de del uso adecuado de antibióticos y combatir la creciente amenaza de la RAMI, a la vez que se mejora la preparación ante futuras pandemias.

Contexto y relevancia

- El seminario web se realizó en un momento crucial, ya que los Estados miembros de la OMS estaban finalizando un Acuerdo sobre Pandemias que se espera que comprometa a las Partes a fortalecer progresivamente las medidas y capacidades para la prevención de pandemias y la vigilancia multisectorial coordinada, incluyendo medidas para abordar los riesgos para la salud pública asociados con la aparición y propagación de patógenos resistentes a los antimicrobianos, facilitando un acceso asequible y equitativo a los antimicrobianos y promoviendo su uso adecuado, prudente y responsable en todos los sectores pertinentes.

- Esta alineación subraya la relevancia del seminario web para los marcos actuales de gobernanza en salud a nivel global y el desarrollo de políticas.

Nota de Salud y Fármacos: Acceda aquí al informe completo de South Centre (libre acceso en inglés):

<https://www.southcentre.int/wp-content/uploads/2025/05/Webinar-Report-AMR-pandemics-14-April.pdf>

Medicamentos a Evitar

Antidepresivos: mayor incidencia de síntomas de abstinencia con la *venlafaxina*

(*Antidepressants: higher incidence of withdrawal symptoms with venlafaxine*)

Rev Prescrire 2025; 34 (270):135

Traducido por Salud y Fármacos, *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2025;28(3)

Tags: mayor riesgo de síntomas de abstinencia con *venlafaxina*, escoger mejor antidepresivo, advertencias sobre antidepresivos

En 2024, una revisión sistemática y metaanálisis analizó el riesgo de síntomas de abstinencia en pacientes que habían discontinuado un antidepresivo recientemente. Los estudios seleccionados fueron ensayos clínicos comparativos y estudios observacionales [1]. Se excluyó a los estudios relacionados con el uso de antidepresivos para tratar el dolor físico.

Se incluyeron 79 estudios comparativos, de los cuales 44 fueron ensayos clínicos aleatorizados y 35 fueron estudios observacionales. En estos estudios participaron un total de 21.002 pacientes, con un promedio de edad de 45 años, de quienes 16.532 habían discontinuado un antidepresivo y 4.470 habían discontinuado un placebo.

La incidencia de los síntomas de abstinencia tras la interrupción del antidepresivo fue de aproximadamente un 30%. En los grupos placebo de los ensayos clínicos aleatorizados, la incidencia de los síntomas de abstinencia fue de aproximadamente un 15% (alrededor de 1 de cada 6 pacientes).

Entre los inhibidores “selectivos” de la recaptación de serotonina (ISRS) y los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN), la incidencia más alta de síntomas de abstinencia se reportó con el IRSN *venlafaxina* (Effexor XR u

otras marcas). La incidencia más baja se observó con la *fluoxetina* (Prozac u otras marcas), el ISRS con la semivida más larga (de 4 a 6 días) [1, 2].

En la práctica, la mayor incidencia de síntomas de abstinencia con la *venlafaxina* es una razón más para evitar este fármaco. La *fluoxetina* tiene una semivida de eliminación larga, con una reducción lenta de las concentraciones plasmáticas tras su interrupción, lo que contribuye a que el riesgo de síntomas de abstinencia sea menor. Cuando los síntomas de abstinencia son fuertes y afectan la interrupción de un antidepresivo, una opción es considerar sustituir el medicamento con *fluoxetina* y posteriormente reducir la dosis de manera gradual hasta discontinuarla [3, 4].

Referencias

- Henssler J. et al. “Incidence of antidepressant discontinuation symptoms: a systematic review and meta-analysis” *Lancet Psychiatry* 2024; online 10 pages + Suppl. 44 pages.
- Prescrire Rédaction. “Antidépresseurs inhibiteurs dits sélectifs de la recapture de la sérotonine (IRS): fluoxétine, etc.” *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2025.
- Prescrire Rédaction “Dépression chez les adultes: choix d’un médicament de première ligne. Souvent un inhibiteur dit sélectif de la recapture de la sérotonine, voire l’amitriptyline”. *Rev Prescrire* 2024; 44 (489): 517-527.
- Hirsch M. et al. “Discontinuing antidepressant medications in adults” UpToDate. www.uptodate.com accessed 20 August 2024: 31 pages.

Andexanet alfa (Ondexxya) para la hemorragia asociada a un xabán

(*Andexanet alfa (ONDEXXYA®) in xaban-associated bleeding*)

Prescrire International 2025; 34 (271): 151

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2025; 28 (3)

Tags: reversión de la anticoagulación con *andexanet alfa*, ictus isquémico y *andexanet alfa*, *andexanet alfa* y tromboembolismo, factor Xa modificado sin actividad enzimática; reacciones a la infusión de *andexanet alfa*, balance riesgo-beneficio de *andexanet alfa*

En 2020: Nada nuevo

En 2024: No es aceptable

En un ensayo clínico que lo comparó con el “tratamiento habitual” en el que participaron 530 pacientes con hemorragia intracerebral y un hematoma de poco volumen, no se demostró que el *andexanet alfa* tuviera algún efecto sobre los desenlaces clínicos, como las complicaciones causadas por la hemorragia.

Sin embargo, se reportó una incidencia mayor de eventos tromboembólicos, particularmente ictus isquémico, con el *andexanet alfa*, y no se ha descartado que provoque un exceso de mortalidad. A comienzos de 2025, el *andexanet alfa* no se había evaluado en pacientes con hemorragia intracerebral y hematomas de gran volumen.

ONDEXXYA - **andexanet alfa** polvo para solución para infusión intravenosa

• **200 mg** de *andexanet alfa* por vial

AstraZeneca

■ **Antídoto; factor Xa modificado inactivo**

■ **Indicación:** “*pacientes adultos tratados con un inhibidor directo del factor Xa (apixabán o rivaroxabán) cuando hay que revertir la anticoagulación por una hemorragia posiblemente mortal o descontrolada*”. (procedimiento centralizado UE, permiso de comercialización condicional).

Los inhibidores directos del factor Xa (o “xabanes”), como el *apixabán* o el *rivaroxabán*, son anticoagulantes que inhiben al factor de coagulación Xa. Los pacientes que toman estos medicamentos tienen un riesgo mayor de padecer hemorragias graves [1].

El tratamiento para las hemorragias graves asociadas a un xabán se basa en la interrupción del anticoagulante y medidas sintomáticas de emergencia, en particular: hemostasia mecánica, corrección de la hipovolemia y transfusión de productos sanguíneos. En estos casos, la eficacia de los concentrados de complejo de protrombina es incierta y exponen a los pacientes a un riesgo poco claro de trombosis [1].

El *andexanet alfa* es un factor Xa modificado sin actividad enzimática [1]. Se piensa que se une a las moléculas del xabán y les impide unirse al factor Xa nativo, por lo que aumenta la concentración del factor Xa libre. El *andexanet alfa* también se une al inhibidor de la vía del factor tisular (IVFT), una proteína con un efecto inhibitorio de la cascada de coagulación. Al bloquear a IVFT, es posible que el *andexanet alfa* promueva la coagulación [1].

En 2019 se autorizó el *andexanet alfa* en la Unión Europea como antídoto del *apixabán* o el *rivaroxabán* para tratar a pacientes con hemorragias graves que toman alguno de estos anticoagulantes [1]. Su autorización se basó principalmente en los resultados de un ensayo clínico no comparativo, en el que no se demostró que se pudiera considerar un avance terapéutico en términos de los resultados clínicos. En base a los datos de este ensayo clínico y en el mecanismo de acción del *andexanet alfa* se postuló un aumento de los eventos trombóticos [1].

Un ensayo clínico comparativo en 530 pacientes con ictus hemorrágico: no se demostró que mejore los desenlaces clínicos.

Los resultados de un ensayo clínico del *andexanet alfa* versus el “tratamiento habitual” se publicaron en 2024 [2]. Este ensayo clínico aleatorizado sin enmascaramiento incluyó a 530 pacientes que recibían un xabán (por lo general *apixabán*) y que habían padecido una hemorragia intracerebral.

Al inicio, se consideró que tenían hematomas de bajo volumen (menos de 60 ml, mediana del volumen de 10 ml) y deficiencias neurológicas leves o moderadas [2,3]. Habían tomado la dosis más reciente de un xabán hasta 15 horas antes de la aleatorización. En el grupo del tratamiento habitual, los investigadores eligieron un concentrado de complejo de protrombina como tratamiento inicial para la mayoría de los pacientes [2].

En un análisis preliminar planeado en el protocolo, el 28% de los pacientes en el grupo *andexanet alfa* había muerto durante los 30 días posteriores a la aleatorización, versus el 25% en el grupo que recibió el tratamiento habitual [2]. La diferencia no es estadísticamente significativa, pero no se ha descartado un posible aumento de la mortalidad con el *andexanet alfa*. No se reportaron datos sobre la mortalidad después de ese período de 30 días ni se evaluaron las complicaciones de la hemorragia intracerebral.

El criterio principal de valoración fue la “eficacia hemostática” 12 horas después de la aleatorización. La eficacia hemostática se definió como la expansión del volumen del hematoma en un 35% o menos, sin que empeorara la deficiencia neurológica y sin el uso de un tratamiento de “rescate” tras las primeras 3 horas después de la aleatorización. Tal “eficacia” se reportó en el 67% de los pacientes en el grupo *andexanet alfa*, versus el 53% en el grupo que recibió el tratamiento habitual (diferencia estadísticamente significativa). La diferencia se debió principalmente a un menor aumento del volumen del hematoma en el grupo *andexanet alfa*, mientras que los resultados de los otros dos componentes de este criterio de valoración no difirieron notablemente entre los grupos [2].

Incidencia mayor de ictus isquémico.

Se reportó un evento tromboembólico en el 10,3% de los pacientes en el grupo *andexanet alfa* versus el 5,6% en el grupo que recibió el tratamiento habitual, sobre todo ictus isquémico: 6,5% versus 1,5% [2]. El *andexanet alfa* también puede provocar reacciones a la infusión, que se presentan principalmente como enrojecimiento, tos, palpitaciones o urticaria [1].

En la práctica, al no haber demostrado su eficacia para mejorar los desenlaces clínicos, el notable aumento de la incidencia de eventos tromboembólicos con el *andexanet alfa* hace que su balance riesgo-beneficio sea desfavorable.

Revisión de la literatura hasta el 11 de diciembre de 2024

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

1. Prescrire Editorial Staff “Andexanet alfa - Ondexxya®. As an antidote to xabans: inadequate clinical evaluation” *Prescrire Int* 2020; **29** (217): 173-176.
2. Connolly SJ et al. “Andexanet for factor Xa inhibitor-associated acute intracerebral hemorrhage” *N Engl J Med* 2024; **390** (19): 1745-1755 + supplementary appendix: 23 pages.
3. Smith WS and Hemphill JC “Reversing oral anticoagulation in intracerebral hemorrhage” *N Engl J Med* 2024; **390** (19): 1815-1816.

Empagliflozina (Jardiance) para la diabetes tipo 2 a partir de los 10 años*(Empagliflozin (JARDIANCE®) in type 2 diabetes from 10 years of age)**Prescrire International 2025; 34 (271): 155*Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2025; 28 (3)*

Tags: *empagliflozina* conlleva un riesgo de efectos adversos graves, *empagliflozina* y cetoacidosis, *empagliflozina* y fascitis necrotizante del perineo; evitar la *empagliflozina* en niños con diabetes tipo 2

No es aceptable

Las primeras medidas que se deben implementar en los niños y adolescentes con diabetes tipo 2 son un ajuste de la dieta y ejercicio físico regular, al igual que en los adultos. Cuando se requiere tratamiento farmacológico, la primera elección es la *metformina* o una insulina.

La gliflozina *dapagliflozina* (Forxiga) no se debe usar en niños y adolescentes con diabetes tipo 2 ya que no ha demostrado ser efectiva para prevenir las complicaciones clínicas de la diabetes en este grupo etario y expone a los pacientes a un riesgo de efectos adversos graves [1].

La *empagliflozina* (Jardiance – Boehringer Ingelheim) es la segunda gliflozina que se ha autorizado en la Unión Europea para tratar a niños y adolescentes con diabetes tipo 2 a partir de los 10 años [1, 2].

Esta autorización se basa principalmente en un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de 26

semanas, con 105 niños de 10 a 17 años. En estos pacientes, la diabetes tipo 2 no estaba bien controlada, a pesar de que la mayoría estaba tomando *metformina*, en el 40% de los casos combinada con una insulina. El análisis principal se basó en un criterio indirecto de valoración (hemoglobina glucosilada). El ensayo clínico fue demasiado corto para evaluar las complicaciones a largo plazo de la diabetes [2, 3].

Al igual que otras gliflozinas, la *empagliflozina* conlleva un riesgo de efectos adversos graves como cetoacidosis y fascitis necrotizante del perineo [1]. En el ensayo clínico descrito arriba, se reportó hipoglucemia en una proporción más alta de pacientes en el grupo *empagliflozina* que en el grupo placebo, incluso en niños que no estaban recibiendo insulina (15% versus 6%) [2].

En la práctica, al igual que la *dapagliflozina*, se debe evitar la *empagliflozina* en niños con diabetes tipo 2.

Revisión de la literatura hasta el 5 de diciembre 2024

1. “Dapagliflozin (Forxiga®) in type 2 diabetes from 10 years of age” *Prescrire Int* 2023; 32 (249): 152-153.
2. EMA - CHMP “Public assessment report for Jardiance. EMEA/H/C/002677/II/0076” 9 November 2023: 60 pages.
3. HAS - Commission de la Transparence “Avis-Jardiance” 24 April 2024: 23 pages.

Esketamina (Spravato) para la depresión tras el fracaso de varios antidepresivos o cuando el riesgo de suicidio es alto*(Esketamine (SPRAVATO®) in depression after failure of several antidepressants or with a high risk of suicide)**Prescrire International 2025; 34 (269): 89-91*Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2025; 28 (3)*

Tags: eficacia de *esketamina*, trastornos neuropsiquiátricos por consumo de *esketamina*, riesgo de abuso de *esketamina*, posible aumento de suicidios por uso de *esketamina*; balance riesgo-beneficio de *esketamina*, efecto de *esketamina* sobre síntomas psiquiátricos,

Tras la reevaluación, la *esketamina* sigue siendo más peligrosa que beneficiosa

En 2020 y 2022: No es aceptable**En 2024, no es aceptable**

Desde nuestro análisis de 2020, cuando evaluamos el uso de *esketamina* para tratar a los adultos con depresión en quienes habían fracasado varios antidepresivos, se ha publicado un ensayo clínico versus la *quetiapina*, con resultados poco confiables, y dos nuevos ensayos clínicos controlados con placebo.

Los datos de estos tres ensayos clínicos nuevos confirman que añadir *esketamina* a un antidepresivo tiene un efecto incierto y limitado sobre los síntomas. No se han publicado nuevos ensayos clínicos aleatorizados comparativos para la depresión con un riesgo alto de suicidio desde nuestra evaluación de 2022.

Los datos disponibles sobre eficacia de la *esketamina* se deben sopesar con sus riesgos, que incluyen trastornos neuropsiquiátricos frecuentes y riesgo de abuso. También se debe tomar en cuenta un posible aumento de suicidios e intentos de suicidio. A principios de 2025, el balance riesgo-beneficio de la *esketamina* sigue siendo desfavorable.

SPRAVATO - *esketamina* solución para pulverización nasal

• 14 mg de *esketamina* por descarga

Janssen-Cilag

■ **Antagonista del receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA)**

■ **Indicaciones:** en adultos con:

– “trastorno depresivo mayor resistente al tratamiento, que no han respondido a al menos dos tratamientos diferentes con antidepresivos durante el episodio moderado o grave actual”, en combinación con un inhibidor “selectivo” de la recaptación de serotonina (ISRS) o un inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN);

– “episodio de trastorno depresivo mayor de moderado a grave, como tratamiento agudo de corto plazo para reducir rápidamente los síntomas depresivos que, según el criterio médico, representen una emergencia psiquiátrica” en combinación con un antidepresivo oral [procedimiento centralizado UE].

Comparar antes de decidir

Cuando se considera que un tratamiento antidepresivo bien administrado no tiene suficiente eficacia en un adulto que padece un episodio depresivo, es útil analizar la situación reconsiderando el diagnóstico inicial, evaluando el impacto de los síntomas sobre la calidad de vida e identificando cualquier factor responsable de la persistencia o el empeoramiento de la depresión.

Si se considera que los trastornos se relacionan con la ineficacia del antidepresivo, las opciones principales son ofrecer psicoterapia, aumentar la dosis del antidepresivo, cambiar el antidepresivo por otro de una clase farmacológica diferente, añadir un neuroléptico “atípico”, como la *quetiapina*, o considerar la terapia electroconvulsiva [1-4].

Si durante un episodio depresivo agudo el riesgo de suicidio parece alto, la hospitalización de emergencia suele ser una opción para que se pueda establecer una relación de confianza en un entorno seguro. A veces se ofrece un neuroléptico sedante para aliviar la angustia psicológica del paciente [5].

Evaluación inicial de la *esketamina*: efecto incierto sobre los síntomas y efectos adversos neuropsiquiátricos frecuentes.

La Unión Europea autorizó la *esketamina*, un isómero de la *ketamina*, en 2019 como solución para pulverización nasal para tratar a adultos con depresión en quienes han fracasado varios antidepresivos, en combinación con un antidepresivo.

Para este problema, la evaluación inicial de la *esketamina* se basó en tres ensayos clínicos controlados con placebo durante una fase de inicio del tratamiento de cuatro semanas, y en un ensayo clínico que comparó el uso continuo de la *esketamina* versus cambiar a un placebo tras una fase de optimización de 12 semanas. En ese momento, aún se estaba haciendo un ensayo clínico aleatorizado que la comparaba con la *quetiapina* [4].

En 2021 también se autorizó la *esketamina* por vía nasal para tratar a adultos con depresión con un riesgo alto de suicidio, basándose en dos ensayos clínicos controlados con placebo de 25 días [3, 5].

El análisis de los resultados de estos ensayos clínicos mostró que el efecto de la *esketamina* sobre los síntomas es incierto y que tiene efectos adversos frecuentes, sobre todo trastornos neuropsiquiátricos [4, 5].

¿Qué hay de nuevo?

En 2023, se publicaron los resultados del ensayo clínico que comparó a la *esketamina* con la *quetiapina*, generando la oportunidad de revisar los datos de las evaluaciones de la *esketamina* para el problema para el que se había autorizado. Desde nuestra evaluación en 2022, ¿qué más se sabe sobre la eficacia de la *esketamina* en comparación con otros tratamientos para los pacientes con depresión que ya han recibido tratamiento con varios antidepresivos, sobre todo para mejorar la calidad de vida y reducir el riesgo de suicidio? ¿Y qué sucede con los pacientes con depresión y un riesgo alto de suicidio? ¿Qué más se sabe sobre sus efectos adversos?

Para responder estas preguntas, buscamos nuevos ensayos clínicos aleatorizados comparativos y revisiones sistemáticas con

metaanálisis usando la metodología habitual de *Prescrire*, que describimos más adelante. Identificamos ensayos clínicos y revisiones de esta naturaleza que involucraran a pacientes con depresión que ya habían recibido varios antidepresivos, pero ninguno se relacionaba con la depresión con un riesgo alto de suicidio.

Depresión tras el fracaso de varios antidepresivos: algunas remisiones más que con la *quetiapina*, pero los resultados no son confiables.

El ensayo clínico aleatorizado de la *esketamina* versus la *quetiapina* incluyó a 676 adultos que padecían un episodio depresivo que se consideró de moderado a grave y que ya habían recibido al menos dos antidepresivos. Todos los pacientes recibieron un inhibidor “selectivo” de la recaptación de serotonina (ISRS) o un inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) y, además, se los aleatorizó para que recibieran *esketamina* o *quetiapina* [3, 6]. Los pacientes podían participar en el ensayo clínico si no tenían trastornos psicóticos, antecedentes de pensamientos suicidas o intentos de suicidio, episodios cardiovasculares previos ni hipertensión.

Aproximadamente un 5% de los pacientes tenía 65 años o más. La gravedad de la depresión se cuantificó usando la escala de depresión Montgomery-Åsberg (MADRS), que va de 0 a 60. Un episodio depresivo se define con un puntaje de 15 o más, y 60 representa la forma más grave de depresión. La media del puntaje de la depresión al inicio era de 31 (rango: de 6 a 52).

No se ha establecido cuál es el cambio más pequeño en el puntaje que se puede considerar clínicamente relevante: las opiniones varían entre 2 y 9 puntos. En el protocolo de este ensayo clínico no se definió un umbral mínimo. En los ensayos clínicos que se usaron para justificar el permiso de comercialización de la *esketamina* para este problema clínico, el mínimo se fijó en 6,5 puntos [3, 4, 6].

Los resultados de este ensayo clínico son poco confiables, en particular:

1. Porque el ensayo clínico no se ejecutó con doble enmascaramiento (solo los “evaluadores” —quienes determinaron el puntaje MADRS de los pacientes— desconocían el tratamiento que se les había asignado);
2. Por la breve duración de la evaluación (8 semanas); y 3. Por las características iniciales de los pacientes, ya que algunos tenían un puntaje MADRS bajo (menos de 15), lo que pone en duda la validez del diagnóstico de depresión [3, 6].

La proporción de pacientes en remisión (el criterio principal de valoración), definida como un puntaje MADRS de 10 o menor tras 8 semanas de tratamiento, fue del 27% en el grupo *esketamina*, versus el 18% en el grupo *quetiapina* ($p=0,003$) [3, 6].

El promedio de la reducción del puntaje MADRS fue 2,8 puntos mayor en el grupo *esketamina* que en el grupo *quetiapina* tras 8 semanas de tratamiento, y 2,2 puntos mayor tras 32 semanas. Estas diferencias son estadísticamente significativas pero mínimas (dado que el puntaje MADRS va de 0 a 60), y su relevancia clínica es incierta [3, 6]. Este ensayo clínico no se

diseño para demostrar si la *esketamina* mejora la calidad de vida [3, 6].

Depresión tras el fracaso de varios antidepresivos: no se demostró su eficacia en otros dos ensayos clínicos controlados con placebo. Nuestra búsqueda bibliográfica también identificó dos nuevos ensayos clínicos aleatorizados de doble ciego que compararon a la *esketamina* con un placebo: uno en 252 pacientes que ya habían recibido al menos dos antidepresivos y el otro en 202 pacientes, de los cuales dos tercios habían recibido al menos dos antidepresivos [7, 8].

En ambos ensayos clínicos la media del puntaje MADRS inicial era de aproximadamente 37 puntos. Tras cuatro semanas de tratamiento, en un ensayo clínico, el puntaje promedio descendió dos puntos más en el grupo *esketamina* que en el grupo placebo y un punto más en el otro ensayo (diferencias estadísticamente insignificantes). Estos ensayos clínicos no se diseñaron para mostrar si la *esketamina* mejora la calidad de vida [7, 8].

Una revisión sistemática analizó 10 ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo con un total de 1.772 pacientes (uno de los ensayos clínicos evaluó la *esketamina* por vía intravenosa en 30 pacientes). Según un metaanálisis de los datos, la diferencia entre las medias estandarizadas de la gravedad de la depresión era aproximadamente -0,5 el primer día del tratamiento (diferencia estadísticamente significativa), lo que significa que la *esketamina* tuvo una eficacia moderadamente mayor para reducir los síntomas que el placebo. Este efecto no se mantuvo con las administraciones posteriores, con una diferencia en las medias estandarizadas de aproximadamente -0,2 en los días 4 a 28 (diferencia estadísticamente insignificante) [9].

¿Aumento del riesgo de intentos de suicidio y de suicidio?

Nuestra búsqueda bibliográfica no identificó ensayos clínicos que evaluaran la eficacia de la *esketamina* para prevenir los intentos de suicidio o la mortalidad por suicidio. En los ensayos clínicos comparativos que evaluaron a la *esketamina* se reportaron los intentos de suicidio y suicidios como eventos adversos [4-10].

El riesgo de pensamientos suicidas con la *esketamina* nasal se evaluó en una revisión sistemática que identificó cuatro ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo, con un total de 747 pacientes. Ni el análisis combinado de estos ensayos clínicos ni cada ensayo clínico considerado individualmente demostraron una reducción estadísticamente significativa de los pensamientos suicidas [10].

En el ensayo clínico versus la *quetiapina*, con 676 pacientes, dos pacientes intentaron suicidarse y un paciente tuvo pensamientos suicidas en el grupo *esketamina*, versus uno y tres pacientes, respectivamente, en el grupo *quetiapina* [3, 6].

En los dos ensayos clínicos nuevos versus placebo, un paciente murió por suicidio, uno intentó suicidarse y uno tuvo pensamientos suicidas en los grupos *esketamina*, versus un caso de pensamientos suicidas en los grupos placebo [7, 8].

Estos datos se añaden a los casos reportados espontáneamente durante el primer año que se comercializó la *esketamina* en EE

UU. Si se toman en conjunto, estos datos indican un aumento de los pensamientos suicidas y del suicidio con la *esketamina* [5].

Trastornos neuropsiquiátricos frecuentes y riesgo de abuso y adicción.

Al igual que la *ketamina*, el perfil de efectos adversos de la *esketamina* incluye principalmente: trastornos neuropsiquiátricos, incluyendo disociación (es decir, distorsión de tiempo y espacio, percepción alterada del entorno y del propio cuerpo), alucinaciones, confusión, ansiedad, disforia; aumento de la presión arterial; sedación, hipoventilación; trastornos gastrointestinales y trastornos de las vías urinarias (incluyendo cistitis no infecciosa).

En el ensayo clínico *esketamina* versus *quetiapina* o en los dos ensayos clínicos controlados con placebo nuevos no emergieron efectos adversos que fueran desconocidos. En el ensayo clínico *esketamina* versus *quetiapina*, el 92% de los pacientes en el grupo *esketamina* padeció al menos un evento adverso versus el 78% en el grupo placebo y aproximadamente un 5% de los pacientes en cada grupo padeció al menos un evento adverso grave [6-8, 11, 12].

Debido a los efectos sedantes, disociativos y euforizantes de la *esketamina*, durante su evaluación inicial se identificó la posibilidad de abuso y adicción. Los datos de farmacovigilancia obtenidos en EE UU y Europa desde su introducción al mercado también sugieren un riesgo de abuso y adicción. Además, un análisis de los debates en los foros en línea reveló comportamientos que exponen a los pacientes a tales riesgos: los participantes hablaban sobre los efectos psicoactivos que deseaban obtener con la *esketamina*, mezclándola con otros productos, como el cannabis, o cambiando la *esketamina* por la *ketamina* [4, 13].

En la práctica

Al igual que en nuestros análisis previos, los datos de las evaluaciones clínicas disponibles a finales de 2024 mostraron que, mientras que la eficacia de la *esketamina* es incierta, sus peligros incluyen trastornos neuropsiquiátricos frecuentes, abuso y adicción. También se debe tomar en cuenta un posible aumento de los intentos de suicidio y de los suicidios. En estas situaciones complejas, es más prudente probar otras opciones y adaptar el acompañamiento y el cuidado que se proveen al paciente.

Búsqueda bibliográfica y metodología

Nuestra búsqueda bibliográfica se basó en la consulta sistemática en los sitios en línea de la EMA y de la FDA de EE UU hasta el 8 de octubre de 2024. También investigamos en las bases de datos Embase (1980-semana 38 de 2024), Medline (1950-2 de septiembre de 2024) y la biblioteca Cochrane (CDSR 2024, número 9), y consultamos el sitio en línea del registro de ensayos clínicos ClinicalTrials.gov, hasta el 23 de septiembre de 2024.

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

Referencias:

1. Prescrire Editorial Staff "Treatment-resistant depression: no panacea, many uncertainties. Adverse effects are a major factor in treatment choice" *Prescrire Int* 2011; 20 (116): 128-133.
2. Thase M. et al. "Unipolar depression in adults: choosing treatment for resistant depression" UpToDate. www.uptodate.com accessed 24 September 2024: 46 pages.

3. HAS - Commission de la Transparence “Avis-Spravato” 17 July 2024: 33 pages.
4. Prescrire Editorial Staff “Esketamine - Spravato°. «Treatment-resistant» depression: huge risks for uncertain efficacy” *Prescrire Int* 2021; 30 (222): 5-9.
5. Prescrire Editorial Staff “Esketamine (Spravato°) in depression with a high risk of suicide” *Prescrire Int* 2022; 31 (238): 150-151.
6. Reif A et al. “Esketamine nasal spray versus quetiapine for treatment-resistant depression” *N Engl J Med* 2023; 389 (14): 1298-1309 + supplementary appendix + protocol: 427 pages.
7. Chen X et al. “Efficacy and safety of flexibly dosed esketamine nasal spray plus a newly initiated oral antidepressant in adult patients with treatment-resistant depression: a randomized, double-blind, multicenter, active-controlled study conducted in China and USA” *Neuropsychiatr Dis Treat* 2023; 19: 693-707.
8. Takahashi N. et al. “Efficacy and safety of fixed doses of intranasal esketamine as an add-on therapy to oral antidepressants in Japanese patients with treatment-resistant depression: a phase 2b randomized clinical study” *BMC Psychiatry* 2021; 21 (1): 526 (full digital version: 13 pages).
9. Nikolin S. et al. “Ketamine for the treatment of major depression: a systematic review and meta-analysis” *eClinicalMedicine* 2023; 62: 15 pages.
10. Jollant F et al. “Ketamine and esketamine in suicidal thoughts and behaviors: a systematic review” *Ther Adv Psychopharmacol* 2023; 62: 1-25.
11. EMA. “SmPC-Spravato” 22 August 2024.
12. Prescrire Rédaction “Kétamine et eskétamine” Interactions Médicamenteuses Prescrire 2024.
13. Baudot J. et al. “Safety concerns on the abuse potential of esketamine: multidimensional analysis of a new anti-depressive drug on the market” *Fundam Clin Pharmacol* 2022; 36 (3): 572-581.

Linzagolix (Yselti) para los miomas uterinos (*Linzagolix (YSELTY°) in uterine fibroids*)

Rev Prescrire 2025; 34 (270): 118-119

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2025; 28 (3)

Tags: Antagonista de la hormona liberadora de gonadotropinas, *linzagolix* para tratar miomas uterinos, *linzagolix* disminuye el sangrado menstrual, efectos adversos de Yselti, hipoestrogenismo

No es aceptable

Según una evaluación basada en dos ensayos clínicos controlados con placebo, el *linzagolix* disminuye el sangrado menstrual, pero no existe evidencia convincente sobre su eficacia frente a los demás síntomas de los miomas, como el dolor.

El *linzagolix* tiene los efectos adversos desproporcionados que comparten todos los agonistas y antagonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas (debido a que inducen el hipoestrogenismo), que incluyen fracturas y trastornos cardiovasculares.

En la práctica, cuando los síntomas del mioma requieren tratamiento, es prudente seguir usando medicamentos con beneficios y riesgos más claros, a pesar de sus limitaciones.

YSELTY - *linzagolix* comprimidos

• **100 mg o 200 mg** de *linzagolix* por comprimido
Theramex

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

■ **Indicación:** “síntomas de moderados a graves de miomas uterinos en mujeres adultas en edad reproductiva”
[procedimiento centralizado UE].

■ **Dosis:** 100 mg o 200 mg una vez al día, en combinación con 1 mg de *estradiol* + 0,5 mg de *acetato de noretisterona*, excepto cuando una combinación de estrógeno y progestágeno no sea apropiada o cuando la paciente prefiera evitar tal tratamiento. “No se dispone de datos sobre la eficacia o la seguridad del tratamiento después de las 52 semanas”. Si se usa *linzagolix* en una dosis de 200 mg por día sin un estrógeno y un progestágeno, la duración máxima del tratamiento es de 6 meses.

Los miomas uterinos (liomiomas) son tumores benignos que aparecen en el útero. Cuando son sintomáticos, el síntoma más frecuente es el sangrado menstrual doloroso, abundante o

prolongado, que suele disminuir la calidad de vida de las pacientes y puede provocar anemia ferropénica. Después de la menopausia, la mayoría de los miomas permanecen estables o se encogen, y los síntomas desaparecen [1,2].

En las pacientes con sangrado menstrual abundante, un dispositivo intrauterino (DIU) que libera *levonorgestrel* —un progestágeno con beneficios y riesgos bien establecidos— disminuye el sangrado menstrual. Los suplementos de hierro son beneficiosos para las pacientes que padecen anemia. Por lo general, estos tratamientos eliminan la necesidad de una cirugía [1,2].

Los medicamentos disponibles que inducen un estado hipoestrogénico similar a la menopausia tienen un balance riesgo-beneficio desfavorable porque sus efectos adversos son desproporcionados, incluyen fracturas y trastornos cardiovasculares, sobre todo cuando se toman durante más de seis meses.

Los medicamentos en cuestión son los siguientes: los agonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH, o gonadorelina) inyectables, como la *leuprorelina*; y el *relugolix*, un antagonista de la GnRH que se comercializa en comprimidos con una combinación a dosis fijas junto con el estrógeno *estradiol* y el progestágeno *noretisterona*, que se añadieron para reducir los síntomas menopáusicos inducidos por el *relugolix* [1-4].

El *linzagolix* es un antagonista de GnRH que se administra por vía oral —como el *relugolix*— que se ha autorizado en la Unión Europea para el tratamiento sintomático de los miomas uterinos [3].

Dos ensayos clínicos controlados con placebo. No se ha hecho ningún ensayo clínico comparando al *linzagolix* con un DIU de *levonorgestrel*. Su autorización se basa en dos ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo, con protocolos similares, con un total de 1.109 pacientes. En cada uno de estos ensayos, se asignó a las pacientes al grupo placebo o a uno de los cuatro grupos *linzagolix*, en los que recibieron dosis

diarias de 100 mg o 200 mg de *linzagolix*, con o sin una combinación de estrógeno y progestágeno en una dosis usada para el tratamiento de reposición hormonal (1 mg de *estradiol* + 0,5 mg de *noretisterona*), para contrarrestar el estado menopáusico inducido por el *linzagolix* [3,4].

El criterio principal de valoración fue la proporción de pacientes cuyo sangrado menstrual no superaba los 80 ml y era al menos un 50% menor que el valor inicial. En un análisis combinado, durante el sexto mes de tratamiento, el 57% de las pacientes en los grupos que recibieron solo 100 mg de *linzagolix* obtuvieron este resultado, versus el 72% en los grupos de 100 mg de *linzagolix* + tratamiento de reposición hormonal, versus el 75% en los grupos que recibieron solo 200 mg de *linzagolix*, versus el 84% en los grupos que recibieron 200 mg de *linzagolix* + tratamiento de reposición hormonal, versus el 32% en los grupos placebo (diferencias estadísticamente significativas entre los grupos tratados con *linzagolix* y el grupo placebo) [3].

Estos ensayos clínicos no se diseñaron para demostrar la eficacia del *linzagolix* para disminuir el dolor asociado a los miomas, para reducir el volumen del mioma o para mejorar la calidad de vida. Tras seis meses de tratamiento, los niveles de hemoglobina de las pacientes anémicas habían aumentado, en promedio, aproximadamente 1 g/dl en los grupos *linzagolix* en comparación con el placebo (diferencias estadísticamente significativas). En el protocolo, no se planificó ninguna evaluación de la proporción de pacientes que ya no estuvieran anémicas [3,4].

El efecto del *linzagolix* sobre el sangrado menstrual no pareció disminuir en las pacientes que continuaron el tratamiento durante seis meses adicionales [3].

Síntomas perimenopáusicos previsible. Como se podía esperar, el perfil de efectos adversos del *linzagolix* reportado en estos ensayos clínicos fue similar al de los agonistas y antagonistas de GnRH. Incluyó, en particular, señales y síntomas de perimenopausia provocados por el hipoestrogenismo, como sofocos, trastornos del estado de ánimo, hipertensión, sequedad vaginal y pérdida de la densidad mineral ósea, así como prolongación del intervalo QT [2,3].

Interacciones relacionadas con la eliminación renal y la inhibición de CYP2C8. El *linzagolix* se elimina principalmente mediante excreción renal. El resumen europeo de las características del producto (RCP) recomienda que incluso las mujeres con una insuficiencia renal moderada (tasa de filtrado glomerular inferior a 60 ml/min) eviten el *linzagolix* para prevenir la sobredosis [5].

Además, dado que el *linzagolix* inhibe a la isoenzima CYP2C8 del citocromo P450, puede provocar una sobredosis de medicamentos que sean sustratos de esa isoenzima, como la *carbamazepina*, la *isotretinoína*, el *montelukast* y el *paclitaxel* [5].

Riesgo de embarazo. En algunos casos, la ovulación persiste a pesar de usar *linzagolix*. El RCP europeo recomienda usar

“anticonceptivos no hormonales eficaces durante el tratamiento” [3,5].

Revisión de la literatura hasta el 7 de octubre de 2024

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

1. Prescrire Rédaction “Fibromyome utérin” Premiers Choix Prescrire, updated September 2023: 5 pages.
2. Prescrire Editorial Staff “Relugolix + estradiol + norethisterone (Ryeqo®) in uterine fibroids. A risky hormone cocktail” *Prescrire Int* 2023; 32 (244): 5-8.
3. EMA - CHMP “Public assessment report for Yselyt. EMEA/H/C/005442/0000” 22 April 2022: 155 pages.
4. HAS - Commission de la Transparence “Avis-Yselyt” 17 January 2024: 32 pages.
5. European Commission “SmPC-Yselyt” 25 April 2024.

Linzagolix. Opinión de los editores de Prescrire (Editors' Opinion)

Rev Prescrire 2025; 34 (270): 119

Otra vez, efectos adversos en cadena

Supongamos que una empresa farmacéutica llamada MultiCombin sugiere prevenir los efectos adversos de la *gizmolina* añadiendo *noxiozina*, pero después necesitaría prevenir los efectos adversos de esta última. La empresa encuentra rápidamente una solución: ¡añadir un tercer fármaco!

¿Es una situación improbable?

A pesar de que suena rebuscado, es precisamente la solución propuesta por la farmacéutica que comercializa el *linzagolix* para los miomas uterinos, y la EMA estuvo de acuerdo. Para prevenir los efectos adversos del hipoestrogenismo causado por este antagonista de GnRH, la empresa recomienda añadir *estradiol*. Y para prevenir los efectos adversos del estrógeno sobre el endometrio, en particular el riesgo de cáncer recomienda añadir también un progestágeno: la *noretisterona*.

Entonces, las mujeres premenopáusicas que reciben este tratamiento también se arriesgan a padecer los efectos adversos del hipoestrogenismo, que son similares a los síntomas de la perimenopausia, así como los efectos adversos del tratamiento de reposición hormonal con una combinación de estrógeno y progestágeno.

Esta acumulación de medicamentos y los efectos adversos en cadena que provocan serían aceptables si se hubiera demostrado que la eficacia del *linzagolix* supera los riesgos. Pero definitivamente este no es el caso.

En ocasiones, tomar un medicamento para aliviar los efectos adversos de otro que es muy útil puede ser beneficioso para el paciente; pero antes de apilar un medicamento sobre otro, se debe considerar cuidadosamente el beneficio clínico del primer medicamento en la lista. Seguramente, es menos peligroso y más beneficioso para los pacientes descartar un medicamento poco beneficioso en vez de tratar de mitigar sus efectos adversos.

Luspatercept (Reblozyl) para la anemia asociada a la betatalasemia “no dependiente de transfusiones”*(Luspatercept (REBLOZYL®) in anaemia associated with “non-transfusion-dependent” beta-thalassaemia)**Prescrire International 2025; 34 (271): 152-153*Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2025; 28 (3)***Tags: efectos adversos de luspatercept, anemia asociada a betatalasemia no dependiente de transfusiones, balance riesgo beneficio de luspatercept****No es aceptable**

En un ensayo clínico controlado con placebo, el *luspatercept* aumentó la concentración de hemoglobina en sangre, pero no se demostró que prevenga las complicaciones o que mejore la calidad de vida. Se asoció a un riesgo de efectos adversos graves e incluso mortales.

REBLOZYL - *luspatercept* polvo para solución para inyección subcutánea

• **25 mg o 75 mg** de *luspatercept* por vial

Bristol-Myers Squibb

■ **Fármaco de maduración eritroide**

■ **Nueva indicación:** “anemia asociada a la betatalasemia no dependiente de transfusiones” en adultos. [procedimiento centralizado UE – medicamento huérfano]

■ **Nueva dosis:** dosis inicial de 1 mg/kg cada tres semanas, que posteriormente se ajusta según la concentración de hemoglobina y los efectos adversos, generalmente entre 0,6 mg/kg y 1,25 mg/kg cada tres semanas.

La betatalasemia incluye a un grupo heterogéneo de trastornos hematológicos, provocados por diferentes mutaciones en el gen que codifica a la betaglobina, un componente de la hemoglobina. Las diferentes formas de betatalasemia se pueden clasificar en “dependiente de transfusiones” —en las que los pacientes necesitan transfusiones frecuentes o “no dependientes de transfusiones” —

en las que los pacientes pueden necesitar transfusiones esporádicas [1,2].

Por lo general, los pacientes con betatalasemia no dependiente de transfusiones tienen concentraciones de hemoglobina de entre 8 g/dl y 10 g/dl. Esta anemia puede provocar hipersecreción de eritropoyetina y, a su vez, la proliferación excesiva de precursores eritroides, que puede generar tumores benignos formados por tejido hematopoyético en diferentes ubicaciones extramedulares.

Estos tumores se presentan en aproximadamente un 20% de los pacientes con betatalasemia no dependiente de transfusiones. En ocasiones, comprimen órganos adyacentes. En estos pacientes, otras complicaciones de la anemia incluyen: esplenomegalia, hipertensión pulmonar, complicaciones óseas y úlceras crónicas en las piernas. Suelen presentar sobrecarga de hierro, debido en parte al aumento de la absorción intestinal de hierro [1-4].

El tratamiento de la betatalasemia no dependiente de las transfusiones es sintomático. Se basa principalmente en transfusiones de sangre —administradas esporádicamente o durante períodos cortos, durante eventos intercurrentes, como infecciones, procedimientos quirúrgicos, embarazo o complicaciones— y en los quelantes de hierro [1].

Se asegura que el *luspatercept* estimula la maduración de los precursores de los eritrocitos en la médula ósea. En la Unión Europea, se autorizó inicialmente para tratar a adultos con betatalasemia dependiente de transfusiones. Para este problema, su balance riesgo-beneficio es desfavorable, porque su eficacia para reducir la dependencia de las transfusiones es débil, pero se ha mostrado que provoca efectos adversos graves, incluso mortales. Ahora, el *luspatercept* también se autorizó para tratar a adultos con betatalasemia no dependiente de transfusiones [1,5].

Un ensayo clínico controlado con placebo: aumento de las concentraciones de hemoglobina, pero sin un efecto demostrado sobre las complicaciones o la calidad de vida. Los datos de las evaluaciones clínicas del *luspatercept* para este problema provienen principalmente de un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en 145 adultos. Se consideró que los pacientes tenían una forma de betatalasemia no dependiente de transfusiones si recibían menos de cinco unidades de glóbulos rojos empaquetados durante las 24 semanas previas al inicio del ensayo clínico y ninguna durante las 8 semanas previas al ensayo clínico.

Aproximadamente un 85% de los pacientes no habían recibido transfusiones durante las 24 semanas previas al inicio del ensayo clínico. La mitad de los pacientes tenía una concentración de hemoglobina superior a 8 g/dl. El 41% de los pacientes tomó un quelante de hierro durante el ensayo clínico [1].

El criterio principal de valoración fue la proporción de pacientes que “respondieron”, es decir, aquellos cuya concentración de hemoglobina tras el período entre las semanas 13 a 24 fuera al menos 1 g/dl superior a la inicial. No se estableció la relevancia clínica de este criterio indirecto de valoración.

El 77% de los pacientes en el grupo *luspatercept* respondió, versus ninguno en el grupo placebo (diferencia estadísticamente significativa). Este efecto sobre la concentración de hemoglobina puede haber posibilitado que se adivinara a qué tratamiento se había asignado aleatoriamente a los pacientes (“desenmascaramiento funcional”), lo que reduce la calidad de la evidencia que aportan estos datos [1].

Tras un año de tratamiento con *luspatercept*, no se demostró que redujera la sobrecarga de hierro, facilitara el uso de dosis más bajas de la terapia de quelación de hierro, previniera las complicaciones de la betatalasemia o mejorase la calidad de vida de los pacientes [1].

Durante los primeros 12 meses del tratamiento, el 82% de los pacientes en el grupo *luspatercept* no recibió transfusiones de sangre, versus el 45% en el grupo placebo (diferencia estadísticamente insignificante de acuerdo con el protocolo). Según el reporte de evaluación que publicó la EMA, estos resultados se deben interpretar con prudencia, debido a la información limitada sobre los motivos de las transfusiones y la posibilidad de que el desenmascaramiento funcional haya influido en la decisión de transfundir [1].

Mayor incidencia de tumores hematopoyéticos extramedulares, además de muchos otros efectos adversos, en ocasiones graves. Los principales efectos adversos del *luspatercept* son los siguientes: fatiga, disnea, mareos, cefalea, confusión; trastornos gastrointestinales; infecciones; reacciones de hipersensibilidad; reacciones en el lugar de la inyección; trastornos musculoesqueléticos (incluyendo artralgia); trastornos hepáticos (incluyendo aumento de los niveles de transaminasa y bilirrubina); trastornos renales (en ocasiones mortales), incluyendo insuficiencia renal y síndrome nefrótico; trombosis; trastornos cardiovasculares (incluyendo hipertensión y taquiarritmia); y a largo plazo posiblemente cáncer [5].

En el ensayo clínico descrito arriba, además de los efectos adversos que ya se conocían, se reportó la aparición de nuevos tumores hematopoyéticos extramedulares benignos o el empeoramiento de tumores existentes en siete pacientes (7%) en el grupo *luspatercept* (de los cuales cuatro ya tenían esos tumores al inicio), versus un paciente (2%) en el grupo placebo [1].

Selpercatinib (Retsevmo) como tratamiento de primera línea para el cáncer pulmonar metastásico con fusión RET positiva (*Selpercatinib (RETSEVMO®) as first-line treatment in metastatic RET fusion-positive lung cancer*)

Rev Prescrire 2025; 34 (270):121-122

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2025;28(3)

Tags: efectividad de *selpercatinib*, eventos adversos de Retsevmo

No es aceptable

Alargó el periodo de tiempo hasta el empeoramiento del cáncer, pero no se demostró que aumentara la supervivencia (es posible que incluso haya aumentado la mortalidad) en un ensayo clínico versus quimioterapia con o sin *pembrolizumab*. Además, la incidencia de eventos adversos graves fue más alta (35% versus 23%), incluyendo eventos adversos mortales (4,4% versus ninguno).

RETSEVMO - *selpercatinib* cápsulas duras
• 40 mg u 80 mg de *selpercatinib* por cápsula
Lilly

■ **Antineoplásico; inhibidor de diferentes tirosinas cinasas, incluyendo a RET¹**

■ **Nueva indicación:** “adultos con cáncer pulmonar no microcítico avanzado con fusión del gen RET positiva que no han sido previamente tratados con un inhibidor de RET”, en monoterapia [procedimiento centralizado UE, permiso de comercialización condicional].

Los antineoplásicos de elección para los pacientes con cáncer pulmonar no microcítico metastásico que aún no han recibido tratamiento en esta etapa de la enfermedad son el *pembrolizumab* (un anticuerpo inmunoestimulante que se dirige contra PD-1) o la combinación de *pembrolizumab* con quimioterapia basada en platino.

En la práctica, el *luspatercept* tiene un balance riesgo-beneficio desfavorable para los pacientes con betatalasemia no dependiente de transfusiones.

Revisión de la literatura hasta el 11 de diciembre de 2024

En respuesta a nuestra solicitud de información, Bristol-Myers Squibb nos proveyó documentos administrativos y algunas imágenes del empaquetado.

1. EMA - CHMP “Public assessment report for Reblozyl. EMEA/H/C/004444/II/0009” 26 January 2023: 245 pages
2. Prescrire Rédaction “Déférasirox (Exjade®) et thalassémies non dépendantes de transfusions. Une alternative à la déféprone, mais des hépatites et des insuffisances rénales graves” *Rev Prescrire* 2013; 33 (362): 892-893.
3. Filière de santé maladies rares MCGRE “Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS). Syndromes thalassémiques majeurs et intermédiaires” July 2021: 48 pages.
4. Prescrire Editorial Staff “Beta thalassemia in brief: iron overload is a major complication of treatment” *Prescrire Int* 2000; 9 (49): 132-133.
5. Prescrire Editorial Staff “Luspatercept (Reblozyl®) in anaemia associated with beta-thalassaemia” *Prescrire Int* 2023; 32 (245): 44.

En el 1% al 2% de los casos, las fusiones entre el gen que codifica al receptor RET y otro gen están presentes en las células tumorales. Antes de la aparición de tratamientos que se dirigen contra este receptor, el tratamiento no se cambiaba frente a la presencia de tales anomalías [1, 2].

El *selpercatinib* es un inhibidor de diferentes tirosinas cinasas que se dirige contra los receptores RET y VEGF (factor de crecimiento del endotelio vascular). Su balance riesgo-beneficio es incierto en pacientes con cáncer pulmonar no microcítico avanzado o metastásico con fusión RET positiva que ya han recibido una línea de tratamiento. Ahora también se ha autorizado como tratamiento de primera línea [3, 4].

Esta autorización se basa en un ensayo clínico aleatorizado sin enmascaramiento que comparó el *selpercatinib* con la quimioterapia basada en platino con o sin *pembrolizumab* (a elección del investigador) en 261 pacientes. Al inicio, el 93% de los pacientes padecían enfermedad metastásica. En el grupo tratado con quimioterapia, el 19% de los pacientes no recibió *pembrolizumab*.

Cuando se había dado seguimiento a la mitad de los pacientes durante al menos 18 meses, el 20% de los pacientes en el grupo *selpercatinib* había muerto, versus el 18% en el grupo que recibió quimioterapia (diferencia estadísticamente insignificante).

El 41% de los pacientes en el grupo tratado con quimioterapia también recibió *selpercatinib* tras el empeoramiento del cáncer, lo que disminuye las probabilidades de demostrar cualquier posible diferencia entre los grupos. La mediana del intervalo

¹ RET (rearreglo durante la transfección) es un proto oncogén que codifica un receptor de tirosina quinasa involucrado en el desarrollo de células derivadas de la cresta neural y señalización de factores neurotróficos; promueve la proliferación

celular y oncogénesis. Al bloquear RET se interrumpe la señal proliferativa aberrante y se frena el crecimiento tumoral. Fusiones del gen RET se encuentran en algunos pacientes con cáncer de pulmón no microcítico.

hasta el empeoramiento del cáncer (según criterios radiológicos) o la muerte (el criterio principal de valoración) fue de 25 meses en el grupo *selpercatinib*, versus 11 meses en el grupo quimioterapia (independientemente de si los pacientes habían recibido *pembrolizumab*) ($p < 0,001$) [2,5].

Los efectos adversos conocidos del *selpercatinib* son los de los inhibidores de la actividad de la tirosina cinasa asociada a los receptores RET y VEGF, en particular: trombosis venosa y arterial, hipertensión, prolongación del intervalo QT, insuficiencia cardíaca, aneurisma arterial y disección arterial, hemorragias, trastornos de la cicatrización, perforación gastrointestinal o incluso fistulas, eritrodisestesia palmoplantar (síndrome de mano-pie), lesión hepática, enfermedad pulmonar intersticial e hipotiroidismo.

En el ensayo clínico, no se reportaron efectos adversos previamente desconocidos.

Se reportaron eventos adversos graves en el 35% de los pacientes en el grupo *selpercatinib* (en particular, trastornos

cardiovasculares), versus en el 23% en el otro grupo. Estos eventos fueron mortales en 7 pacientes (4,4%) versus ninguno, respectivamente [2, 5, 6].

Revisión de la literatura hasta el 13 de noviembre de 2024

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

1. Prescrire Editorial Staff “Durvalumab (Imfinzi°) + tremelimumab (Imjudo°) + a platinum compound as first-line treatment for certain metastatic lung cancers” *Prescrire Int* 2024; **33** (263): 235-236.
2. HAS - Commission de la Transparence “Avis-Retsevmo” 27 March 2024: 30 pages.
3. Prescrire Editorial Staff “Selpercatinib (Retsevmo°) in certain types of lung or thyroid cancer” *Prescrire Int* 2022; **31** (236): 89-90.
4. EMA “SmPC-Retsevmo” 23 September 2024.
5. Zhou C et al. “First-line selpercatinib or chemotherapy and pembrolizumab in *RET* fusion-positive NSCLC” *N Engl J Med* 2023; **389** (20): 1839-1850 + supplementary appendix: 39 pages.
6. Prescrire Rédaction “Anti-RET: selpercatinib et pralsetinib” Interactions Médicamenteuses Prescrire 2025.

Innovación

Valoraciones que hizo Prescrire de medicamentos nuevos durante 2024: una breve revisión

(*Prescrire's ratings of new drugs in 2024: a brief review*)

Prescrire International 2025; 34 (269): 102-104

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2025;28(3)

Tags: aporte terapéutico de nuevos fármacos, falta de innovación terapéutica, nuevos fármacos no ofrecen ventajas sobre otros tratamientos existentes, tratamientos innovadores, aprobaciones de medicamentos que no aportan valor

- Un año con un avance terapéutico importante, algunos avances prácticos para los niños, pero también muchos productos o indicaciones nuevas que reportan pocos beneficios.

Todos los meses, *Prescrire* publica revisiones sistemáticas independientes de adelantos recientes en el mercado farmacéutico europeo, incluyendo los permisos de comercialización otorgados a nuevos principios activos, nuevas indicaciones, nuevas formas farmacéuticas, etc.

Nuestro objetivo es ayudar a nuestros suscriptores a identificar aquellos que mejoren el cuidado del paciente. También estamos atentos a las reevaluaciones del balance riesgo-beneficio de medicamentos que ya están en el mercado, a las novedades en cuanto a sus efectos adversos, a la escasez de medicamentos y a los retiros del mercado.

En general, menos avances terapéuticos reales que en años anteriores.

Durante 2024 *Prescrire* evaluó 122 permisos de comercialización nuevos, solo 30 de estos añadieron algún beneficio a los que aportan los tratamientos existentes. De los 30, uno (el 0,8% de todos los permisos de comercialización nuevos que evaluamos en nuestra edición en francés durante 2024), representó un avance terapéutico importante (que valoramos como “bravo”): el *fexinidazol* (Fexinidazol Winthrop) para la enfermedad del sueño causada por el *Trypanosoma brucei rhodesiense*. Otros seis (el 5% de nuestras evaluaciones), representaron un avance notable

(que valoramos como “ofrece una ventaja”) y los otros 23 (el 19%), representaron un avance mínimo (que valoramos como “puede ser de ayuda”).

El número de indicaciones o productos nuevos que representaron al menos un avance notable (que evaluamos como “ofrece una ventaja”) estuvo por debajo del promedio que observamos durante los nueve años anteriores.

Casi la mitad de los nuevos permisos de comercialización que analizamos en 2024 (60, o el 49%) no ofrecía ventajas sobre otros tratamientos existentes (los valoramos como “nada nuevo”).

En 14 casos (el 11%), los datos no eran concluyentes (los valoramos como “se reserva la valoración”) y 18 permisos de comercialización nuevos (el 15%) se consideraron más peligrosos que beneficiosos para el problema clínico en cuestión (los valoramos como “no es aceptable”), una proporción más alta que la observada en los últimos años.

Algunos avances prácticos para los niños.

Dos novedades representaron un claro avance práctico para los niños. Uno fue la autorización del *lipegfilgrastim* (Lonquex) para tratar a niños, que reduce a una el número de inyecciones necesarias por ciclo de quimioterapia e incluyó la autorización de una nueva presentación más apropiada para niños que pesan menos de 45kg. El segundo fue la llegada al mercado francés de una dosis de 1,88mg de *leuprorelina* para inyecciones mensuales (Enantone LP), que se corresponde con la dosis recomendada para los casos raros de niños con pubertad precoz central que pesan menos de 20kg.

Otros avances ofrecieron una pequeña ventaja práctica, en particular los comprimidos bucodispersables con 5mg de *dolutegravir* + 60 mg de *abacavir* + 30 mg de *lamivudina* (Triumeq) para los niños infectados por VIH que pesan entre 14 y 25kg, lo que elimina la necesidad de usar dos o hasta tres productos diferentes. También, las cápsulas duras con 100 mg de *trientina* (Cufence), que son útiles para ajustar las dosis diarias de algunos pacientes con enfermedad de Wilson.

Inhibidores de la Janus quinasa: por lo general, es mejor evitarlos para tratar las enfermedades inflamatorias crónicas.

La eficacia de los cuatro inhibidores de la Janus quinasa para tratar las enfermedades inflamatorias crónicas que evaluamos este año fue muy deficiente o no estuvo bien demostrada para justificar la exposición de los pacientes a sus efectos adversos cardiovasculares (incluyendo trombosis venosa y arterial) y a un aumento del riesgo de infecciones graves y de cáncer.

Los medicamentos y las enfermedades en cuestión son los siguientes:

- el *baricitinib* y el *ritlecitinib* para la alopecia areata;
- el *upadacitinib* para la enfermedad de Crohn y para la espondiloartritis axial “no radiográfica” y
- el *tofacitinib* para la espondilitis anquilosante (espondiloartritis axial “radiográfica”).

Permisos de comercialización condicionales: las empresas presionan a la EMA

En 2024 la EMA publicó conclusiones justificadamente desfavorables sobre la renovación de tres permisos de comercialización condicionales. Este tipo de permiso de comercialización se otorga en base a datos incompletos para cubrir una “*necesidad médica insatisfecha*” mientras se espera obtener datos adicionales, a menudo sobre la eficacia del medicamento.

En los tres casos, la presunta eficacia del medicamento no se confirmó con los datos obtenidos desde su entrada al mercado. Los medicamentos fueron los siguientes:

- el *atalureno* (Translarna) para la distrofia muscular de Duchenne;
- el *belantamab mafodotina* (Blenrep) para el mieloma múltiple, que se retiró del mercado a comienzos de 2024 y
- el *ácido obeticólico* (Ocaliva) para la colangitis biliar primaria [1-3].

En el caso del *atalureno*, la Comisión Europea no revocó el permiso de comercialización del medicamento y tomó la peculiar decisión de solicitar que la EMA reanalizara los datos. La EMA reafirmó su decisión tanto a mediados de 2024 como en octubre de 2024, tras otra solicitud de la farmacéutica en cuestión. El 3 de marzo de 2025 la Comisión Europea aún no había publicado su decisión definitiva [2].

Cuadro 1. Valoración acumulada de *Prescrire International* sobre los nuevos permisos de comercialización de fármacos (2015-2024)

Valoración de Prescrire	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	TOTAL N (%)
Bravo	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	2 (0,19)
Un avance real	3	1	1	2	1	2	3	0	0	0	13 (1,22)
Ofrece una ventaja	5	5	9	11	10	6	14	11	10	6	87 (8,19)
Puede ser de ayuda	15	9	18	22	13	18	19	23	20	23	180 (16,95)
Nada nuevo	43	56	45	50	61	55	51	63	73	60	557 (52,45)
Se reserva la valoración	6	5	4	5	9	17	12	13	10	14	95 (8,95)
No es aceptable	15	16	15	9	14	10	9	14	8	18	128 (12,05)
TOTAL	87	92	92	99	108	109	108	124	121	122	1.062 (100)

Fuente: Traducido y adaptado por el equipo editorial de Salud y Fármacos a partir del original *Prescrire International* 2025; 34 (269): 102-104. La adaptación incorpora la columna Total N (%) que resume la valoración acumulada de *Prescrire International* sobre los nuevos permisos de comercialización de fármacos de la última década (2015-2024).

En cuanto al *ácido obeticólico*, la Comisión Europea revocó su permiso condicional de comercialización, pero el Tribunal de Justicia Europeo suspendió temporalmente la decisión en septiembre de 2024: la farmacéutica sostuvo que la EMA no había tomado en cuenta “*su abundante evidencia positiva según los datos de la práctica clínica (real world evidence)*” [3].

Finalmente, la revocación de este permiso de comercialización se confirmó en diciembre de 2024 [4]. El *ácido obeticólico* ha estado en la lista de medicamentos a evitar de *Prescrire* desde el 2019 ya que suele exacerbar los síntomas principales de la enfermedad (prurito y fatiga), y es posible que provoque efectos adversos hepáticos graves que en ocasiones son mortales [5].

Un cuarto caso es el permiso condicional de comercialización del *pralsetinib* (que antes se comercializaba bajo la marca comercial Gavreto), que se revocó a finales de 2024 a pedido de la farmacéutica, tras observarse un aumento de la incidencia de infecciones graves en un ensayo clínico (que se publicará en un número próximo).

El permiso de comercialización de un quinto medicamento, el *darvadstrocel* (que antes se comercializaba como Alofisel), que autorizaron precipitadamente para tratar las fistulas perianales, se revocó a finales de 2024 a pedido de la farmacéutica, debido a los resultados de un segundo ensayo clínico [6].

BRAVO

- *Fexinidazol* (Fexinidazol Winthrop) para la enfermedad del sueño provocada por el *Trypanosoma brucei rhodesiense* (*Prescrire Int* n° 269).

OFRECE UNA VENTAJA

- *Darolutamida* (Nubeqa) en combinación con *docetaxel* para el cáncer de próstata hormonosensible metastásico (*Prescrire Int* n° 260).
- *Dostarlimab* (Jemperli) para el tratamiento de primera línea del cáncer de endometrio avanzado o en recaída con sistemas defectuosos de reparación de errores en el ADN (*Prescrire Int* n° 267).
- *Dupilumab* (Dupixent) para el prurigo nodular (*Prescrire Int* n° 261).
- *Leuprorelina* (Enantone LP) para la pubertad precoz (*Rev Prescrire* n° 486).
- *Lipegfilgrastim* (Lonquex) para prevenir la neutropenia inducida por quimioterapia a partir de los 2 años (*Prescrire Int* n° 263).
- *Bicarbonato de sodio* (Bicafres) para la acidosis metabólica provocada por insuficiencia renal crónica (*Rev Prescrire* n° 487).

PUEDE SER DE AYUDA

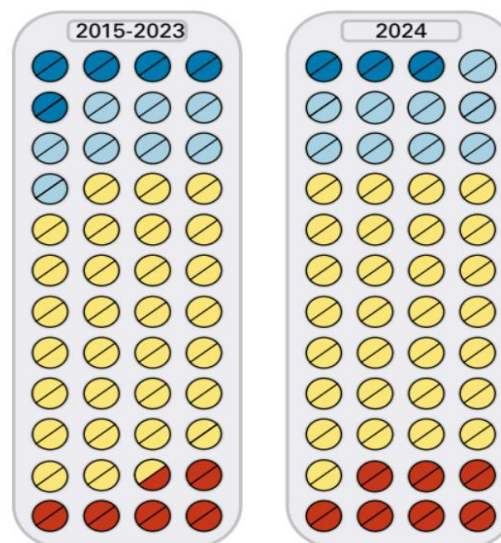
- *Abiraterona* (Abiraterona Sandoz, Ibiron) en comprimidos de 1000 mg para el cáncer de próstata metastásico (*Rev Prescrire* n° 485).
- *Apalutamida* en comprimidos de 240 mg (Erleada) para el cáncer de próstata (*Rev Prescrire* n° 491).
- *Cabotegravir* (Apretude) para la profilaxis preexposición para el VIH (*Rev Prescrire* n° 494).
- *Cemiplimab* (Libtayo) para el cáncer de cuello uterino que empeoró durante o tras la quimioterapia (*Prescrire Int* n° 260).
- *Corifolitropina alfa* (Elonva) para el hipogonadismo hipogonadotrófico en varones adolescentes (*Prescrire Int* n° 260).

- *Dabrafenib + trametinib* (Finlee + Spexotras) para algunos gliomas con una mutación BRAF V600E (*Prescrire Int* n° 269).
- *Dolutegravir + abacavir + lamivudina* (Triumeq) para los niños infectados por VIH que pesan 14 kg o más (*Rev Prescrire* n° 485).
- *Efgartigimod alfa* (Vyvgart) para la miastenia grave generalizada (*Prescrire Int* n° 259).
- *Evinacumab* (Evkeeza) para la hipercolesterolemia familiar homocigótica a partir de los 5 años (*Prescrire Int* n° 267).
- *Vacuna contra el herpes zóster gE/AS01B* (Shingrix) para prevenir el herpes zóster y la neuralgia posherpética (*Prescrire Int* n° 264).
- *Inmunoglobulina normal humana* (Gamunex) para prevenir el sarampión (*Rev Prescrire* n° 485).
- *Lidocaína* en gel (Glydo) para la cistitis intersticial y la proctoscopia (*Rev Prescrire* n° 490).
- *Lidocaína* en gel (Lidbree) para la anestesia local intrauterina (*Rev Prescrire* n° 491).
- *Lorazepam* en solución para inyección (Lorazepam Xilmac) para la preanestesia, las crisis de ansiedad aguda o el nerviosismo agudo (*Rev Prescrire* n° 489).
- *Nifedipina* (Mapakna LP) para el riesgo de parto prematuro (*Rev Prescrire* n° 489).
- *Pegvisomant* de 25 mg y 30 mg (Somavert) para la acromegalia (*Rev Prescrire* n° 483).
- *Posaconazol* (Noxafil) como tratamiento de primera línea para la aspergilosis invasora (*Prescrire Int* n° 268).
- *Risankizumab* (Skyrizi) para la enfermedad de Crohn tras el fracaso de al menos otro inmunosupresor (*Prescrire Int* n° 264).
- *Ruxolitinib* en crema (Opzelura) para el vitiligo (*Prescrire Int* n° 266).
- *Sacituzumab govitecán* (Trodelyv) para el cáncer de mama metastásico con receptores hormonales positivos, tras el fracaso de varios tratamientos (*Prescrire Int* n° 264).
- *Timolol + latanoprost* en colirio sin conservantes (Fixapost) para la hipertensión ocular (*Rev Prescrire* n° 489).
- *Trientina* en cápsulas duras de 100 mg (Cufence) para la enfermedad de Wilson (*Rev Prescrire* n° 493).
- *Ustekinumab* en plumas precargadas (Stelara) para diferentes enfermedades inflamatorias (*Rev Prescrire* n° 494).

NO ES ACEPTABLE

- *Baricitinib* (Olumiant) para la alopecia areata grave en adultos (*Prescrire Int* n° 266).
- *Brimonidina* en colirio de 0,25 mg/ml (Lumobry) para la irritación ocular (*Rev Prescrire* n° 489).
- *Cipaglucosidasa alfa + miglustat* (Pombiliti + Opfolda) para la enfermedad de Pompe de aparición tardía (*Prescrire Int* n° 267).
- *Esketamina* (Spravato) para la depresión, tras el fracaso de varios antidepresivos o cuando el riesgo de suicidio es alto (*Prescrire Int* n° 269).
- *Fenfluramina* (Fintepla) para el síndrome de Lennox-Gastaut (*Prescrire Int* n° 263).
- *Futibatinib* (Lytgobi) como tratamiento de segunda línea para el colangiocarcinoma inoperable o metastásico con una mutación (*Prescrire Int* n° 265).
- *Ivosidenib* (Tibsovo) como tratamiento de segunda línea o de líneas posteriores para algunos colangiocarcinomas (*Prescrire Int* n° 265).
- *Netarsudil* (Rhokiinsa) o *netarsudil + latanoprost* (Roclanda) para el glaucoma crónico (*Prescrire Int* n° 261).
- *Ritlecitinib* (Litfulo) para la alopecia areata grave en adultos y adolescentes (*Prescrire Int* n° 268).
- *Secukinumab* (Cosentyx) para la hidradenitis supurativa (*Prescrire Int* n° 266).
- *Selinexor* (Nexpovio) para el mieloma múltiple refractario o en recaída (*Prescrire Int* n° 262).
- *Solifenacina + tamsulosina* (Vecalmys) para la hiperplasia prostática benigna (*Prescrire Int* n° 263).
- *Sutimlimab* (Enjaymo) para la enfermedad por crioaglutininas (*Prescrire Int* n° 265).
- *Tenofovir alafenamida + emtricitabina + elvitegravir + cobicistat* (Genvoya) para la infección por VIH a partir de los 2 años (*Prescrire Int* n° 265).
- *Tofacitinib* (Xeljanz) para la espondilitis anquilosante (espondiloartritis axial “radiográfica”) (*Prescrire Int* n° 260).
- *Upadacitinib* (Rinvoq) para la enfermedad de Crohn (*Prescrire Int* n° 264).
- *Upadacitinib* (Rinvoq) para la espondiloartritis axial “no radiográfica” (*Prescrire Int* n° 261).
- *Valoctocogén roxaparvovec* (Roctavian) para la hemofilia A (*Prescrire Int* n° 266).

Proporción de autorizaciones en 2024 que mejoraron el cuidado del paciente, en comparación con los nueve años anteriores



- Avance notable
- Avance mínimo
- Sin ventajas probadas
- Más peligroso que beneficioso

Medicamentos que son más peligrosos que beneficiosos: uno menos en el mercado y ¿se retirará otro?

El permiso de comercialización europeo del *ulipristal* de 5 mg (Esmya), que se usa para tratar algunos casos de miomas uterinos, se revocó finalmente a mediados de 2024, a pedido de la farmacéutica. Los datos de la eficacia del uso continuo del *ulipristal* para este problema clínico no fueron concluyentes. Sin embargo, este producto expone a las pacientes a un riesgo de lesión hepática mortal.

El 30 de diciembre de 2024, aún se estaba realizando una revisión del balance riesgo-beneficio de Mysimba —la combinación de *bupropión* + *naltrexona*—, solicitada por la Comisión Europea. La farmacéutica no cumplió su obligación de ejecutar un ensayo clínico post autorización para evaluar los efectos adversos cardiovasculares a largo plazo de esta combinación, autorizada para la pérdida de peso. Este producto tiene efectos adversos cardiovasculares y neuropsiquiátricos desproporcionados, dada su eficacia limitada. Ya era hora de que se lo retirara del mercado. Los dos fármacos de esta combinación han estado en la lista de medicamentos a evitar de *Prescrire* durante años [5].

En resumen

Además de un avance terapéutico importante y algunos avances prácticos para niños, el 2024 no fue un buen año. Aproximadamente un séptimo de los permisos de comercialización nuevos que evaluamos eran opciones peores para los pacientes que las que ya existían, lo que es alarmante, sobre todo debido a que las revocaciones y las retiradas son escasas y casi siempre lentas.

Comentario de Salud y Fármacos

Tras una década de evaluaciones rigurosas, sistemáticas y metodológicamente sólidas sobre los permisos de comercialización de nuevos fármacos, *Prescrire International* publicó los resultados de la valoración acumulada cuyos resultados constituyen una seria alerta para las políticas farmacéuticas, la elaboración de formularios, la farmacovigilancia y la salud pública.

Los datos que resume el Cuadro 1 muestran que más del 52% (n=557) de los medicamentos aprobados en la última década no aportan beneficios clínicos adicionales a las terapias existentes para las mismas indicaciones, lo que cuestiona la pertinencia de su incorporación en los sistemas sanitarios, especialmente en entornos de recursos limitados, porque agrava la presión financiera.

Más grave aún es que la evidencia acumulada muestra que el 12% (n=128) de los nuevos fármacos aprobados que fueron evaluados, conllevan más riesgos que beneficios para los pacientes, configurándose como una falla crítica y reiterada de los mecanismos que deberían velar por proteger los derechos fundamentales a la salud y la vida; y representa una asignación de recursos mal direccionada e ineficiente.

La aprobación y comercialización de medicamentos con escaso o nulo valor terapéutico o peor aún, con perfiles de riesgo desfavorables, compromete la seguridad de la población y la expone a la incertidumbre de eventos adversos graves (que incluyen la muerte) y desvía recursos que podrían destinarse a intervenciones seguras y costo-efectivas que respondan a los problemas prioritarios de las comunidades.

Esta contundente evidencia acumulada por *Prescrire* (Ver cuadro 1), tras una década de aplicar rigor científico y metodológico a la evaluación de los nuevos fármacos aprobados por las agencias reguladoras, demuestra también que menos del 10% de los medicamentos evaluados ofrecen una ventaja o un avance real y menos del 17% de los medicamentos evaluados podrían ser de

ayuda, lo que debería movilizar las voluntades políticas y a los interesados en políticas farmacéuticas, a exigir medidas más estrictas y libres de conflictos de intereses en los procesos de aprobación y regulación de nuevas tecnologías en salud (que en gran parte se pagan con recursos públicos).

Actuar con determinación y contundencia implica fortalecer la independencia de las agencias regulatorias, exigir comparaciones clínicas directas con tratamientos estándar, priorizar el beneficio a los pacientes y la transparencia en los procesos de aprobación, y fortalecer los sistemas de farmacovigilancia post comercialización. Un buen sistema de farmacovigilancia permitiría detectar y retirar de manera oportuna los fármacos con evidentes perfiles perjudiciales para la salud, y aplicar las sanciones y reparaciones a los afectados.

Además del fracaso regulatorio, que genera ineficiencias en el uso de recursos y daños evitables en la población, lo descrito por *Prescrire* cuestiona la eficacia del modelo vigente de I+D, pues los medicamentos verdaderamente innovadores y útiles que se desarrollan son pocos, mientras muchos pacientes siguen sin contar con terapias para abordar sus problemas de salud.

Referencias

1. European Commission. "Commission implementing decision of 23.2.2024 refusing the renewal of the conditional marketing authorisation for the orphan medicinal product for human use "Blenrep - belantamab mafodotin" (...) + "Annex" - Scientific conclusions 23 February 2024: 7 pages.
2. EMA. "Translarna: EMA re-confirms non-renewal of authorisation of Duchenne muscular dystrophy medicine" 18 October 2024: 10 pages.
3. APMnews. "La révocation de l'AMM conditionnelle européenne d'Ocaliva" sus pendue (actualisation)". 5 September 2024: 1 page.
4. EMA. "Revocation of conditional marketing authorisation for Ocaliva" 3 December 2024: 3 pages.
5. Prescrire Editorial Staff "Towards better patient care: drugs to avoid in 2025" *Prescrire Int* 2025; 34 (267): 52-55 (full version: 11 pages), free to download at english. prescrire.org.
6. EMA. "Alofisel withdrawn from the EU market" 13 December 2024: 3 pages.

Aflibercept (Eylea) para la retinopatía de la prematuridad (*Aflibercept (EYLEA®) in retinopathy of prematurity*)

Prescrire International 2025; 34 (271): 153-154

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2025; 28 (3)

Tags: *aflibercept* comparado con fotocoagulación con láser, tratamiento retinopatía del prematuro; *aflibercept* comparado con la fotocoagulación; efectos adversos del *aflibercept* intravítreo, hemorragia conjuntival por *aflibercept*, aumento de la presión intraocular, miodesopsia, queratitis puntiforme, incertidumbre sobre efectos adversos a largo plazo del *aflibercept*

Puede ser de ayuda

Para los lactantes prematuros con retinopatía por la prematuridad, el *aflibercept* puede ser menos eficaz que la fotocoagulación con láser, según una evaluación a corto plazo. También, al decidir qué tratamiento utilizar, se debería tomar en cuenta el riesgo de recurrencia —que parece ser un poco más alto con el *aflibercept*—, las muchas incertidumbres sobre los efectos adversos a largo plazo del medicamento, su eficacia frente a las deficiencias visuales y las desventajas prácticas de las opciones de tratamiento disponibles.

En la práctica, cuando se necesita un tratamiento, el *aflibercept* es una opción para considerar, sobre todo si no se puede realizar la fotocoagulación con láser.

EYLEA - *aflibercept* solución para inyección intravítrea
• 3,6 mg de *aflibercept* en 0,09 ml de solución por jeringa precargada descartable
Bayer

■ Inhibidor del VEGF

■ **Nueva indicación:** "retinopatía del prematuro con enfermedad en la zona I (etapa 1+, 2+, 3 o 3+), zona II (etapa 2+ o 3+) o retinopatía del prematuro agresiva posterior" [procedimiento centralizado UE].

■ **Nueva dosis:** una única inyección intravítrea de 0,4 mg por ojo, equivalente a 0,01 ml de solución. Se pueden tratar ambos ojos el mismo día. Se puede administrar una segunda inyección

entre uno y seis meses después de la primera dosis. La inyección se administra usando el dispositivo dosificador Picleo.

Los lactantes prematuros nacen antes de que se complete la vascularización retiniana, lo que en ocasiones provoca que padezcan una forma de retinopatía que incluye una fase vasoproliferativa [1-4]. Si bien en el 85% de los casos esta “retinopatía del prematuro” se resuelve sin tratamiento, en ocasiones provoca trastornos visuales a largo plazo o incluso ceguera.

Aproximadamente un 30% de los lactantes que nacen antes de la semana 31 de gestación tienen retinopatía, pero solo alrededor de un 30% de los casos requieren tratamiento. Se recomienda hacer pruebas durante las primeras semanas de vida a todos los lactantes que hayan nacido antes de la semana 31 de gestación o en los que nacieron con un peso de 1.250 gramos o menos [1-4].

Fotocoagulación con láser: el tratamiento de referencia.

Cuando se considera que se requiere tratamiento, la opción habitual es la fotocoagulación con láser que ha demostrado aportar un beneficio a largo plazo sobre la visión [1-5]. Este procedimiento se realiza en un quirófano, por lo general bajo anestesia general y tarda entre 60 y 90 minutos en promedio.

Además de los efectos adversos de la anestesia general que incluyen paro cardíaco, los efectos adversos a corto plazo de la fotocoagulación con láser incluyen quemaduras en la córnea o el iris, hemorragia intraocular y aumento de la presión intraocular. A largo plazo, también puede provocar disminución de la visión periférica, miopía, estrabismo y cataratas [1-5].

En la Unión Europea, el *ranibizumab*, un anticuerpo monoclonal que se dirige contra el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), está autorizado para tratar a lactantes prematuros con retinopatía de la prematuridad [6]. El sistema de seguro médico francés no lo cubre para este problema (por eso no evaluamos este producto cuando fue autorizado) debido a la baja calidad metodológica de su evaluación comparativa y a la incertidumbre sobre sus efectos adversos a largo plazo, en particular sobre el desarrollo neurológico [4, 6].

El *afibercept*, otro inhibidor de VEGF, se autorizó inicialmente en la Unión Europea para tratar diferentes trastornos visuales en adultos, en particular la enfermedad macular [4]. Ahora también está autorizado para tratar a algunos lactantes prematuros con retinopatía de la prematuridad.

Es posible que sea menos eficaz que la fotocoagulación con láser y no se ha demostrado que mejore la visión a largo plazo.

Los datos de las evaluaciones clínicas del *afibercept* para tratar este problema provienen principalmente de dos ensayos clínicos de “no inferioridad” aleatorizados sin enmascaramiento versus la fotocoagulación con láser [3, 4, 7]. Estos ensayos clínicos incluyeron a un total de 233 lactantes prematuros, todos con retinopatía. Todos habían nacido antes de las 33 semanas de gestación y la mitad antes de las 27 semanas de gestación. Al comienzo del tratamiento, la media de edad era de 10 semanas [3-5, 7].

Ningún ensayo clínico utilizó la agudeza visual como un criterio de valoración [3-5, 7]. Al año de edad, la proporción de participantes sin retinopatía que requiriera tratamiento y sin daño ocular estructural, como desprendimiento de retina (el criterio principal de valoración), era de aproximadamente un 80% en los grupos de *afibercept* y de fotocoagulación con láser. Pero los resultados no alcanzaron el umbral fijado en los protocolos para la “no inferioridad” del *afibercept* en comparación con la fotocoagulación con láser, lo que significa que el *afibercept* puede tener una eficacia inferior, como se definió con este criterio de valoración [3-5, 7].

La incidencia de recurrencia pareció ser un poco mayor en los grupos *afibercept* que en los grupos de fotocoagulación con láser: en un ensayo clínico, la recurrencia antes del primer año se reportó en el 40% versus el 30% de los pacientes, y en el 31% versus el 26% en el otro ensayo clínico [5, 7]. Estas recurrencias parecieron ocurrir más tarde en el grupo *afibercept* [5, 7]. Según el reporte de la evaluación que publicó la EMA, no se puede descartar un “riesgo de pérdida de oportunidad” con el *afibercept* [3].

De los 113 lactantes prematuros incluidos en uno de los dos ensayos clínicos, se inscribió a 100 en un estudio posterior de seguimiento [4]. A los dos años, aproximadamente un 6% de los participantes padecieron desenlaces oculares estructurales “desfavorables”, como desprendimiento de retina o lesión macular, sin diferencia entre los grupos de los tratamientos [4].

Los diferentes perfiles de efectos adversos del afibercept y de la fotocoagulación con láser. El perfil de efectos adversos del *afibercept* en inyecciones intravítreas incluye, en particular: hemorragia conjuntiva y dolor ocular, aumento de la presión intraocular, miodesopsia, queratitis puntiforme y cataratas; y, con menos frecuencia, endoftalmitis, desprendimiento de retina y, en algunos casos, ceguera [8,9]. Los inhibidores del VEGF se difunden fuera del ojo tratado y pueden provocar eventos arteriales tromboembólicos, hipertensión, insuficiencia cardíaca y reacciones de hipersensibilidad, incluyendo reacciones anafilácticas graves [8, 9].

En los dos ensayos clínicos presentados arriba, cuatro lactantes en los grupos *afibercept* murieron, versus ninguno en los grupos de fotocoagulación con láser [3-5]. Las causas de la muerte fueron displasia broncopulmonar (dos casos), bronquiolitis (un caso) y fallo multiorgánico (un caso): todos se atribuyeron a la prematuridad. Los efectos adversos de los tratamientos fueron los esperados y todos se habían descrito previamente.

Los principales efectos adversos reportados con más frecuencia en los grupos *afibercept* que en los de fotocoagulación con láser fueron hemorragia conjuntival y aumento de la presión intraocular. Los eventos adversos reportados con más frecuencia en los grupos de fotocoagulación con láser incluyeron hemorragia retiniana, edema palpebral, conjuntivitis, astigmatismo y estrabismo [3-5,7].

Los investigadores atribuyeron al *afibercept* un caso de oclusión arterial retiniana en un lactante prematuro [3]. Sigue existiendo incertidumbre sobre los efectos adversos a largo plazo del *afibercept*, en particular sobre el desarrollo neurológico [3,4].

Se han reportado trastornos del desarrollo neurológico en lactantes con retinopatía del prematuro tratados, fuera de indicación, con inyecciones intravítreas de *bevacizumab* (otro inhibidor de VEGF) [3].

Se administra en la cama del lactante prematuro, pero por lo general bajo anestesia general.

La inyección intravítrea de *aflibercept* se puede administrar en la cama del lactante prematuro, a veces bajo anestesia local [4]. Sin embargo, en uno de los ensayos clínicos descritos arriba, el 44% de los lactantes prematuros en el grupo *aflibercept* recibieron el tratamiento bajo anestesia general (de duración no especificada), versus el 66% en el grupo de fotocoagulación con láser [4].

En los lactantes prematuros, el *aflibercept* se administra usando el dispositivo dosificador Picleo, que se diseñó para administrar la dosis recomendada de 0,4 mg de *aflibercept*, es decir, 0,01 ml de solución [3]. El dispositivo se une directamente a la jeringa y la inyección se administra presionando un botón. Tanto el dispositivo dosificador como la jeringa Eylea son descartables [3, 4, 10].

Sería menos ineficiente que el medicamento estuviera disponible en un formato que contenga un volumen de la solución de *aflibercept* que se ajuste mejor a la dosis que se usa en los recién nacidos.

En la práctica, en los lactantes con retinopatía del prematuro que hay que tratar, el *aflibercept* es una opción para considerar, sobre todo cuando no se puede practicar la fotocoagulación con láser.

Revisión de la literatura hasta el 5 de diciembre de 2024

En respuesta a nuestra solicitud de información, Bayer Healthcare nos proveyó documentación sobre su producto.

1. Daruich A, Bremond-Gignac D. “Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS). Prise en charge de la rétinopathie du prématuré” 21 December 2023: 66 pages.
2. Bhatt A. et al. “Retinopathy of prematurity (ROP): Treatment and prognosis” UpToDate. www.uptodate.com accessed 24 July 2024.
3. EMA. CHMP “Group of variations including an extension of indication assessment report for Eylea. EMA/44020/2023” 20 September 2012: 140 pages.
4. HAS. Commission de la Transparence “Avis-Eylea”. 19 July 2023: 27 pages.
5. US FDA – CDER. “Clinical summary review of BLA 125387/S-075”. 7 February 2023: 27 pages.
6. HAS - Commission de la Transparence “Avis-Lucentis”. 15 April 2020: 28 pages.
7. US FDA – CDER. “Statistical review and evaluation. Clinical Studies. BLA125387/S-075” .6 December 2022: 38 pages.
8. Prescrire Rédaction. “Aflibercept (Eylea®) et néovascularisations liées à une myopie forte. Pas d’avantage démontré par rapport au ranibizumab intravitéen” *Rev Prescrire* 2016; 36 (397): 811-812.
9. EMA “SmPC-Eylea” 3 October 2024.
10. Bayer Healthcare “Recommandations pour le traitement par Eylea. Guide prescripteur” July 2023: 30 pages.

Andexanet (Andexxa): Un reversor de los anticoagulantes, cuyo beneficio clínico neto sigue sin demostrarse

(*Andexanet [ANDEXXA]: A Blood Thinner Reversal Agent Whose Net Clinical Benefit Remains Unproven*)

Worst Pills, Best Pills, Mayo de 2025

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2025; 28 (3)*

Tags: resultados de eficacia del ensayo ANNEXA-I, andexanet no aporte beneficio clínicamente significativo, designación de No Usar para andexanet; andexanet duplica el riesgo de episodios trombóticos frente al tratamiento estándar; muertes atribuibles a eventos trombóticos/

En mayo de 2018 la FDA concedió la aprobación acelerada al medicamento inyectable *andexanet* (Andexxa). Este fármaco está indicado para revertir hemorragias potencialmente mortales o incontrolables, causadas por dos anticoagulantes orales que están aprobados para prevenir coágulos sanguíneos y accidentes cerebrovasculares: *apixabán* (Eliquis y genéricos) y *rivaroxabán* (Xarelto y genérico) [1].

En el número de febrero de 2021 de la revista *Worst Pills, Best Pills News*, el Grupo de Investigación en Salud de Public Citizen designó al *andexanet* como No Usar, porque no se había establecido su seguridad y eficacia clínica [2]. Aunque *andexanet* supuestamente revierte las hemorragias al unirse, secuestrar y anular el efecto del *apixabán* y *rivaroxabán*, también puede provocar episodios tromboembólicos graves y potencialmente mortales (coágulos de sangre que se desprenden y obstruyen vasos sanguíneos como las arterias [incluyendo las del corazón, provocando un infarto de miocardio, o las del cerebro, provocando un accidente cerebrovascular isquémico]) [3].

De hecho, desde la aprobación acelerada del fármaco, el etiquetado/ficha técnica de *andexanet* contiene una advertencia en caja negra —la advertencia de seguridad más destacada que impone la FDA— sobre estos efectos adversos tromboembólicos (puede leer esta advertencia en el recuadro de texto más abajo) [4].

En noviembre de 2024, la FDA celebró una reunión del Comité Asesor de Terapias Celulares, Tisulares y Génicas (Cellular, Tissue, and Gene Therapies Advisory Committee) para discutir los resultados de un ensayo clínico postcomercialización con *andexanet*, patrocinado por la industria, llamado ANNEXA-I [5].

En 2018 la FDA exigió la realización de este ensayo para evaluar la eficacia y seguridad de *andexanet*; sin embargo, los resultados del ensayo no se publicaron hasta 2024 [6]. El comité asesor determinó que los resultados de eficacia del ensayo ANNEXA-I no mostraron claramente que el uso de *andexanet* aportara un beneficio clínicamente significativo, lo que confirma nuestra designación de No Usar para este fármaco. El comité también cuestionó el perfil de seguridad de *andexanet*, ya que aumentó el riesgo de episodios trombóticos (coágulos sanguíneos) durante el ensayo.

Durante la audiencia pública de la reunión del comité consultivo, el Grupo de Investigación en Salud de Public Citizen instó a la FDA a rechazar la solicitud del fabricante actual de *andexanet*

(AstraZeneca) de convertir la aprobación acelerada del fármaco en aprobación regular [7]. Hicimos esta recomendación porque el ensayo ANNEXA-I no logró comprobar que *andexanet* aportara un posible beneficio neto en pacientes con hemorragia intracerebral aguda (sangrado en el tejido cerebral), después de haber recibido *apixabán* o *rivaroxabán*.

Advertencia de caja negra para *Andexanet** [8]

ADVERTENCIA: RIESGOS TROMBOEMBÓLICOS, RIESGOS ISQUÉMICOS, PARO CARDÍACO Y MUERTES SÚBITAS

El tratamiento con *andexanet* se ha asociado con eventos adversos graves y potencialmente mortales, incluyendo:

- Eventos tromboembólicos arteriales y venosos
- Paro cardíaco
- Eventos isquémicos, incluyendo infarto de miocardio (ataque al corazón) y accidente cerebrovascular isquémico
- Muertes súbitas

Monitoree los eventos tromboembólicos e inicie el tratamiento con anticoagulantes, cuando sea clínicamente apropiado. Vigile los síntomas y signos que preceden a un paro cardíaco y administre el tratamiento necesario.

* *Ligeramente modificado de la etiqueta que aprobó la FDA.*

El ensayo ANNEXA-I y la decisión de la FDA

En el ensayo ANNEXA-I participaron adultos que desarrollaron una hemorragia intracerebral aguda durante las 15 horas siguientes al tratamiento con *apixabán* o *rivaroxabán*. Según el material informativo de la FDA, en el análisis primario de eficacia del ensayo se utilizaron datos de 404 participantes adultos (204 aleatorizados para recibir *andexanet* y 200 aleatorizados para recibir la atención habitual) [9].

En este ensayo, en términos de eficacia hemostática, un criterio de valoración primario a corto plazo *andexanet* mostró una ventaja del 12% sobre la atención habitual; la tasa observada de hemostasia efectiva fue del 65% en el grupo de *andexanet* y del 53% en el grupo de atención habitual. Este criterio de valoración, medido 12 horas después de la aleatorización, se componía de tres elementos: una expansión del volumen del hematoma igual o inferior al 35% (determinada por los datos de imagen), la ausencia de tratamiento de rescate y un deterioro neurológico mínimo con respecto a la situación inicial.

Aunque la diferencia del 12% fue estadísticamente significativa, su significancia clínica es cuestionable, ya que se debió a la expansión del hematoma; los otros dos componentes del criterio de valoración primario solo difirieron ligeramente entre los dos grupos. Además, la expansión del hematoma 12 horas después de la aleatorización es un plazo más corto que el que recomiendan las guías del Instituto Nacional del Corazón, los Pulmones y la Sangre (*National Heart, Lung, and Blood Institute* o *NHLBI*).

Dado que no se recogieron datos de imagen más allá de las 12 horas, se desconoce el nivel de expansión retardada del hematoma (que es indicio de beneficio a largo plazo). Además, como la expansión del hematoma se midió de forma dicotómica, no captó plenamente el efecto del tratamiento en este criterio de valoración. Cabe destacar que la FDA había comunicado algunos de estos y otros problemas a AstraZeneca durante la fase de

diseño del ensayo, pero la empresa farmacéutica no los abordó.

En cuanto a la seguridad, el 15% de los participantes que recibieron tratamiento con *andexanet* sufrieron episodios trombóticos, en comparación con solo el 7% de los que recibieron la atención habitual. Este aumento del riesgo, al doble, asociado a *andexanet* fue estadísticamente significativo. También lo fue desde el punto de vista clínico, porque el 9% de los participantes tratados con *andexanet* tuvieron una trombosis cerebral, frente al 2% de los que recibieron la atención habitual.

Aunque las tasas de mortalidad fueron comparables entre los dos grupos (28% para *andexanet* y 26% para la atención habitual), las muertes atribuibles a eventos trombóticos se produjeron más del doble de veces en los participantes tratados con *andexanet*.

Por lo tanto, en este ensayo, los graves riesgos de *andexanet* superaron sus beneficios a corto plazo. Como comentamos en nuestro testimonio, otras cuestiones metodológicas importantes que no se discuten en el material informativo de la FDA podrían sugerir que ciertos aspectos del ensayo ANNEXA-I podrían haber inclinado la balanza a favor de *andexanet*. Por ejemplo, mientras que tanto el análisis de seguridad como los análisis de sensibilidad para la eficacia incluyeron a 474 participantes, el análisis primario de eficacia excluyó a 70 de estos participantes. No está claro si esta exclusión favoreció los resultados primarios de eficacia de *andexanet*.

Además, dado que 162 (79%) de los participantes tratados con *andexanet* recibieron una dosis baja del fármaco, los resultados pueden no ser generalizables a los que recibieron una dosis más alta. Además, el hecho de que el 11% de los participantes en el grupo de atención habitual no recibieran tratamiento pudo haber hecho que los resultados fueran peores que si todos esos participantes hubieran recibido algún tratamiento.

En 2018, los revisores clínicos de la FDA que evaluaron la solicitud de aprobación acelerada para *andexanet* concluyeron que "la incertidumbre con respecto al beneficio clínico [de *andexanet*], en combinación con las preocupaciones sobre [su] seguridad, resultaba en que el medicamento tuviera un perfil general beneficio-riesgo desfavorable" [10]. Sin embargo, el director de la FDA, responsable de revisar la solicitud de aprobación acelerada del fármaco, restó importancia a esta preocupación, argumentando que las advertencias de la etiqueta del medicamento "mitigaban" los riesgos. Siete años después, sigue sin haber evidencia neta aceptable que respalde el uso de *andexanet*.

Aunque en diciembre de 2024 la FDA informó a AstraZeneca que no convertiría la aprobación acelerada de *andexanet* en aprobación regular [11], no está claro si la agencia solicitará estudios confirmatorios adicionales para el fármaco o si revocará su aprobación acelerada. Hasta ahora, AstraZeneca ha optado por mantener este caro medicamento en el mercado estadounidense (con un precio en 2020 de US\$27.500 por una dosis baja en adultos) [12].

Qué hacer

Si usted padece una enfermedad que requiere el uso de un anticoagulante oral, comente con su médico el hecho de que actualmente no existe un antídoto de eficacia demostrada para el

apixabán y el *rivaroxabán*, dada la reciente decisión de la FDA de no conceder la aprobación regular a *andexanet*.

Actualmente, designamos al *apixabán* como de Uso Limitado [13] y al *rivaroxabán* como No Usar [14].

Aunque la *warfarina* (Jantoven y genéricos) es incómoda de usar ya que, entre otras cosas, requiere realizar pruebas frecuentes para monitorear los niveles de este medicamento en sangre, tiene un antídoto comprobado y asequible (vitamina K).

A menos que experimente una hemorragia grave y repentina, no suspenda bruscamente su medicación anticoagulante sin consultarlo con su médico, ya que hacerlo puede aumentar el riesgo de desarrollar coágulos sanguíneos o accidentes cerebrovasculares.

Si mientras toma algún anticoagulante se cae o se lesiona (sobre todo si se golpea la cabeza) o si experimenta cualquier signo de hemorragia, coágulo o accidente cerebrovascular busque ayuda médica inmediata.

Referencias

- Food and Drug Administration. Accelerated approval letter for coagulation factor Xa (recombinant), inactivated-zhzo (BL125586/0). May 3, 2018. <https://www.fda.gov/media/113285/download>. Accessed March 6, 2025.
- Overview of the questionable drug andexanet (ANDEXXA). *Worst Pills, Best Pills News*. February 2021. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/1379>. Accessed March 6, 2025.
- AstraZeneca. Label: andexanet alpha (Andexxa). March 2024. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=2d9d90a6-63e6-46ef-96ff-dd6519ae7b6c&type=display>. Accessed March 6, 2025.
- Food and Drug Administration. Summary basis for regulatory action for ANDEXXA/coagulation factor Xa (recombinant), inactivated-zhzo. May 3, 2018. <https://www.fda.gov/media/113954/download>. Accessed March 6, 2025.
- Food and Drug Administration. Summary Minutes: 77th Cellular, Tissue, and Gene Therapies Advisory Committee meeting. November 21, 2024. <https://www.fda.gov/media/185461/download>. Accessed March 6, 2025.
- Connolly SJ, Sharma M, Cohen AT, et al. Andexanet for factor Xa inhibitor-associated acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med*. 2024;390(19):1745-1755.
- Public Citizen. Testimony before the FDA's Cellular, Tissue, and Gene Therapies Advisory Committee regarding andexanet (Andexxa). November 21, 2024. <https://www.citizen.org/wp-content/uploads/2704.pdf>. Accessed March 6, 2025.
- AstraZeneca. Label: andexanet alpha (Andexxa). March 2024. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=2d9d90a6-63e6-46ef-96ff-dd6519ae7b6c&type=display>. Accessed March 6, 2025.
- Food and Drug Administration. FDA briefing document, supplemental application sBLA# 125586/546 for Andexxa (coagulation factor Xa [recombinant], inactivated-zhzo), Cellular, Tissue, and Gene Therapies Advisory Committee Meeting. November 21, 2024. <https://www.fda.gov/media/183674/download>. Accessed March 6, 2025.
- Food and Drug Administration. Summary basis for regulatory action for ANDEXXA/coagulation factor Xa (recombinant), inactivated-zhzo. May 3, 2018. <https://www.fda.gov/media/113954/download>. Accessed March 6, 2025.
- Dunleavy K. FDA rejects J&J's subcutaneous Rybrevant filing and AZ's full approval bid for Andexxa. December 17, 2024. <https://www.fiercepharma.com/pharma/fda-rejects-johnson-johnsons-subcutaneous-rybrevant-astrazenecas-andexxa>. Accessed March 6, 2025.
- Mahan CE. Reply to "key points to consider when evaluating Andexxa for formulary addition." *Neurocrit Care*. 2020;33(1):323-326.
- The blood thinner apixaban (ELIQUIS): An Update. *Worst Pills, Best Pills News*. April 2024. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/1589>. Accessed March 36, 2025.
- Overview of the blood thinner rivaroxaban (XARELTO): An update. *Worst Pills, Best Pills News*. May 2021. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/1397>. Accessed March 36, 2025.

Apomorfina en película sublingual (Kynmobi) para los episodios off en la enfermedad de Parkinson (Apomorphine sublingual film (KYNMOBI®) in "off" episodes in Parkinson's disease)

Rev Prescrire 2025; 34 (270): 117-118

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2025; 28 (3)

Tags: náuseas y vómitos, anemia hemolítica, hipotensión, trastornos neuropsiquiátricos, somnolencia excesiva, discinesia, bostezo, prolongación del intervalo QT, efectos adversos de *apomorfina*, Kynmobi contiene metabisulfito de sodio, trastornos orofaríngeos.

Puede ser de ayuda

Según un ensayo clínico cruzado con 74 pacientes, las formas sublingual y subcutánea de la *apomorfina* tienen una eficacia similar. Difieren en el método de administración y los efectos adversos locales: nódulos dolorosos y necrosis con las inyecciones subcutáneas, y trastornos orofaríngeos con la vía sublingual.

KYNMOBI - *apomorfina* película sublingual

• 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg o 30 mg de *apomorfina*

hidrocloruro por película sublingual

Bial

■ Agonista del receptor de dopamina

■ **Indicación:** "tratamiento intermitente de los episodios "off" en pacientes adultos con enfermedad de Parkinson que no están suficientemente controlados con la medicación antiparkinsoniana por vía oral" [permiso de comercialización francés, procedimiento descentralizado europeo].

■ **Dosis:** se debe tomar durante un episodio "off", con una dosis inicial de 10 mg, que de ser necesario se aumenta en incrementos de 5 mg hasta que la respuesta clínica lograda se considere adecuada, hasta un máximo de 30 mg por dosis y un máximo de cinco dosis por día, con un intervalo de al menos dos horas entre las dosis consecutivas.

En pacientes con enfermedad de Parkinson que tienen fluctuaciones motrices muy molestas (el "fenómeno on-off", durante las cuales los pacientes alternan entre períodos "off", que afectan notablemente los movimientos y el habla, y períodos "on", en los que mejoran), en los que las modificaciones del

tratamiento por vía oral han fracasado, la *apomorfina*, un agonista de la dopamina no derivado del cornezuelo, es una opción [1].

La *apomorfina* está disponible para su uso como inyectable por vía subcutánea (SC), mediante una pluma de inyección, durante los episodios off y también como infusión SC mediante una bomba. Esta última forma de administración es más apropiada para los episodios off muy frecuentes. Tras la inyección SC, el efecto clínico de la *apomorfina* se obtiene rápidamente (aproximadamente 20 minutos en promedio), pero su duración es corta (de 45 a 90 minutos) [1].

En algunos países europeos también se ha autorizado a la *apomorfina* en forma de películas que se colocan bajo la lengua hasta que se disuelven (vía sublingual), para tratar los *episodios off* en pacientes con enfermedad de Parkinson [2].

Eficacia similar a la *apomorfina* por vía subcutánea, según un ensayo clínico sin enmascaramiento

Esta autorización se basa principalmente en un ensayo clínico cruzado, un tipo de ensayo clínico en el que se comparan varios tratamientos sucesivamente en los mismos pacientes [2, 3]. Este ensayo clínico incluyó a 74 adultos (mediana de edad de 64 años) que padecían un promedio de cuatro episodios off por día, que en promedio duraban una hora cada uno.

Tras una fase en la que se fue aumentando la dosis gradualmente (ajuste) hasta alcanzar una dosis tolerable con eficacia clínica para cada vía de administración, se trató a los pacientes durante los episodios off (sin enmascaramiento), con *apomorfina* sublingual hasta cinco veces al día durante cuatro semanas y posteriormente con *apomorfina* por vía subcutánea durante las cuatro semanas siguientes (o los mismos dos tratamientos en el orden inverso). Durante el ensayo clínico, los pacientes siguieron tomando su tratamiento antiparkinsoniano habitual [2, 3].

El criterio principal de valoración fue el cambio en un puntaje usado para evaluar los trastornos motrices en la enfermedad de Parkinson 90 minutos después de la administración de una dosis de *apomorfina* [2]. Este puntaje va de 0 a 132 (el deterioro motriz más grave). Tras cuatro semanas, no se detectó una diferencia en la eficacia entre las dos vías de administración, según el cambio en el puntaje tras la dosis de *apomorfina*, con una disminución media de aproximadamente 14 puntos con ambas vías [2, 3].

Efectos adversos locales que varían según la vía de administración

El perfil de efectos adversos conocido de la *apomorfina* consiste en: trastornos gastrointestinales, incluyendo náuseas y vómitos; hipotensión; trastornos neuropsiquiátricos, incluyendo la necesidad imperiosa de recibir dosis más altas, confusión, alucinaciones y trastornos del control de los impulsos; somnolencia excesiva y episodios de sueño de inicio repentino;

discinesias; prolongación del intervalo QT; anemia hemolítica; y bostezos [1, 4].

El ensayo clínico cruzado descrito arriba no aportó información nueva sobre los efectos adversos sistémicos de la *apomorfina* [2, 3]. La *apomorfina* también tiene efectos adversos locales que varían con la vía de administración, a saber: reacciones en el lugar de la inyección, incluyendo nódulos subcutáneos dolorosos y desagradables, necrosis con la vía SC y trastornos orofaríngeos, incluyendo dolor, eritema, edema (en particular, en labios y lengua), úlceras y xerostomía con la vía sublingual.

En el ensayo clínico cruzado sin enmascaramiento, estos efectos orofaríngeos se reportaron en aproximadamente un 10% de los pacientes. En algunos casos, provocaron que se interrumpiera el tratamiento [2, 3]. El resumen de las características del producto (RCP) recomienda no reanudar el tratamiento si se interrumpe por los efectos adversos orofaríngeos, ya que pueden reaparecer y ser más graves que la reacción inicial [4].

Kynmobi contiene metabisulfito de sodio, que puede provocar reacciones alérgicas graves, incluyendo broncoespasmo [4].

No se debe tragar ni hablar hasta que se haya disuelto por completo, lo que en ocasiones tarda varios minutos

Cada película de *apomorfina* se provee en un sobre individual. Una vez abierto, se coloca la película entera bajo la lengua. Se recomienda que los pacientes no mastiquen ni traguén la película y que no hablen o traguén saliva hasta que se haya disuelto completamente, lo que tarda aproximadamente tres minutos. Es probable que algunos no puedan acatar esta recomendación [4].

Se debería hablar con los pacientes y sus cuidadores sobre las diferencias prácticas entre la *apomorfina* en películas sublinguales o en plumas de inyección para identificar qué formato será más fácil de usar, ya que estos pacientes suelen padecer trastornos motrices y salivales. En el ensayo clínico descrito arriba, el 72% de los pacientes refirió que prefería la vía sublingual sobre la vía SC [3].

En la práctica, la *apomorfina* sublingual es una alternativa a la *apomorfina* en inyecciones subcutáneas, que difiere en particular en sus efectos adversos y en el método de administración.

Revisión de la literatura hasta el 8 de noviembre de 2024

En respuesta a nuestra solicitud de información, Pharma Blue (la representante de Bial en Francia) no nos proveyó documentación sobre su producto.

1. Prescrire Rédaction. "Apomorphine copiée: utilisation délicate en perfusion SC continue" *Rev Prescrire* 2017; 37 (407): 665-666.
2. HAS. Commission de la Transparence "Avis-Kynmobi" 31 January 2024: 22 pages.
3. Stocchi F. et al. "Apomorphine sublingual film compared with subcutaneous apomorphine for off episodes in Parkinson's disease: an open-label, randomized, crossover study" *J Parkinsons Dis* 2023; 13 (8): 1329-1342 + supplementary material: 12 pages.
4. ANSM. "RCP + notice-Kynmobi 10 mg." 9 February 2024.

Cabotegravir (Apretude) para la profilaxis preexposición (PrEP) contra el VIH*(Cabotegravir (APRETUDE®) in HIV pre-exposure prophylaxis (PrEP))*

Rev Prescrire 2025, 34 (270):120-121

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2025; 28 (3)*

Tags: *cabotegravir* profilaxis preexposición VIH, exposición al *cabotegravir* durante un año después de suspensión, semivida de *cabotegravir*, *cabotegravir* aumenta riesgo de resistencia al inhibidor de integrasa, Apretude reduce riesgo de infección por VIH

Puede ser de ayuda

Para la profilaxis preexposición a largo plazo, el *cabotegravir* administrado mediante una inyección intramuscular cada dos meses (tras dos inyecciones iniciales, que se administran con un mes de diferencia) es una alternativa a la combinación de *emtricitabina* + *tenofovir disoproxil* por vía oral una vez al día, sobre todo para los pacientes que tienen dificultades con la toma de dosis diarias.

Después de interrumpir las inyecciones los pacientes siguen expuestos al *cabotegravir* durante al menos un año debido a que tiene una semivida de eliminación larga, lo que aumenta el riesgo de resistencia al inhibidor de la integrasa en pacientes con infección por VIH sin diagnosticar o sin tratar.

La profilaxis con medicamentos contra la infección por VIH siempre debería ser parte de una estrategia completa de prevención, que incluya el uso de preservativos con tanta frecuencia como sea posible y las pruebas de despistaje regulares para detectar infecciones de transmisión sexual.

APRETUDE - *cabotegravir* comprimidos o suspensión de liberación prolongada para inyección intramuscular

- 30 mg de *cabotegravir* por comprimido
- 600 mg de *cabotegravir* en 3 ml de suspensión por vial

ViiV Healthcare

■ **Antirretroviral; inhibidor de la integrasa del VIH**

■ **Indicación:** “en combinación con prácticas sexuales más seguras, para la profilaxis preexposición (PrEP) para reducir el riesgo de infección por VIH-1 entre los adultos y adolescentes de alto riesgo que pesen al menos 35 kg” [procedimiento centralizado UE]

■ **Dosis:**

- inicio del tratamiento: dos inyecciones intramusculares de 600 mg administradas con un mes de diferencia, ya sea al inicio del tratamiento o tras un mes de tratamiento por vía oral con una dosis de 30 mg por día (el objetivo del tratamiento oral “inicial” es probar la “tolerancia” al *cabotegravir*);
- tratamiento de mantenimiento: una inyección de 600 mg cada dos meses.

En 2024 el tratamiento de referencia con medicamentos para prevenir la infección por VIH (profilaxis preexposición o PrEP) era la combinación de *emtricitabina* + *tenofovir disoproxil* por vía oral una vez al día. Su eficacia se correlaciona estrechamente con la adherencia a la dosis recomendada [1,2].

El *cabotegravir* es un inhibidor de la integrasa del VIH. Ya estaba autorizado en la Unión Europea bajo la marca comercial Vocabria para su uso en combinación con *rilpivirina* en pacientes infectados por VIH y ahora también está autorizado en

monoterapia para prevenir la infección por VIH, pero bajo una nueva marca comercial: Apretude [3].

Si es posible, se inicia el tratamiento por vía oral durante un mes, tras lo cual se administra el *cabotegravir* mediante inyecciones intramusculares: las primeras dos inyecciones se administran con un mes de diferencia, seguidas de una inyección cada dos meses [3, 4].

Menos infecciones que con la combinación de *emtricitabina* + *tenofovir disoproxil* en dos ensayos clínicos, probablemente debido a una mejor adherencia al tratamiento

Los datos de las evaluaciones del *cabotegravir* para la profilaxis contra el VIH provienen principalmente de dos ensayos clínicos aleatorizados doble ciego versus *emtricitabina* + *tenofovir disoproxil* en adultos VIH-seronegativos que no se inyectaban drogas ilícitas ni estaban infectados por hepatitis B o C. En estos ensayos clínicos, el *cabotegravir* se administró primero por vía oral durante hasta cinco semanas, seguido de inyecciones intramusculares [2, 5-7].

Uno de los ensayos clínicos inscribió a hombres y mujeres transgénero que tenían relaciones sexuales con hombres (4.566 en total) en EE UU, Sudamérica, el Sudeste Asiático y Sudáfrica [2, 5, 6]. No se especificó la frecuencia del uso de preservativos durante el ensayo clínico.

En un análisis preliminar planeado en el protocolo, tras una mediana de seguimiento de aproximadamente 1,5 años, se reportaron 13 infecciones por VIH en el grupo *cabotegravir* (incluyendo 5 infecciones tras la falta de adherencia a la dosis recomendada en el protocolo o la interrupción del tratamiento), versus 39 infecciones en el grupo que recibió el tratamiento oral dual (incluyendo 37 infecciones tras la falta de adherencia a la dosis recomendada).

La incidencia calculada de las infecciones por cada 100 pacientes tratados durante un año fue de 0,4 en el grupo *cabotegravir*, versus 1,2 en el grupo que recibió el tratamiento dual (diferencia estadísticamente significativa) [2, 5, 6].

El otro ensayo clínico ejecutado en África Subsahariana inscribió a 3.224 mujeres que tenían relaciones sexuales con hombres y que se consideraban en mayor riesgo de infectarse por VIH [2, 5, 7]. En un análisis preliminar planeado en el protocolo, tras una mediana de seguimiento de 1,2 años, ocurrieron 4 infecciones en el grupo *cabotegravir* (incluyendo 2 tras la falta de adherencia a la dosis recomendada o la interrupción del tratamiento), versus 36 casos en el grupo que recibió el tratamiento oral dual (la mayoría tras incumplir la dosis recomendada).

La incidencia calculada de infecciones por cada 100 pacientes tratados durante un año fue de 0,2 en el grupo *cabotegravir*, versus 1,8 en el grupo que recibió el tratamiento oral dual (diferencia estadísticamente significativa) [2, 5, 7].

La autorización del *cabotegravir* como tratamiento profiláctico en adolescentes se basa principalmente en datos farmacocinéticos obtenidos en 64 adolescentes [2].

Resistencia viral en caso de infección por VIH, incluso tras interrumpir el tratamiento

El perfil de efectos adversos que comparten todos los inhibidores de la integrasa del VIH incluye lo siguiente: trastornos de la salud mental (incluyendo alteraciones del sueño y depresión), miopatía, lesión hepática, pancreatitis, aumento de peso y erupciones cutáneas que en ocasiones son graves y se deben a una reacción alérgica. El *cabotegravir* por vía intramuscular también puede provocar reacciones en el lugar de la inyección [3, 8].

Todos los efectos adversos reportados en los dos ensayos clínicos descritos arriba ya se habían descrito para este medicamento [2, 5]. La administración irregular, que provoca niveles excesivamente bajos de *cabotegravir* en sangre, puede resultar en la selección de virus resistentes al inhibidor de la integrasa en pacientes con VIH sin diagnosticar o sin tratar. Por lo tanto, es importante cumplir con el esquema de inyecciones y establecer las condiciones para cambiar a las dosis orales diarias si la inyección se retrasa más de siete días y no es posible administrar una inyección de rescate en las siguientes tres semanas [2, 4].

Durante los ensayos clínicos se reportó resistencia antirretroviral en algunos pacientes infectados por VIH, incluyendo casos de resistencia al antirretroviral recibido como profilaxis, así como a otros antirretrovirales [5]. Tras interrumpir las inyecciones, el *cabotegravir* permanece en el organismo durante al menos un año debido a que tiene una semivida de eliminación larga (entre 6 y 12 semanas) [5]. El descenso lento de las concentraciones plasmáticas de *cabotegravir* también puede contribuir a seleccionar virus resistentes al inhibidor de la integrasa en pacientes con infección por VIH sin diagnosticar o sin tratar [5].

Cemiplimab (Libtayo) + quimioterapia como tratamiento de primera línea para el cáncer pulmonar metastásico o inoperable (*Cemiplimab (LIBTAYO®) + chemotherapy as first-line treatment in metastatic or inoperable lung cancer*)

Prescrire International 2025; 34 (269): 93-94

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2025; 28 (3)

Tags: trastornos inmunomediados, trastornos por *cemiplimab*; muerte por neumonitis atribuida al *cemiplimab*; no hay ensayos clínicos que comparen *cemiplimab* con *pembrolizumab*

Nada nuevo

No hay ensayos clínicos que lo comparen con el *pembrolizumab* (solo o en combinación con quimioterapia citotóxica), el inmunoestimulante de elección para este problema.

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

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

■ **Nueva indicación:** “en combinación con la quimioterapia basada en platino (...) para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer pulmonar no microcítico (CPNM) que expresa a PD-L1 (en $\geq 1\%$ de las células tumorales), sin

No tiene un efecto preventivo inmediato

Cuando se toma por vía oral, el *cabotegravir* tarda algunas horas en alcanzar las concentraciones plasmáticas apropiadas para tener un efecto preventivo [2]. Además, no se ha evaluado el inicio de la profilaxis con *cabotegravir* en forma inyectable en ensayos clínicos comparativos. Según los datos farmacocinéticos, sin un tratamiento previo por vía oral, la eficacia preventiva del *cabotegravir* durante los siete días posteriores a la primera inyección es incierta [5].

Revisión de la literatura hasta el 7 de octubre de 2024

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

Referencias:

1. Prescrire Editorial Staff “Pre-exposure prophylaxis for HIV (PrEP). Useful for some high-risk patients” *Prescrire Int* 2021; **30** (227): 160-161.
2. HAS - Commission de la Transparence. “Avis-Apretude” 29 May 2024: 48 pages.
3. Prescrire Editorial Staff. “Cabotegravir (Vocabria®) and rilpivirine (Rekambys®) IM injections in HIV infection. An alternative to oral two-drug regimens” *Prescrire Int* 2022; **31** (236): 94-95.
4. European Commission. “SmPC-Apretude” 15 September 2023.
5. EMA - CHMP “Public assessment report for Apretude EMEA/H/C/005756/0000” 20 July 2023: 150 pages.
6. Landovitz RJ et al. “Cabotegravir for HIV prevention in cisgender men and transgender women” *N Engl J Med* 2021; **385** (7): 595-608 + supplementary appendix: 45 pages.
7. Delany-Moretlwe S et al. “Cabotegravir for the prevention of HIV-1 in women: results from HPTN 084, a phase 3, randomised clinical trial” *Lancet* 2022; **399** (10337): 1779-1789.
8. Prescrire Rédaction. “Inhibiteur de l'intégrase du HIV” *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2025.

aberraciones EGFR, ALK o ROS1, que tienen: CPNM localmente avanzado y no son candidatos para recibir quimiorradiación definitiva, o CPNM metastásico” [procedimiento centralizado UE].

En el caso de los pacientes con cáncer pulmonar no microcítico inoperable para quienes la quimiorradiación no es una opción o, en pacientes con cáncer pulmonar no microcítico metastásico que aún no han recibido un tratamiento en esta etapa de la enfermedad, la elección del tratamiento depende especialmente de la proporción de células tumorales que expresan la proteína PD-L1 [1, 2].

Si esta proporción es menor al 50%, la primera opción es la combinación de quimioterapia citotóxica con platino y *pembrolizumab*, un inmunoestimulante que inhibe el punto de control inmunitario PD-1. En dos ensayos clínicos, esta combinación alargó la mediana de la supervivencia en comparación con la quimioterapia sola.

Si la proporción de células tumorales que expresan PD-L1 es mayor al 50%, la primera opción es el *pembrolizumab* solo. En dos ensayos clínicos este medicamento fue más eficaz que la quimioterapia para alargar la mediana de la supervivencia, sin aumentar la incidencia de efectos adversos graves [1,2].

El *cemiplimab*, otro inhibidor de PD-1, se autorizó por primera vez en la Unión Europea como monoterapia de primera línea para algunos cánceres pulmonares no microcíticos inoperables o metastásicos en los que al menos un 50% de las células tumorales expresan a PD-L1 [3]. Para este problema, a falta de un ensayo clínico versus *pembrolizumab*, no se ha demostrado que el *cemiplimab* represente un avance terapéutico.

Recientemente también se autorizó al *cemiplimab* en combinación con la quimioterapia con platino, como tratamiento de primera línea cuando al menos un 1% de las células tumorales expresan PD-L1 [2].

Para este problema, no se lo ha comparado directamente con el *pembrolizumab* solo o en combinación con quimioterapia, a pesar de que dichas comparaciones habrían sido factibles y de que la EMA recomendó a la farmacéutica que las realizara [2, 4].

La nueva autorización se basa en un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo del *cemiplimab* en combinación con quimioterapia con platino en 466 pacientes, de los cuales el 85% tenía la enfermedad metastásica [2, 4]. El criterio de inclusión no abarcó la proporción de células tumorales que expresan PD-L1, que era del 1% o mayor en el 70% de los pacientes.

La mediana de la supervivencia (el criterio de valoración principal) se alargó en el grupo *cemiplimab* + quimioterapia: fue de 21 meses versus 13 meses en el grupo placebo + quimioterapia (diferencia estadísticamente significativa). Según análisis que no se planearon en el protocolo, que aportan

resultados menos sólidos que los análisis predefinidos, la diferencia en la mediana de la supervivencia se observó solo en los pacientes en quienes al menos un 1% de las células tumorales expresaban PD-L1 [2, 4].

Otro ensayo clínico aleatorizado sin enmascaramiento comparó al *cemiplimab* + quimioterapia con platino versus quimioterapia en 214 pacientes con cáncer pulmonar no microcítico, en la mayoría de los casos metastásico, en quienes menos del 50% de las células tumorales expresaban PD-L1. La mediana de la supervivencia fue de aproximadamente 15 meses, sin diferencia entre los grupos [2].

En el ensayo clínico en 466 pacientes, el tratamiento se interrumpió con más frecuencia debido a un evento adverso en el grupo *cemiplimab* + quimioterapia (5% versus 2% en el grupo placebo + quimioterapia) [4]. Los efectos adversos del *cemiplimab* fueron los esperados; se reportaron trastornos inmunomediados que afectaron diferentes órganos en el 19% de los pacientes. Un paciente murió por una neumonitis atribuida al *cemiplimab* [4].

Revisión de la literatura hasta el 6 de septiembre de 2024

En respuesta a nuestra solicitud de información, Regeneron nos aportó muy poca documentación administrativa.

Referencias:

1. Prescrire Editorial Staff “Durvalumab (Imfinzi) + tremelimumab (Imjudo) + a platinum compound as first-line treatment for certain metastatic lung cancers” *Prescrire Int* 2024; **33** (263): 235-236.
2. HAS - Commission de la Transparence “Avis-Libtayo” 10 January 2024: 21 pages.
3. Prescrire Editorial Staff “Cemiplimab (Libtayo) as first-line monotherapy for certain lung cancers” *Prescrire Int* 2023; **32** (245): 42.
4. EMA - CHMP “Public assessment report for Libtayo. EMEA/H/C/004844/ II/0028” 23 February 2023: 105 pages.

Dabrafenib (Finlee) + trametinib (Spexotras) para algunos gliomas con una mutación BRAF V600E (*Dabrafenib (FINLEE) + trametinib (SPEXOTRAS) in certain gliomas with a BRAF V600E mutation*) *Prescrire International* 2025; 34 (269): 91-93

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2025; 28 (3)

Tags: eficacia del tratamiento combinado dabrafenib y trametinib, *dabrafenib* + *trametinib* no es superior superior a la quimioterapia citotóxica, seguridad de tratamiento combinado dabrafenib y trametinib, efectos adversos a largo plazo de *dabrafenib* + *trametinib*. datos limitados de *dabrafenib* + *trametinib* en pacientes mayores de 18 años

Puede ser de ayuda

Un efecto antineoplásico prolongado, según una evaluación que utilizó principalmente criterios de valoración de tipo radiológico, pero no se demostró que su eficacia clínica sea superior a la quimioterapia citotóxica.

En un ensayo clínico comparativo sin enmascaramiento, el 47% de los pacientes en el grupo *dabrafenib* + *trametinib* padeció un evento adverso grave, versus el 94% en el grupo *carboplatino* + *vincristina*. Se desconocen los posibles efectos adversos a largo plazo de este tratamiento.

En la práctica, a comienzos de 2025, cuando un glioma alberga una mutación BRAF V600E, la combinación de *dabrafenib* + *trametinib* parece ser una opción para considerar con los pacientes y sus familias.

FINLEE - *dabrafenib* comprimidos dispersables

• **10 mg** de *dabrafenib* por comprimido

SPEXOTRAS - *trametinib* polvo para solución oral

• **4,7 mg** de *trametinib* por frasco (0,05 mg/ml una vez reconstituido)

Novartis

■ **Antineoplásicos; inhibidores de quinasas; inhibidor de BRAF + inhibidor de MEK**

■ **Indicación:** en combinación, para “*pacientes pediátricos de un año y mayores con glioma de bajo grado con una mutación BRAF V600E que requieren tratamiento sistémico (...) [o] con glioma de alto grado con una mutación BRAF V600E que hayan recibido al menos un tratamiento previo de radiación y/o*

quimioterapia” [procedimiento centralizado UE - medicamentos huérfanos].

■ **Dosis:** se determina según el peso corporal. En general, de 20 mg a 150 mg de *dabrafenib* dos veces al día, con 0,3 mg a 2 mg de *trametinib* (que se corresponde con 6 ml a 40 ml de solución oral) una vez al día, al menos 1 hora antes o 2 horas después de una comida, hasta que la enfermedad empeore o que se presenten efectos adversos inaceptables. El *trametinib* se toma todos los días a la misma hora, con una de las dos dosis de *dabrafenib*. “Se dispone de datos limitados en pacientes mayores de 18 años”.

■ **Condiciones de conservación:** para el *trametinib*: entre 2°C y 8°C antes de reconstituirlo. La solución reconstituida se puede conservar hasta 35 días a menos de 25°C.

Los gliomas representan aproximadamente la mitad de los tumores del sistema nervioso central en niños y adolescentes [1]. Son un grupo diverso de cánceres raros con diferentes pronósticos que dependen en particular de su localización y de cuánto han empeorado.

Los gliomas se pueden dividir en dos grandes categorías: los tumores de “bajo grado” con una tasa de supervivencia a los 10 años de aproximadamente un 90%, pero que en ocasiones pueden provocar trastornos clínicos graves (alteraciones visuales, trastornos del equilibrio, cambios en el comportamiento, etc.); y los tumores de “alto grado” con una mediana de la supervivencia entre 9 y 15 meses desde el diagnóstico [1-3].

El primer paso en el tratamiento de los gliomas es extirpar quirúrgicamente todo lo que se pueda del tumor [1, 2, 4].

Por lo general la quimioterapia citotóxica se propone: 1. Tras la extirpación de un glioma de alto grado (aunque haya sido completa), 2. Tras la extirpación incompleta de un glioma de bajo grado o 3. Si hay empeoramiento de la enfermedad tras la cirugía. A principios de 2025 aún no se había determinado la quimioterapia de elección. Una opción, sobre todo para los gliomas de bajo grado, es la combinación de *carboplatino* + *vincristina* [1-4].

Combinación de dos inhibidores de la tirosina quinasa

La Unión Europea autorizó inicialmente el *dabrafenib*, un inhibidor de la tirosina quinasa BRAF y el *trametinib*, un inhibidor de diferentes proteínas quinasas del sistema MEK, para usarlos en combinación en el tratamiento de algunos melanomas en adultos, bajo las marcas Tafinlar y Mekinist, respectivamente [1].

Recientemente, estos dos antineoplásicos se autorizaron —bajo nuevas marcas comerciales y nuevas formas farmacéuticas— para utilizarlos en combinación para tratar a niños a partir de 1 año y adolescentes con ciertos gliomas que alberguen una mutación BRAF V600E [1]. Esta mutación está presente en aproximadamente un 17% de los gliomas de bajo grado en niños y en el 6% de los gliomas de alto grado en niños o adultos jóvenes [1].

Gliomas de bajo grado: alarga el plazo hasta la progresión radiológica, sin evidencia de que tenga más eficacia clínica

Se ejecutó un ensayo comparativo que involucró a 110 pacientes (mediana de edad de 9,5 años) con un glioma de bajo grado que albergaba la mutación BRAF V600E y que había empeorado tras

la cirugía (aproximadamente un 83% de los pacientes) o que era inoperable. Ninguno de los pacientes había recibido citotóxicos previamente.

Se los aleatorizó para que recibieran una de las dos combinaciones, sin enmascaramiento: *dabrafenib* + *trametinib* o *carboplatino* + *vincristina* [1, 2]. Tras una mediana de seguimiento de 19 meses, un paciente en el grupo *carboplatino* + *vincristina* había muerto. La mediana del plazo hasta el empeoramiento de la enfermedad (que se definió principalmente en base a resultados radiológicos) o la muerte, fue de aproximadamente 20 meses en el grupo *dabrafenib* + *trametinib* versus 7 meses en el grupo *carboplatino* + *vincristina* ($p < 0,001$).

El 47% de los pacientes en el grupo *dabrafenib* + *trametinib* “respondió” al tratamiento (el criterio principal de valoración, definido principalmente por los resultados radiológicos), versus el 11% en el grupo control ($p < 0,001$); se observó una respuesta “completa” (definida con diferentes criterios, incluyendo la desaparición completa de las lesiones cerebrales en las imágenes) en el 3% de los pacientes en cada grupo [1, 2].

No se demostró que la combinación de *dabrafenib* + *trametinib* tenga eficacia contra los trastornos clínicos asociados a la enfermedad, dado que estos trastornos no se incluyeron en los criterios principales de valoración y que el ensayo clínico no tuvo enmascaramiento [1-3].

Gliomas de alto grado: evaluación no comparativa

Se ejecutó un ensayo clínico no comparativo con 41 pacientes (mediana de la edad de 13 años) con un glioma de alto grado que albergaba una mutación BRAF V600E, que fue refractario al tratamiento de primera línea o que había recaído tras recibir dicho tratamiento. Todos recibieron la combinación de *dabrafenib* + *trametinib* [1, 2].

Tras una mediana de seguimiento de 45 meses, el 41% de los pacientes había muerto [1, 2]. El 56% de los pacientes “respondió” al tratamiento (el criterio principal de valoración, definido principalmente por los resultados radiológicos). Se observó una respuesta completa en 14 pacientes (34%). La mediana estimada de la duración de la respuesta fue de 27 meses.

A falta de un grupo control, es imposible determinar si la combinación de *dabrafenib* + *trametinib* representa un avance terapéutico para estos pacientes, sobre todo porque los pacientes con un glioma de alto grado parecen tener una expectativa de vida más larga cuando el tumor alberga la mutación BRAF V600E que cuando no la tiene [1, 2].

Menos trastornos hematológicos

Los efectos adversos conocidos de la combinación de *dabrafenib* + *trametinib* en adultos incluyen, en particular: fiebre alta, cefalea, artralgia, trastornos gastrointestinales, reacciones cutáneas (incluyendo síndrome de Stevens-Johnson), hiperglucemia, neutropenia, hipertensión, enzimas hepáticas elevadas, insuficiencia cardíaca, trombosis venosa profunda, episodios hemorrágicos, cánceres, perforación gastrointestinal, trastornos oculares (incluyendo uveítis y desprendimiento de retina), insuficiencia renal, rabdomiólisis, pancreatitis y enfermedad pulmonar intersticial [5]. También se han reportado casos de síndrome de lisis tumoral [6].

Los datos de los ensayos clínicos en niños y adolescentes que hemos descrito no revelaron efectos adversos que fueran previamente desconocidos [1]. Los pacientes con glioma de bajo grado parecieron tolerar mejor la combinación de *dabrafenib* + *trametinib* que la combinación de *carboplatino* + *vincristina*: el 47% de los pacientes en el grupo *dabrafenib* + *trametinib* padeció al menos un evento adverso grave, versus el 94% en el grupo *carboplatino* + *vincristina* (la diferencia se debe principalmente a una incidencia menor de trastornos hematológicos); y el 4% de los pacientes versus el 18% interrumpieron permanentemente el tratamiento debido a un evento adverso. Los resultados pierden solidez debido a que el ensayo clínico no tuvo enmascaramiento [1, 2].

Aumento de peso y consecuencias desconocidas sobre el crecimiento y el desarrollo

Se reportó un aumento importante de peso con la combinación de *dabrafenib* + *trametinib* en el 7% de los pacientes, versus ninguno en el grupo *carboplatino* + *vincristina*. Se desconocen las causas de este efecto adverso [1].

El seguimiento fue demasiado corto para determinar el efecto de la combinación de *dabrafenib* + *trametinib* sobre el crecimiento y el desarrollo de los niños [1]. Los estudios en crías de animales revelaron alteraciones del crecimiento óseo, toxicidad renal y testicular, y retraso de la maduración sexual femenina [6, 7].

Cuidado con la frecuencia de administración del *dabrafenib* y el *trametinib*, porque son diferentes

Los comprimidos de *dabrafenib* se dispersan en agua en uno de los vasos dosificadores que se proveen en la caja. Una vez que están completamente dispersados (lo que puede tardar al menos tres minutos) la preparación se debe administrar en los siguientes 30 minutos [6].

La solución oral de *trametinib* es reconstituida por un farmacéutico que añade 90 ml de agua purificada o destilada al frasco con el polvo. Posteriormente, se extrae la dosis con la jeringa para la administración oral disponible en la caja, que está graduada hasta los 20 ml [7].

Las diferentes frecuencias de administración de estos dos medicamentos pueden provocar errores y sobredosis. Se reportaron errores de frecuencia en los ensayos clínicos: un paciente recibió *dabrafenib* tres veces en lugar de dos veces en un día, y otros dos pacientes recibieron *trametinib* dos veces en lugar de una [1].

A pesar de que los prospectos del *dabrafenib* y el *trametinib* solo especifican que se deben usar guantes para limpiar la solución que se derrame, sería sensato usarlos también al preparar y administrar estos medicamentos [6].

Revisión de la literatura hasta el 2 de octubre de 2024

1. EMA – CHMP. “Public assessment report for Finlee. EMEA/H/C/005885/0000” 14 September 2023 + “Public assessment report for Spexotras. EMEA/H/C/005886/0000” 9 November 2023: 288 pages.
2. HAS. Commission de la Transparence. “Avis-Finlee/Spexotras”. 10 July 2024: 23 pages.
3. US FDA - CDER “Application number 217513Orig1s000/217514Orig1s000. Multi-discipline review” 16 May 2023: 240 pages.
4. NCCN. “Pediatric Central Nervous System Cancers. Version 1.2024” 26 February 2024: 73 pages.
5. Prescrire Editorial Staff. “Dabrafenib - Tafinlar° and trametinib - Mekinist° combined, as adjuvant therapy for stage III melanoma with a BRAF V600 mutation. Lower risk of recurrence, but more adverse effects and no comparison with other antineoplastics” *Prescrire Int* 2020; **29** (216): 147-149.
6. EMA. “SmPC+PL-Finlee”. 18 July 2024 .
7. EMA. “SmPC+PL-Spexotras” 18 July 2024.

Elranatamab (Elrexfio) para el mieloma múltiple tras al menos tres líneas de tratamiento

(*Elranatamab (ELREXFIO°) in multiple myeloma after at least 3 lines of treatment*)

Rev Prescrire 2025; 34 (270): 123

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2025; 28 (3)

Tags: *elranatamab*, activador de células T anti-BCMA y anti-CD3, síndrome de liberación de citosinas, liberación de citosinas y *elranatamab*, trastornos neurológicos atribuidos al *elranatamab*, trastornos neurológicos inmunomediados, anemia, neutropenia, trombocitopenia, muertes relacionadas con efectos adversos de *elranatamab*

Nada nuevo

Un anticuerpo anti-CD3 y anti-BCMA, como el *teclistamab*, que se evaluó en un único ensayo clínico no comparativo y que tiene efectos adversos graves y en ocasiones, mortales.

ELREXFIO - *elranatamab* solución para inyección subcutánea 44 mg de *elranatamab* en 1,1 ml de solución o 76 mg en 1,9 ml de solución (40 mg/ml)

Pfizer

- Activador de células T; anticuerpo monoclonal anti-CD3 y anti-BCMA
- Indicación: “en monoterapia, para tratar a pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída y refractario que han

recibido al menos tres tratamientos previos, incluyendo un inmunomodulador, un inhibidor del proteasoma y un anticuerpo anti-CD38, y que han presentado un empeoramiento de la enfermedad tras el último tratamiento” [procedimiento centralizado UE, permiso de comercialización condicional – medicamento huérfano].

- Dosis: 12 mg el día 1, 32 mg el día 4, y posteriormente 76 mg una vez por semana desde la semana 2 hasta la 24; después, 76 mg cada 2 semanas. El tratamiento continúa hasta que empeore la enfermedad o que los efectos adversos sean inaceptables.
- Condiciones de conservación: “2°C a 8°C”.

A comienzos de 2025 no había un tratamiento de referencia para los pacientes con mieloma múltiple que hubieran empeorado a pesar de recibir varias líneas de tratamiento [1]. Es posible que el tratamiento con células CAR-T que se dirigen contra el antígeno de maduración de células B (BCMA) alargue la supervivencia de los pacientes que parecen estar en buen estado como para tolerar sus efectos adversos graves [1].

En una evaluación que se basó principalmente en un ensayo clínico no comparativo, no se demostró que el *teclistamab* —un anticuerpo monoclonal que debe activar las células T al dirigirse simultáneamente contra el CD3 presente en la superficie de estas células y contra el BCMA presente en la superficie de las células B malignas— representa un avance terapéutico [1].

Al igual que el *teclistamab*, el *elranatamab* es un activador de células T anti-BCMA y anti-CD3 que se autorizó en la Unión Europea para tratar el mieloma múltiple que ha empeorado tras al menos tres líneas de tratamiento [2].

Este permiso de comercialización se basa principalmente en un ensayo clínico no comparativo con 123 pacientes (de entre 36 a 89 años) con mieloma refractario a al menos un “inmunomodulador” (como la *lenalidomida*), un inhibidor del proteasoma (como el *bortezomib*) y un anticuerpo anti-CD38 (como el *daratumumab*). Casi todos los pacientes habían recibido al menos tres líneas de tratamiento, pero ningún medicamento que se dirigiera contra BCMA [2,3].

El 61% de los pacientes “respondieron” al tratamiento según criterios bioquímicos y radiológicos (el criterio principal de valoración). El 71% de los que respondieron, tuvieron una duración de la respuesta de al menos 15 meses [3]. La probabilidad estimada de seguir con vida 15 meses después de iniciar el tratamiento fue del 56%.

Dado que este ensayo clínico no incluyó un grupo control, no puede demostrar que el *elranatamab* alargue la supervivencia o que sea eficaz según otros criterios clínicos, como los síntomas de la enfermedad [2, 3].

Los efectos adversos del *elranatamab* se evaluaron principalmente en 183 pacientes con mieloma refractario (incluyendo a los participantes en el ensayo clínico no comparativo) que recibieron la dosis autorizada del medicamento [3, 4].

Los principales efectos adversos del *elranatamab* fueron los que se habían observado con el *teclistamab*, incluyendo síndrome de

liberación de citosinas (se reportó en el 58% de los pacientes) que en particular provocó fiebre, hipotensión e hipoxia, y a menudo provocó que se usara un inmunosupresor. Se reportaron trastornos neurológicos atribuidos al *elranatamab* en el 7% de los pacientes, incluyendo encefalopatía y neuropatía. El 3% de los pacientes padeció trastornos neurológicos inmunomediados, incluyendo en particular, trastornos graves de la conciencia y convulsiones. Los demás efectos adversos del *elranatamab* fueron anemia, neutropenia, trombocitopenia, en algunos casos infecciones graves, episodios hemorrágicos y reacciones en el lugar de la inyección [3, 4].

Estos efectos adversos provocaron la interrupción del tratamiento o la reducción de la dosis en el 74% de los pacientes [3]. Seis pacientes (3%) murieron por un efecto adverso del *elranatamab* (en la mayoría de los casos, una infección) [3].

Dado que el aumento de liberación de citosinas que provoca el *elranatamab* puede inhibir a las isoenzimas del citocromo P450, es probable que el *elranatamab* aumente la incidencia y la gravedad de los efectos adversos de muchos medicamentos metabolizados por este sistema enzimático [4].

En la práctica, a comienzos de 2025, hay muchos medicamentos autorizados para tratar a pacientes con mieloma múltiple que ha empeorado tras varias líneas de tratamiento, pero no se sabe cuál es la mejor opción porque no se dispone de datos apropiados producto de las evaluaciones.

Revisión de la literatura hasta el 18 de octubre de 2024

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

Referencias:

1. Prescrire Editorial Staff. “Teclistamab (Tecvayli®) in multiple myeloma after several lines of treatment” *Prescrire Int* 2024; **33** (256): 42.
2. HAS - Commission de la Transparence. “Avis-Elrexfio” 24 April 2024: 23 pages.
3. EMA – CHMP. “Public assessment report for Elrexfio. EMEA/H/C/005908/0000” 12 October 2024: 124 pages.
4. EMA. “SmPC-Elrexfio”, 25 January 2024.

Empagliflozina (Jardiance) para la enfermedad renal crónica (*Empagliflozin (JARDIANCE®) in chronic kidney disease*) *Prescrire International* 2025; 34 (269): 98-99

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2025; 28 (3)

Tags: incertidumbre frente a menor tasa de mortalidad y menor incidencia de insuficiencia renal terminal en el grupo *dapagliflozina* versus grupo placebo, mayor frecuencia de cetoacidosis en el grupo *dapagliflozina*

Nada nuevo

En un ensayo clínico aleatorizado controlado con placebo con aproximadamente 6.600 pacientes con enfermedad renal crónica (en la mayoría de los casos, de moderada a grave), tras una mediana del seguimiento de dos años, la *empagliflozina* principalmente enlenteció el empeoramiento de la función renal, como se reportó previamente con la *dapagliflozina*. No se demostró que tuviera ningún efecto sobre la mortalidad. La *empagliflozina* tiene los mismos efectos adversos —en

ocasiones, graves— que otras gliflozinas, incluyendo infecciones, cetoacidosis y amputaciones.

JARDIANCE - *empagliflozina* comprimidos

• 10 mg de *empagliflozina* por comprimido

Boehringer Ingelheim

■ **Inhibidor del SGLT2**

■ **Nueva indicación:** “*enfermedad renal crónica*” en adultos [procedimiento centralizado UE]

■ **Dosis:** 10 mg una vez al día.

La enfermedad renal crónica se caracteriza por la disfunción renal que se presenta, y que incluye el aumento de la excreción de albúmina en la orina (que se evalúa mediante el cociente de

albúmina/creatinina en orina) y/o la disminución de la tasa de filtrado glomerular durante un período de al menos tres meses. La enfermedad renal crónica se asocia a complicaciones cardiovasculares, evolución a insuficiencia renal terminal y aumento de la mortalidad [1-3].

Para los pacientes con enfermedad renal crónica, el medicamento de elección para enlentecer el empeoramiento de la enfermedad suele ser una enzima convertidora de la angiotensina (ECA) o un bloqueador del receptor de angiotensina II (BRA).

Un ensayo clínico aleatorizado comparó a la *dapagliflozina*, un inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2) (gliflozina) versus placebo en pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave. El ensayo clínico concluyó prematuramente, de una manera que no se había planeado en el protocolo.

Tras una mediana del seguimiento de 2,4 años, la tasa de mortalidad en el grupo *dapagliflozina* fue del 4,7% versus el 6,8% en el grupo placebo, y la incidencia de insuficiencia renal terminal fue del 5,1% versus el 7,5%. Sin embargo, existe incertidumbre sobre estos resultados, en particular relacionados con el hecho de que la diferencia en la mortalidad entre los grupos pareció deberse en parte a que hubo menos muertes por causas que no fueran renales ni cardiovasculares [1-4].

La *empagliflozina*, otro inhibidor del SGLT2, ya estaba autorizada en la Unión Europea para tratar a pacientes con diabetes tipo 2 o con insuficiencia cardíaca crónica sintomática. Recientemente, también se la autorizó para tratar a adultos con enfermedad renal crónica, exceptuando a los que padecen diabetes tipo 1 debido al riesgo de cetoacidosis [2, 3, 5].

Esta autorización se basa principalmente en un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en 6.609 adultos. Aproximadamente la mitad de estos pacientes tenía 65 años o más: casi la mitad padecía diabetes; aproximadamente un 80% tenía una tasa de filtrado glomerular menor a 45 ml/min/1,73 m²; aproximadamente la mitad tenía albuminuria grave (con un cociente albúmina/creatinina mayor a 300 mg/g); y aproximadamente un 85% recibía un tratamiento con un inhibidor de la ECA o un BRA [1-3, 6].

El criterio principal de valoración compuesto tuvo en cuenta el primero de cualquiera de los siguientes eventos: insuficiencia renal terminal, un descenso constante de la tasa de filtrado glomerular (de al menos un 40% o menor a 10 ml/min/1,73 m²) o la muerte por causas renales o cardiovasculares [2, 3].

El ensayo clínico culminó prematuramente, de acuerdo con el protocolo, basándose en los resultados de un análisis preliminar

ejecutado después de haber dado seguimiento a la mitad de los pacientes durante al menos dos años. Uno de los eventos del criterio principal de valoración ocurrió en el 13% de los pacientes en el grupo *empagliflozina* versus el 17% en el grupo placebo ($p < 0,0001$).

La diferencia entre los grupos se debió principalmente a descensos constantes de la tasa de filtrado glomerular, que se reportaron en el 9% de los pacientes en el grupo *empagliflozina*, versus el 11% en el grupo placebo. No hubo una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos en cuanto a la mortalidad cardiovascular (aproximadamente un 2%) o la mortalidad por todas las causas (aproximadamente un 5%).

La evolución a insuficiencia renal terminal ocurrió en el 3,3% de los pacientes en el grupo *empagliflozina*, versus el 4,8% en el grupo placebo (diferencia estadísticamente insignificante según lo definido en el protocolo) [2, 3, 6].

La *empagliflozina* tiene los mismos efectos adversos —en ocasiones, graves— que otras gliflozinas, incluyendo infecciones de las vías urinarias e infecciones genitales, fascitis necrosante perineal (también conocida como gangrena de Fournier), deshidratación, hipovolemia, hipotensión, insuficiencia renal, cetoacidosis, amputación de los miembros inferiores y posiblemente cáncer y lesión hepática. No se descubrieron efectos adversos previamente desconocidos en el ensayo clínico descrito arriba.

Se reportó cetoacidosis en 6 pacientes en el grupo *empagliflozina* (incluyendo a 1 paciente no diabético), versus 1 en el grupo placebo; y se reportó amputación de miembros inferiores (principalmente dedos de los pies) en 28 pacientes versus 19 pacientes, la mayoría de los cuales padecían diabetes [2, 3, 7].

Revisión de la literatura hasta el 18 de octubre de 2024

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

1. Kidney Disease Improving Global Outcomes “KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease” *Kidney Int* 2024; **105** (suppl. 4S): S117-S314.
2. EMA - CHMP “Public assessment report for Jardiance. EMEA/H/C/002677/ II/0074” 22 June 2023: 85 pages.
3. HAS - Commission de la Transparence “Avis-Jardiance” 31 January 2024: 22 pages.
4. Prescrire Editorial Staff “Dapagliflozin (Forxiga®) in chronic kidney disease” *Prescrire Int* 2022; **31** (239): 185.
5. EMA “SmPC-Jardiance” 29 July 2024.
6. Herrington WG et al. “Empagliflozin in patients with chronic kidney disease” *N Engl J Med* 2023; **388** (2): 117-127.
7. Prescrire Rédaction “Gliflozines (anti-SGLT2)” *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2025.

Fexinidazol (Fexinidazol Winthrop) para la enfermedad del sueño provocada por el *Trypanosoma brucei rhodesiense*
(*Fexinidazole (FEXINIDAZOLE WINTHROP®) in sleeping sickness caused by Trypanosoma brucei rhodesiense*)

Prescrire International 2025; 34 (269): 94-95

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2025; 28 (3)

Tags: *fexinidazol* es un avance terapéutico importante, tratamiento tripanosomiasis africana, fase hematolinfática de la tripanosomiasis, fase meningoencefálica de la tripanosomiasis, efectos adversos del *fexinidazol*, efectos adversos *melarsoprol*

Bravo

Los pacientes con enfermedad del sueño provocada por el *Trypanosoma brucei rhodesiense* por lo general mueren en pocas semanas o meses. En un ensayo clínico no comparativo en el que 45 pacientes recibieron tratamiento con *fexinidazol*, 44 pacientes seguían con vida un año después.

El *fexinidazol* fue eficaz en ambas etapas de la enfermedad, y sus efectos adversos a menudo fueron menos graves que los del *melarsoprol*. Además, se administra por vía oral.

En resumen, el *fexinidazol* representa un avance terapéutico importante, sobre todo para los pacientes mayores de 6 años con enfermedad del sueño provocada por el *T. brucei rhodesiense* que viven en regiones con infraestructuras sanitarias limitadas.

Fexinidazole Winthrop - *fexinidazol* comprimidos

• 600 mg de *fexinidazol* por comprimido

Sanofi Winthrop

■ **Antiparasitario; derivado del 5-nitroimidazol**

■ **Nueva indicación:** “fase precoz (hematolinfática) y fase tardía (meningoencefálica) de la tripanosomiasis africana humana provocada por el *Trypanosoma brucei rhodesiense* en adultos y niños ≥ 6 años y que pesen ≥ 20 kg” [procedimiento de evaluación de la EMA para medicamentos que se usarán fuera de la Unión Europea].

■ **Dosis:** una dosis diaria única con alimentos:

- en pacientes que pesen 35 kg o más: 1800 mg por día durante cuatro días, posteriormente 1200mg por día durante seis días.
- en pacientes que pesen 20 kg o más, pero menos de 35 kg: 1200 mg por día durante cuatro días, posteriormente 600 mg por día durante seis días.

La tripanosomiasis africana humana (o enfermedad del sueño) es una infección parasitaria. En África meridional y oriental, el principal patógeno causante es el *Trypanosoma brucei rhodesiense*. Si no se trata, la enfermedad casi siempre provoca la muerte en semanas o meses [1, 2].

Tras un período de incubación inferior a tres semanas, la enfermedad avanza en dos etapas:

Durante la primera fase (hematolinfática), el tripanosoma se multiplica en el torrente sanguíneo y el sistema linfático y los síntomas son inespecíficos e incluyen accesos febriles, cefalea, fatiga y prurito.

Durante la segunda fase (meningoencefálica), los parásitos infectan el sistema nervioso central y se presentan trastornos neuropsiquiátricos, incluyendo trastornos del sueño y del comportamiento y confusión mental.

La infección se suele diagnosticar en la segunda etapa debido a que durante la primera no hay síntomas específicos y a que avanza rápidamente [2, 3].

Durante mucho tiempo, el tratamiento de la tripanosomiasis africana humana provocada por el *T. brucei rhodesiense* se ha basado en medicamentos que se administran por vía intravenosa: la *suramina* (un derivado del azul tripán) en la primera fase de la enfermedad y el *melarsoprol* (un derivado del arsénico) en la segunda fase. Con estos tratamientos la mortalidad es menor al 22%.

La *suramina* es nefrotóxica y sus otros efectos adversos incluyen neuropatía, agranulocitosis y reacciones alérgicas. El *melarsoprol* tiene muchos efectos adversos, de los cuales el más grave es la encefalopatía reactiva, que ocurre en el 5% al 18% de los pacientes y es mortal en el 10% al 70% de los casos (dependiendo, en particular, del momento en el que se diagnostica, del tratamiento y de la interrupción del medicamento) [1, 2, 4].

En 2018 la EMA evaluó al antiparasitario del grupo de los nitroimidazoles *fexinidazol* para tratar la tripanosomiasis causada por el *T. brucei gambiense*. Para este problema representó un avance terapéutico importante, con una alta eficacia en ambas fases de la enfermedad. Recientemente la EMA evaluó al *fexinidazol* para tratar la tripanosomiasis africana humana provocada por el *T. brucei rhodesiense* [2, 3].

Un ensayo clínico no comparativo: 44 de 45 pacientes seguían con vida tras un año de tratamiento con *fexinidazol*.

Para la tripanosomiasis africana humana, el *fexinidazol* se evaluó principalmente en un ensayo clínico no comparativo ejecutado en Malawi y Uganda en 45 pacientes, de los cuales 35 estaban en la segunda fase de la enfermedad y 17 eran niños entre 7 y 16 años. Los pacientes recibieron *fexinidazol* durante 10 días y se les dio seguimiento durante un año. Al final del período de seguimiento, 44 pacientes seguían con vida.

Un paciente en la segunda fase de la enfermedad murió por una lesión hepática aguda durante el tratamiento: para los investigadores, no se relacionó ni con la tripanosomiasis ni con el *fexinidazol*. Otro paciente padeció una recaída nueve semanas después de la primera dosis de *fexinidazol*, a pesar de que el tratamiento se administró correctamente. Posteriormente, se trató al paciente con *melarsoprol*, que curó la infección [2].

Menos tóxico que el *melarsoprol*, pero con muchas interacciones farmacológicas.

Los principales efectos adversos del *fexinidazol* son los siguientes: trastornos gastrointestinales, incluyendo náuseas, vómitos y disgeusia; trastornos neuropsiquiátricos, incluyendo convulsiones, neuropatía, depresión y pensamientos suicidas, insomnio y cefalea; trastornos musculares; y trastornos cardíacos, incluyendo prolongación del intervalo QT y taquicardia.

En el ensayo clínico presentado arriba, cinco pacientes padecieron efectos adversos (que los investigadores consideraron que se relacionaron con el medicamento). Los efectos adversos reportados incluyeron anomalías electrocardiográficas, aumento de la presión arterial, gastritis y vómitos, de los cuales ninguno fue grave [2, 3, 5].

Dado que el *fexinidazol* es metabolizado por diferentes isoenzimas del citocromo P450, se pueden prever muchas interacciones farmacológicas. Además, el riesgo de *torsade de pointes* asociado a la prolongación del intervalo QT aumenta con el uso simultáneo de otros medicamentos que prolongan el intervalo QT, como algunos antipalúdicos o los medicamentos que disminuyen la frecuencia cardíaca o los niveles de potasio en sangre. Al igual que ocurre con otros nitroimidazoles, se puede prever una reacción de intolerancia al alcohol similar a la que provoca el *disulfiram* [3].

Administración oral en lugar de intravenosa.

La administración oral del *fexinidazol* es más conveniente que el tratamiento intravenoso con la *suramina* o el *melarsoprol*. Esta ventaja es muy importante en algunas de las regiones más afectadas por esta infección parasitaria, donde la infraestructura sanitaria es deficiente y los pacientes tienen que viajar grandes distancias para acceder a un centro de tratamiento o viven en áreas afectadas por conflictos armados [3]. Además, la eficacia del *fexinidazol* en ambas fases de la enfermedad elimina la necesidad de realizar una punción lumbar para distinguirlas y determinar si se usará *suramina* o *melarsoprol* [1].

Para garantizar que la absorción del *fexinidazol* sea adecuada para alcanzar los niveles plasmáticos terapéuticos, los comprimidos se deben tomar a la misma hora, una vez por día durante 10 días, después de un alimento. Los comprimidos no se deben triturar, ya que esto podría aumentar la biodisponibilidad del *fexinidazol* y la incidencia de los efectos adversos [3].

Revisión de la literatura hasta el 8 de octubre de 2024

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

1. WHO. "Guidelines for the treatment of human African trypanosomiasis" June 2024: 50 pages.
2. EMA. CHMP. "Public assessment report for Fexinidazole Winthrop. EMEA/ H/W/002320/II/0016" 14 December 2023: 120 pages.
3. Prescrire Editorial Staff. "Fexinidazole - Fexinidazole Winthrop°. Sleeping sickness caused by *Trypanosoma brucei gambiense*: effective and more convenient than injectable treatments" *Prescrire Int* 2020; **29** (221): 285-289.
4. Krishna S et al. "Human African trypanosomiasis: Treatment and prevention" UpToDate. www.uptodate.com accessed 9 October 2024: 26 pages.

5. EMA. "SmPC-Fexinidazole Winthrop" 25 July 2024.

Fexinidazol. **Opinión de los editores** (EDITORS' OPINION) *Prescrire International* 2025; 34 (269): 95

Excepción a la regla

La base del método científico riguroso para demostrar la posible eficacia de un medicamento es la ejecución de ensayos clínicos aleatorizados de doble ciego. Este es el método más confiable para eliminar los factores de confusión y obtener evidencia relevante de alta calidad.

En cambio, como regla general, los ensayos clínicos no comparativos no son adecuados para demostrar una relación causal entre el tratamiento con un medicamento y la mejora clínica observada. Sin un comparador, existe la posibilidad de que la mejora se deba a algo que no sea el tratamiento recibido, como la tendencia de la enfermedad a remitir o resolverse sin intervención o el efecto de otros tratamientos farmacológicos o no farmacológicos.

Sin embargo, en ocasiones, un ensayo no comparativo puede aportar evidencia de alta calidad sobre la eficacia del medicamento. Este fue el caso del *fexinidazol* (Fexinidazol Winthrop) para la enfermedad del sueño provocada por la infección por *Trypanosoma brucei rhodesiense*. Si no se trata, casi todos los pacientes afectados mueren en pocas semanas o meses.

En un ensayo clínico no comparativo en 45 pacientes, tras 10 días del tratamiento con *fexinidazol* y un año de seguimiento, solo un paciente había muerto. La eficacia del medicamento se demostró claramente, basándose en un criterio de valoración real, con un marcado contraste entre los resultados con y sin tratamiento.

Este es uno de los casos raros —en una enfermedad que casi siempre empeora a corto plazo si no se trata— en los que la evidencia no comparativa de mejora en la mayoría de los pacientes que recibieron un medicamento, documentada usando criterios clínicos de valoración tangibles, puede bastar para demostrar su eficacia.

Sin embargo, insistir en el uso de ensayos clínicos aleatorizados de doble ciego no es un dogma arbitrario. Se basa en la observación de que existen pocas situaciones en las que un ensayo clínico no comparativo basta para comprobar la eficacia de un medicamento.

Furoato de fluticasona, umeclidinio y vilanterol. **El fármaco para la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y el asma, furoato de fluticasona, umeclidinio y vilanterol (Trelegy Ellipta)**

(*The COPD and Asthma Drug Fluticasone Furoate, Umeclidinium and Vilanterol [TRELEGY ELLIPTA]*)

Worst Pills, Best Pills, junio de 2025

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2025; 28 (3)

Tags: Trelegy Ellipta para tratar el asma, Trelegy Ellipta y riesgo de candidiasis oral, glaucoma atribuible a medicamentos, cataratas atribuible a medicamentos, efectos cardiovasculares de Trelegy Ellipta

No Usar Durante Siete Años como tratamiento de mantenimiento para el asma.

Uso Limitado en pacientes con EPOC grave y exacerbaciones no controladas con un inhalador de doble ingrediente.

El *furoato de fluticasona, umeclidinio y vilanterol* (Trelegy Ellipta) es un inhalador de polvo seco, de dosis fija, que se administra una vez al día y contiene fármacos de tres clases: *furoato de fluticasona*, un corticosteroide inhalado (CSI); *umeclidinio*, un antagonista muscarínico de acción prolongada (AMAP o long-acting beta agonist); y *vilanterol*, un agonista beta de acción prolongada (LABA o long-acting beta agonist) [1]. En 2017, la FDA aprobó por primera vez este fármaco combinado, como tratamiento de mantenimiento para pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

En 2020, el inhalador de triple ingrediente recibió la aprobación suplementaria como tratamiento de mantenimiento para el asma en pacientes mayores de 18 años [2]. Está disponible como inhalador de dosis baja (100 microgramos [mcg] de corticosteroide inhalado, 62,5 mcg de antagonista muscarínico de acción prolongada, 25 mcg de agonista beta de acción prolongada) o de dosis alta (200 mcg de corticosteroide inhalado, 62,5 mcg de antagonista muscarínico de acción prolongada, 25 mcg de agonista beta de acción prolongada).

Un inhalador Trelegy Ellipta, que dura aproximadamente un mes, cuesta unos US\$658; es uno de los 15 medicamentos que figura en la actual ronda de negociaciones de precios de los Centros de Servicios de Medicare y Medicaid. Los precios negociados entrarán en vigor en 2027.

La ventaja de un inhalador con tres ingredientes es la comodidad, ya que permite administrar tres fármacos en un solo inhalador. Una advertencia importante es que muchos de los estudios que respaldan los beneficios de Trelegy Ellipta fueron financiados por su fabricante.

La FDA ha aprobado un inhalador similar de triple ingrediente, con corticosteroides inhalados, antagonistas muscarínicos de acción prolongada y agonistas beta de acción prolongada, para el tratamiento de mantenimiento de la EPOC: Breztri Aerosphere. Este inhalador no está aprobado para el asma.

Los componentes de Trelegy Ellipta se asocian a efectos adversos graves, incluyendo un mayor riesgo de padecer infecciones por *Candida albicans* en la boca y la faringe², glaucoma y cataratas, y de agravar las infecciones ya existentes. El tratamiento con la combinación triple también puede producir efectos cardiovasculares clínicamente relevantes en algunos pacientes, incluyendo el aumento de la presión arterial y arritmias cardíacas.

Aunque Trelegy Ellipta se ha aprobado de forma generalizada como tratamiento de mantenimiento de la EPOC, solo se debe considerar en pacientes cuyas exacerbaciones de la EPOC no se controlan adecuadamente con terapia dual, como con un corticosteroide inhalado y un agonista beta de acción prolongada [3, 4]. En estos pacientes, el tratamiento con un inhalador de triple ingrediente puede ser beneficioso para la función pulmonar y la calidad de vida. Por este motivo, el Grupo de Investigación

en Salud de Public Citizen ha designado a Trelegy Ellipta como de Uso Limitado, en pacientes con EPOC grave y exacerbaciones inadecuadamente controladas con un inhalador de doble ingrediente.

El beneficio terapéutico de Trelegy Ellipta como tratamiento de mantenimiento del asma, así como su seguridad a largo plazo para esta indicación, no se han demostrado adecuadamente, como se expone con más detalle a continuación [5, 6]. Por lo tanto, hemos designado a Trelegy Ellipta como No Usar Durante Siete Años como tratamiento de mantenimiento para el asma.

Trelegy Ellipta para el tratamiento de mantenimiento de la EPOC

Las tres clases de fármacos de los inhaladores de triple ingrediente están aprobadas para el tratamiento de la EPOC, ya sea como componente de un producto de doble combinación o como monoterapia. Para la aprobación de Trelegy Ellipta para la EPOC, se evaluaron su eficacia y seguridad en tres ensayos clínicos [7].

Dos de los ensayos fueron aleatorizados, de doble ciego y de 12 semanas de duración. Ambos ensayos, cada uno con 619 participantes, constataron que la función pulmonar de los participantes adultos con EPOC tratados con *furoato de fluticasona, vilanterol y umeclidinio*, mejoró significativamente, en comparación con los que recibieron *furoato de fluticasona/vilanterol* y placebo.

El tercer ensayo, un ensayo aleatorizado, de doble ciego, con una duración de 52 semanas y 10.355 participantes, reveló que los pacientes tratados con los componentes de Trelegy Ellipta presentaban mejoras significativas en la función pulmonar, así como un aumento significativo en la calidad de vida relacionada con la salud, y una disminución notable en las tasas anuales de exacerbaciones moderadas o graves, en comparación con los participantes que recibieron solo dos componentes (*furoato de fluticasona/vilanterol* o *umeclidinio/vilanterol*). Sin embargo, en comparación con el tratamiento con solo *furoato de fluticasona/vilanterol*, el tratamiento con los tres componentes de Trelegy Ellipta no redujo significativamente la tasa anual de exacerbaciones graves.

También se observó que en los dos ensayos de 12 semanas de duración la tasa de eventos adversos, como cefaleas, tos y diarrea, fue comparable entre los grupos, aunque ligeramente más frecuentes con la adición de *umeclidinio* que con el tratamiento con solo *furoato de fluticasona/vilanterol* [8].

El ensayo de seguridad de 52 semanas mostró que, entre los participantes que recibieron el inhalador de triple ingrediente, se produjeron eventos adversos adicionales, incluyendo infecciones (como infecciones de las vías superiores, neumonía, bronquitis, gripe o infecciones del tracto urinario), candidiasis oral, dolor articular o estreñimiento. Sin embargo, durante el periodo de tratamiento, las muertes por accidentes cardiovasculares fueron menos frecuentes entre los que recibieron Trelegy Ellipta (0,54 por 100 pacientes-año), que entre los que recibieron *fluticasona furoato/vilanterol* (0,78) o *umeclidinio/vilanterol* (0,94).

²En el texto original decía *falange*, pero pensamos que es un error.

Lamentablemente, no hay datos adecuados provenientes de ensayos aleatorizados y controlados que comparen entre sí la eficacia y la seguridad de las distintas combinaciones de corticosteroides inhalados, antagonistas muscarínicos de acción prolongada y agonistas beta de acción prolongada, para el tratamiento de la EPOC [9].

Un metaanálisis, que incluyó datos de 21.809 pacientes con EPOC, no detectó diferencias significativas en los resultados de eficacia (como el riesgo de exacerbación) ni en los de seguridad (como la neumonía, los eventos adversos cardiovasculares graves o la mortalidad por cualquier causa) de estos tratamientos de triple combinación para la EPOC, aunque los investigadores concluyeron que Trelegy Ellipta presentó el mejor perfil de eficacia entre los inhaladores de triple ingrediente aprobados en EE UU [10].

Además, según dos estudios observacionales retrospectivos, basados en datos de facturas de seguros estadounidenses, los pacientes adultos con EPOC que iniciaron el tratamiento con Trelegy Ellipta presentaron tasas más bajas de exacerbaciones moderadas o graves, que los pacientes que iniciaron el tratamiento con otro inhalador triple: la combinación de *budesonida*, *glicopirrolato* y *fumarato de formoterol* administrada dos veces al día y comercializada como Breztri Aerosphere [11, 12].

Uno de estos estudios, financiado por el fabricante de Trelegy Ellipta, también reveló que los pacientes tratados con Trelegy Ellipta tenían un riesgo significativamente menor de mortalidad por cualquier causa, que los que fueron tratados con Breztri Aerosphere [13].

Trelegy Ellipta para el tratamiento de mantenimiento del asma

La aprobación de Trelegy Ellipta para el tratamiento del asma se basó en un ensayo aleatorizado de doble ciego, en el que participaron 2.436 adultos que no lograban controlar el asma adecuadamente con un tratamiento combinado de corticosteroides inhalados y agonistas beta de acción prolongada [14].

El ensayo (que duró entre 24 y 52 semanas), demostró que el tratamiento con el producto de inhalación de triple ingrediente produjo mejoras estadísticamente significativas en la función pulmonar, en comparación con el tratamiento con solo *furoato de fluticasona/vilanterol*. Los datos sobre la calidad de vida relacionada con la salud también favorecieron a Trelegy Ellipta; sin embargo, la tasa anual media de exacerbaciones (0,31) fue la misma para los participantes que recibieron el producto de combinación triple que para los tratados con la combinación doble.

Los eventos adversos fueron comparables entre el inhalador de triple ingrediente y el de *fluticasona furoato/vilanterol* [15]. Por ejemplo, el 5% de los participantes que recibieron dosis altas y el 9% que recibieron dosis bajas de Trelegy Ellipta notificaron dolores de cabeza, en comparación con el 6% y el 7%, respectivamente, entre los que recibieron dosis altas y bajas de *furoato de fluticasona/vilanterol*. Entre los eventos adversos más frecuentes se registraron infecciones (como resfriado común, bronquitis, infecciones [virales] de las vías respiratorias,

sinusitis, rinitis, infecciones de las vías urinarias o gripe) y dolor de espalda.

En el tratamiento del asma, no se ha establecido el beneficio terapéutico de Trelegy Ellipta comparado con el de los inhaladores de doble ingrediente [16] ni con otros inhaladores de triple ingrediente [17]. Por ejemplo, varios estudios muestran que, aunque el tratamiento con Trelegy Ellipta ocasionó cierta mejora en el control del asma, no todas estas mejoras fueron significativas o clínicamente significativas [18]. Cabe destacar que el tratamiento con Trelegy Ellipta no produjo diferencias en la calidad de vida relacionada con el asma o en el control del asma de forma consistente.

Por ejemplo, un estudio aleatorizado y de doble ciego, financiado por el fabricante de Trelegy Ellipta, que incluyó a 2.439 participantes, reveló que la adición de *umeclidinio* al tratamiento con solo *furoato de fluticasona/vilanterol* mejoró la función pulmonar de los pacientes con asma, pero no produjo reducciones significativas en las exacerbaciones moderadas o graves [19].

Del mismo modo, un ensayo no cegado, en el que solo participaron 35 personas, demostró que cambiar el tratamiento con un corticosteroide inhalado y un agonista beta de acción prolongada por Trelegy Ellipta aportó resultados contradictorios [20]. Es importante destacar que el 35% de los pacientes que habían cambiado a dosis altas de Trelegy Ellipta siguieron teniendo un control deficiente de los síntomas del asma.

Además, aunque una de las ventajas pregonadas de un único inhalador combinado es su comodidad, otro estudio financiado por el fabricante de Trelegy Ellipta encontró que, al cabo de un año, solo el 26% de los pacientes persistieron en el tratamiento con el inhalador único un año, en comparación con el 15% de los que utilizaron múltiples inhaladores para el tratamiento con triple fármaco [21].

Qué hacer

El Grupo de Investigación en Salud de Public Citizen recomienda que solo considere Trelegy Ellipta como tratamiento de mantenimiento para la EPOC si sus síntomas no se controlan adecuadamente con un tratamiento dual, como una combinación de un corticosteroide inhalado y un agonista beta de acción prolongada. Sin embargo, para el tratamiento de mantenimiento para el asma, le recomendamos que no utilice Trelegy Ellipta hasta que se haya establecido su beneficio y seguridad a largo plazo.

No cambie la dosis ni deje de tomar Trelegy Ellipta —ni ningún otro medicamento para la EPOC o el asma— sin consultar antes a su médico.

Referencias

- Food and Drug Administration. Clinical review for application number 209482Orig1s000. Trelegy Ellipta. August 24, 2017. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2017/209482Orig1s000MedR.pdf. Accessed April 2, 2025.
- GlaxoSmithKline. Label: fluticasone furoate, umeclidinium, and vilanterol (Trelegy Ellipta). June 2023 https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/209482s018lbl.pdf. Accessed April 2, 2025.

3. Mannino D, Weng S, Germain G, et al. Comparative effectiveness of fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol and budesonide/glycopyrrolate/formoterol fumarate among US patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Adv Ther*. 2025 Feb;42(2):1131-1146.
4. Rogliani P, Ora J, Cavalli F, et al. Comparing the efficacy and safety profile of triple fixed-dose combinations in COPD: A meta-analysis and IBI score. *J Clin Med*. 2022 Aug 1;11(15):4491.
5. Kim LHY, Saleh C, Whalen-Browne A, et al. Triple vs dual inhaler therapy and asthma outcomes in moderate to severe asthma: A systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2021 Jun 22;325(24):2466-2479.
6. Braidó F, Vlachaki I, Nikolaidis GF, et al. Single inhaler with beclomethasone, formoterol, and glycopyrronium versus triple therapies in adults with uncontrolled asthma: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2025 Feb 4;15(1):4191.
7. GlaxoSmithKline. Label: fluticasone furoate, umeclidinium, and vilanterol (Trelegy Ellipta). June 2023. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/209482s0181bl.pdf. Accessed April 9, 2025.
8. *Ibid*.
9. Rogliani P, Ora J, Cavalli F, et al. Comparing the efficacy and safety profile of triple fixed-dose combinations in COPD: A meta-analysis and IBI score. *J Clin Med*. 2022 Aug 1;11(15):4491.
10. *Ibid*.
11. Feldman WB, Suissa S, Kesselheim AS, et al. Comparative effectiveness and safety of single inhaler triple therapies for chronic obstructive pulmonary disease: new user cohort study. *BMJ*. 2024 Dec 30;387:e080409.
12. Mannino D, Weng S, Germain G, et al. Comparative effectiveness of fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol and budesonide/glycopyrrolate/formoterol fumarate among US patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Adv Ther*. 2025 Feb;42(2):1131-1146.
13. *Ibid*.
14. GlaxoSmithKline. Label: fluticasone furoate, umeclidinium, and vilanterol (Trelegy Ellipta). June 2023. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/209482s0181bl.pdf. Accessed April 9, 2025.
15. *Ibid*.
16. Kim LHY, Saleh C, Whalen-Browne A, et al. Triple vs dual inhaler therapy and asthma outcomes in moderate to severe asthma: A systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2021 Jun 22;325(24):2466-2479.
17. Braidó F, Vlachaki I, Nikolaidis GF, et al. Single inhaler with beclomethasone, formoterol, and glycopyrronium versus triple therapies in adults with uncontrolled asthma: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2025 Feb 4;15(1):4191.
18. Agusti A, Fabbri L, Lahousse L, et al. Single inhaler triple therapy (SITT) in asthma: Systematic review and practice implications. *Allergy*. 2022 Apr;77(4):1105-1113.
19. Lee LA, Bailes Z, Barnes N, et al. Efficacy and safety of once-daily single-inhaler triple therapy (FF/UMEC/VI) versus FF/VI in patients with inadequately controlled asthma (CAPTAIN): a double-blind, randomised, phase 3A trial. *Lancet Respir Med*. 2021 Jan;9(1):69-84.
20. Kushima Y, Shimizu Y, Arai R, et al. Real-life effectiveness of once-daily single-inhaler triple therapy (FF-UMEC-VI) after switching from dual therapy (ICS-LABA) in patients with symptomatic asthma: Trelegy Ellipta for Real Asthma Control Study (T-RECS). *Front Allergy*;6:1537501.
21. Busse WW, Abbott CB, Germain G, et al. Adherence and persistence to single-inhaler versus multiple-inhaler triple therapy for asthma management. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022 Nov 1;10(11):2904-2913.

Gepantes, una nueva clase de medicamentos caros para la migraña: no usar durante siete años

(*Gepants, an Expensive New Class of Migraine Drugs: Do Not Use for Seven Years*)

Worst Pills, Best Pills, abril de 2025

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2025; 28 (3)*

Tags: rimegepant, ubrogepant y zavegepant antagonistas del receptor del péptido relacionado con el gen de la calcitonina de molécula pequeña; rimegepant, ubrogepant y zavegepant para tratar migraña aguda en adultos

Las migrañas son dolores de cabeza recurrentes, punzantes o pulsátiles, que a menudo son debilitantes y suelen ir acompañados de náuseas, sensibilidad a la luz o al sonido y otros síntomas molestos [1].

Los "gepantes", más conocidos formalmente como antagonistas del receptor del péptido relacionado con el gen de la calcitonina de molécula pequeña, son una nueva y costosa clase de fármacos para la migraña, que actúan bloqueando la transmisión de las señales de dolor causadas por las migrañas [2, 3].

Entre 2019 y 2023, la FDA aprobó cuatro gepantes. Este artículo analiza tres de estos fármacos: *rimegepant* (Nurtec ODT) [4], *ubrogepant* (Ubrelvy) [5, 6] y *zavegepant* (Zavzpret) [7]. Los tres fármacos están aprobados para el tratamiento agudo de la migraña en adultos, con o sin aura (un fenómeno sensorial o alteración visual). El *rimegepant* también está aprobado para la prevención de migrañas episódicas en adultos. Un cuarto gepante, el *atogepant* (Qulipta), solo está aprobado para la prevención de migrañas [8].

Dado que no se dispone de datos adecuados a largo plazo sobre

la seguridad de los gepantes y que ningún estudio ha demostrado directamente que los gepantes sean más seguros y eficaces que otros tipos de medicamentos para la migraña [9, 10], el Grupo de Investigación en Salud de Public Citizen ha designado a estos gepantes como "No utilizar durante siete años". Además, los gepantes son caros.

Tratamiento de las migrañas

Los ataques de migraña leves a moderados se deben tratar primero con medicamentos de venta libre como el paracetamol (Tylenol y genéricos) y los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), como el ibuprofeno (Advil, Midol, Motrin y genéricos), tal y como se explica con más detalle en la edición de febrero de 2025 de *Worst Pills, Best Pills News* [11].

Si los medicamentos de venta libre no logran aliviar los síntomas, se pueden probar los triptanes (como el *sumatriptán* [Imitrex y genéricos]). El Grupo de Investigación en Salud de Public Citizen ha designado a los triptanes como de Uso Limitado. Los triptanos están asociados con efectos adversos importantes como náuseas, mareos, opresión o dolor en el pecho y cefaleas por uso excesivo (el agravamiento de las cefaleas causado por el uso excesivo de medicamentos para tratar las migrañas) [12].

Entre los efectos adversos menos frecuentes se incluyen los ataques cardíacos o los accidentes cerebrovasculares. Los triptanes pueden provocar que los vasos sanguíneos del cerebro y del corazón se estrechen (vasoconstricción) [13], por lo que no se recomiendan para pacientes que tengan antecedentes de enfermedades cardíacas.

Gepantes

El *rimegepant* es un comprimido bucodispersable, el *ubrogepant* es un comprimido oral y el *zavegepant* es un aerosol nasal. El precio promedio, de seis a ocho dosis de estos fármacos, oscila entre US\$1.085 y US\$1.316.

Dado que los gepantes no provocan vasoconstricción, a veces se recetan como alternativa a los triptanes [14]. Aún se desconoce si los gepantes tienen alguna ventaja clínica sobre los triptanes. Hasta la fecha, ningún estudio ha comparado directamente estas dos clases de medicamentos para la migraña, con el fin de determinar cuál tiene un mejor perfil de eficacia y seguridad [15]. Sin embargo, dos metaanálisis en red, que compararon indirectamente diferentes clases de medicamentos para la migraña, revelaron que los gepantes podrían no ser tan eficaces como los triptanes [16, 17].

Evidencia de la eficacia de los gepantes

En ensayos clínicos aleatorizados de doble ciego, se demostró la eficacia de cada uno de los tres gepantes para un único ataque de migraña; dos ensayos compararon 50 mg o 100 mg de *ubrogepant* con placebo [18, 19], dos estudios compararon 10 mg de *zavegepant* con placebo [20, 21] y un estudio comparó 75 mg de *rimegepant* con placebo [22, 23].

En todos los ensayos, los participantes que habían recibido un gepante tuvieron muchas más probabilidades de lograr que desapareciera el dolor y que se redujeran considerablemente sus síntomas de migraña más molestos (como náuseas o sensibilidad a la luz o al sonido), después de dos horas, en comparación con los que los habían recibido un placebo.

Por ejemplo, en uno de los ensayos con *ubrogepant*, el 19% de los participantes que recibieron 50 mg del fármaco y el 21% de los que tomaron 100 mg dejaron de sentir dolor al cabo de dos horas, en comparación con el 12% de los que recibieron placebo, lo que supone una diferencia del 7-9% entre los grupos de *ubrogepant* y placebo.

En el segundo estudio con *ubrogepant*, la diferencia entre los grupos fue del 8%. Además, un número significativamente mayor de participantes tratados con el fármaco no presentaron síntomas molestos dos horas después de la dosis, en comparación con el placebo, con una diferencia del 10-12% entre los grupos de ambos estudios.

De manera similar, en los estudios que evaluaron el *zavegepant*, a las dos horas de haber recibido el fármaco, la diferencia en el alivio del dolor fue del 7-9%, y la diferencia en el alivio de los síntomas molestos fue del 8-9%. Con el *rimegepant*, la diferencia entre ambos grupos, en cuanto al alivio del dolor a las dos horas de haber recibido las dosis, fue del 10% y del 8%, respectivamente.

Todos los estudios también evaluaron los gepantes en otros

criterios de valoración, incluyendo la ausencia sostenida de dolor, entre 2 y 24 horas después de la dosis. En la mayoría de los estudios sobre las dosis de gepantes, aunque no en todos, se observaron diferencias significativas con el placebo. Los estudios también revelaron que la eficacia de los gepantes puede ser menor en determinados grupos de pacientes, como en hombres o adultos de 65 años o más.

Evidencia de la seguridad de los gepantes

El *ubrogepant*, el *rimegepant* y el *zavegepant* son gepantes de segunda y tercera generación que son químicamente diferentes de la primera generación de estos fármacos [24, 25]. El desarrollo de los primeros gepantes se interrumpió debido a la preocupación por el daño hepático.

La seguridad de *ubrogepant*, *rimegepant* y *zavegepant* se evaluó en ensayos aleatorizados, doble ciego controlados con placebo, así como en estudios de extensión abiertos de un año de duración [26-28]. En general, en comparación con el placebo, el tratamiento con cualquier gepante se asoció con varios efectos adversos, incluyendo náuseas y somnolencia (sueño). Por ejemplo, el 2% de los participantes que recibieron *rimegepant* informaron haber tenido náuseas, en comparación con el 0,4% de los que recibieron placebo.

En comparación con el placebo, el tratamiento con los fármacos orales *ubrogepant* y *rimegepant* se asoció con mayor frecuencia a mareos y dolor abdominal. Más participantes que recibieron el aerosol nasal *zavegepant* presentaron trastornos del gusto, molestias nasales y vómitos comparado con los del grupo placebo. Además, el tratamiento con gepantes se ha asociado a reacciones de hipersensibilidad graves, como anafilaxia, dificultad para respirar e hinchazón de la boca, la lengua y la garganta.

Cabe destacar que, aunque los gepantes que se han aprobado son más seguros que los fármacos de primera generación, persiste inquietud por los efectos adversos cardiovasculares y cerebrovasculares, así como por el daño hepático [29-31].

En este contexto, es importante señalar que la mayoría de los participantes en todos los ensayos clínicos eran jóvenes y sanos; se excluyó a las personas con enfermedades cardiovasculares graves. Aunque la FDA afirmó que ninguno de los estudios mostraba una "señal clara de seguridad", aún no se dispone de datos suficientes a largo plazo sobre la seguridad de los gepantes (es decir, datos sobre su uso durante un período de siete años). Además, no se sabe lo suficiente sobre la seguridad de los gepantes durante el embarazo, lo cual es relevante, debido a la prevalencia de la migraña entre las mujeres en edad fértil.

Qué hacer

Si sufre ataques de migraña, el Grupo de Investigación en Salud de Public Citizen recomienda que no utilice gepantes durante siete años. Aún no se dispone de información adecuada sobre su seguridad y eficacia, en comparación con otros medicamentos para la migraña.

Para aliviar los síntomas agudos de la migraña, pruebe primero con paracetamol o un antiinflamatorio no esteroideo. Si estos medicamentos no alivian adecuadamente el dolor, consulte con

su médico sobre los triptanes y otras opciones de tratamiento.

Referencias

- Schwedt TJ, Garza I. Acute treatment of migraine in adults. *UpToDate*. Updated October 7, 2024.
- Laohapiboolrattana W, Jansem P, Anukoolwittaya P, et al. Efficacy of lasmiditan, rimegepant and ubrogepant for acute treatment of migraine in triptan insufficient responders: systematic review and network meta-analysis. *J Headache Pain*. 2024;25(1):194.
- Kissoon NR, Steel S. Patient education: migraine in adults (beyond the basics). *UpToDate*. Updated October 18, 2024.
- Pfizer. Label: rimegepant (NURTEC ODT). April 2023. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/212728Orig1s025Corrected1bl.pdf. Accessed February 4, 2025.
- Allergan. Label: ubrogepant (UBRELVY). February 2023. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/211765s0071bl.pdf. Accessed February 4, 2025.
- Food and Drug Administration. FDA approves new treatment for adults with migraine. December 23, 2019. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-treatment-adults-migraine>. Accessed February 4, 2025.
- Pfizer. Label: zavegepant (ZAVZPRET). March 2023. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/216386s001bl.pdf. Accessed February 4, 2025.
- AbbVie. Label: atogepant (QULIPTA). April 2023. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/215206s0041bl.pdf. Accessed February 4, 2025.
- Schwedt TJ, Garza I. Preventive treatment of episodic migraine in adults. *UpToDate*. Updated October 7, 2024.
- Negro A, Martelletti P. Gepants for the treatment of migraine. *Expert Opin Investig Drugs*. 2019;28(6):555-567.
- New drugs for migraine symptoms are not always more effective than old ones, study finds. *Worst Pills, Best Pills News*. February 2025. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/1645>. Accessed February 4, 2025.
- Review of the triptan drugs for treating migraines. *Worst Pills, Best Pills News*. June 2022. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/1468>. Accessed February 4, 2025.
- Vu M, Jarrett TL, Newsom LC. Consider cardiovascular risk factors before prescribing triptans for migraine. *Am Fam Physician*. 2018;98(6):342.
- Schwedt TJ, Garza I. Acute treatment of migraine in adults. *UpToDate*. Updated October 7, 2024.
- Moreno-Ajona D, Villar-Martínez MD, Goadsby PJ. New generation gepants: migraine acute and preventive medications. *J Clin Med*. 2022;11(6):1656.
- Yang CP, Liang CS, Chang CM, et al. Comparison of new pharmacologic agents with triptans for treatment of migraine: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2021;4(10):e2128544.
- Karlsson WK, Ostinelli EG, Zhuang ZA, et al. Comparative effects of drug interventions for the acute management of migraine episodes in adults: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2024;386(September 18):e080107.
- Allergan. Label: ubrogepant (UBRELVY). February 2023. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/211765s0071bl.pdf. Accessed February 4, 2025.
- Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research. Clinical review(s) for application number: 211765Orig1s000. Ubrogepant (Ubelvly). December 2019. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2019/211765Orig1s000MedR.pdf. Accessed February 4, 2025.
- Pfizer. Label: zavegepant (ZAVZPRET). March 2023. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/216386s001bl.pdf. Accessed February 4, 2025.
- Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research. Clinical review(s) for application number: 216386Orig1s000. Zavegepant (Zavzpret). March 2023. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2023/216386Orig1s000MedR.pdf. Accessed February 4, 2025.
- Pfizer. Label: rimegepant (NURTEC ODT). April 2023. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/212728Orig1s025Corrected1bl.pdf. Accessed February 4, 2025.
- Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research. Clinical review(s) for application number: 212728Orig1s000. Rimegepant (Nurtec ODT). February 2020. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2020/212728Orig1s000MedR.pdf. Accessed February 4, 2025.
- Moreno-Ajona D, Villar-Martínez MD, Goadsby PJ. New generation gepants: migraine acute and preventive medications. *J Clin Med*. 2022;11(6):1656.
- Negro A, Martelletti P. Gepants for the treatment of migraine. *Expert Opin Investig Drugs*. 2019;28(6):555-567.
- Allergan. Label: ubrogepant (UBRELVY). February 2023. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/211765s0071bl.pdf. Accessed February 4, 2025.
- Pfizer. Label: rimegepant (NURTEC ODT). April 2023. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/212728Orig1s025Corrected1bl.pdf. Accessed February 4, 2025.
- Pfizer. Label: zavegepant (ZAVZPRET). March 2023. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/216386s001bl.pdf. Accessed February 4, 2025.
- Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research. Clinical review(s) for application number: 212728Orig1s000. Rimegepant (Nurtec ODT). February 2020. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2020/212728Orig1s000MedR.pdf. Accessed February 4, 2025.
- Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research. Clinical review(s) for application number: 216386Orig1s000. Zavegepant (Zavzpret). March 2023. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2023/216386Orig1s000MedR.pdf. Accessed February 4, 2025.
- Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research. Clinical review(s) for application number: 211765Orig1s000. Ubrogepant (Ubelvly). December 2019. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2019/211765Orig1s000MedR.pdf. Accessed February 4, 2025.

Glofitamab (Columvi) como tratamiento de tercera línea o de líneas siguientes para el linfoma B difuso de células grandes (Glofitamab (COLUMVT®) as third or subsequent-line treatment in diffuse large B-cell lymphoma)

Rev Prescrire 2025; 34 (270): 126

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2025; 28 (3)

Tags: ensayos clínicos no comparativos, aporte terapéutico de *glofitamab*, efectos adversos del *glofitamab*, síndrome de liberación de citosinas, trastornos hematológicos, síndrome de lisis tumoral, trastornos neurológicos, anticuerpos anti-CD3 y anti-CD20

Nada nuevo

El linfoma B difuso de células grandes es una forma agresiva de Linfoma No Hodgkin. Cuando la enfermedad empeora tras al menos dos líneas de tratamiento, las opciones útiles incluyen el tratamiento con células CAR-T, la quimioterapia o el tratamiento sintomático [1]. En la Unión Europea, se autorizó al *glofitamab*

(Columvi – Roche) —un activador de células T anti-CD3 y anti-CD20— en monoterapia para tratar este problema [2].

Esta autorización se basa principalmente en un ensayo clínico no comparativo con 108 pacientes: todos recibieron *glofitamab*. El objetivo principal no fue evaluar la eficacia del *glofitamab* en base a sus resultados clínicos [2, 3]. La mediana de la supervivencia fue de 9 meses.

Otro ensayo clínico no comparativo evaluó al *glofitamab* en 35 pacientes que habían recibido tratamiento con células CAR-T. La mediana de la supervivencia se estimó en 18 meses [2, 3]. A falta de un grupo control, estos resultados no permiten determinar si el *glofitamab* representa un avance terapéutico sobre los tratamientos que ya están disponibles.

Los efectos adversos previsibles del *glofitamab* son los de los anticuerpos anti-CD3 y anti-CD20, en particular: reacciones anafilácticas, infecciones graves, síndrome de liberación de citosinas, trastornos hematológicos que afectan a todos los linajes

de células sanguíneas, síndrome de lisis tumoral y trastornos neurológicos [1, 4].

Los efectos adversos reportados en los ensayos clínicos mencionados arriba fueron efectos previsibles. Aproximadamente un 30% de los pacientes en el ensayo clínico con 108 pacientes padeció un efecto adverso grave atribuido al *glofitamab*, en particular síndrome de liberación de citosinas [2]. Tras la primera o la segunda infusión de *glofitamab* se reportó un “brote tumoral” en el 11% de los pacientes, que se presentó, por ejemplo, como dolor o dificultad para respirar [2, 3].

Revisión de la literatura hasta el 18 de octubre de 2024

1. “Epcoritamab (Tepkinly®) as third- or subsequent-line therapy in diffuse large B-cell lymphoma” *Prescrire Int* 2025; 34 (268): 70.
2. EMA - CHMP “Public assessment report for Columvi. EMEA/H/C/005751/0000” 26 April 2023: 158 pages.
3. HAS - Commission de la Transparence “Avis-Columvi” 20 December 2023: 30 pages.
4. “Anti-CD20: rituximab, etc.” Interactions Médicamenteuses *Prescrire* 2025.

Insulina lispro con treprostinil y citrato de sodio como excipientes (Lyumjev) a partir de 1 año (*Insulin lispro with treprostinil and sodium citrate as excipients (LYUMJEV®) from 1 year of age*)

Prescrire International 2025; 34 (271): 130

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2025;28(3)

Tags: análogo de insulina de acción rápida, Lyumjev no ha demostrado que mejore resultados clínicos (como complicaciones de la diabetes), ensayos clínicos de Lyumjev no incluyeron niños menores de 3 años ni pacientes con diabetes tipo 2

Nada nuevo

En el caso de niños y adultos con diabetes, la *insulina lispro*, un análogo de insulina de acción rápida se usa principalmente como parte de un tratamiento “intensivo” con insulina: se administra en forma inyectable durante cada comida, en combinación con una inyección diaria de una insulina de acción prolongada [1, 2].

En 2020, en la Unión Europea se autorizó una fórmula de la *insulina lispro* (Lyumjev – Lilly) con los excipientes *treprostinil* (un vasodilatador) y *citrato de sodio* (que aumenta la permeabilidad vascular). En los adultos, comparada con la *insulina lispro* sin estos excipientes, esta fórmula acorta el inicio de la acción de 30 a 20 minutos, pero su efecto sobre los niveles de glucohemoglobina (HbA1c) es similar y no se ha demostrado que mejore los resultados clínicos (como las complicaciones de la diabetes) [1, 2].

Recientemente, se autorizó la dosis de Lyumjev de 100 unidades de *insulina* por mililitro para su uso en pacientes de 1 año y mayores. Esta autorización se basa en un ensayo clínico aleatorizado que la comparó con la *insulina lispro* (Humalog) en 716 niños con diabetes tipo 1, de los cuales 27 tenían entre 3 y 6 años, y ninguno era menor de 3 años.

Los resultados fueron similares a los que se reportaron en adultos. Las reacciones en el lugar de la inyección fueron aproximadamente tres veces más frecuentes que con la *insulina lispro*. No se ejecutaron ensayos clínicos en niños con diabetes tipo 2 [3].

Revisión de la literatura hasta el 7 de octubre de 2024

1. “Insulin lispro with treprostinil and sodium citrate as excipients (Lyumjev®)” *Prescrire Int* 2021; 30 (225): 92-93.
2. “Insuline aspartate + nicotinamide (Fiasp®) dès l’âge de un an” *Rev Prescrire* 2020; 40 (443): 645.
3. EMA - CHMP “Public assessment report for Lyumjev. EMEA/H/C/005037/II/0014” 13 October 2022: 134 pages.

Lanadelumab (Takhzyro) para la prevención a largo plazo de los ataques de angioedema en niños (*Lanadelumab (TAKHZYRO®) in the long-term prevention of hereditary angioedema attacks in children*)

Rev Prescrire 2025;34 (270):124-125

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2025;28(3)

Tags: Anticuerpo monoclonal contra la calicreína; Takhzyro y angioedema hereditario en niños, reacciones de hipersensibilidad con *lanadelumab*

Puede ser de ayuda

Un ensayo clínico ejecutado en 21 niños con angioedema hereditario indica que el *lanadelumab* reduce notablemente la frecuencia de los ataques. Sin embargo, como no hubo un grupo control, se desconoce si el *lanadelumab* representa un avance terapéutico para estos niños en comparación con los demás medicamentos que son eficaces para tratar este problema.

Al igual que con los adultos, el *lanadelumab* es una opción para considerar cuando los demás medicamentos, que tienen un historial más largo de uso, no son suficientemente eficaces o provocan efectos adversos intolerables, o cuando el *lanadelumab* parece ser una opción más conveniente.

TAKHZYRO - *lanadelumab* solución para inyección subcutánea

• **150 mg** (nueva dosis) o **300 mg** de *lanadelumab* por jeringa precargada
Takeda

■ **Anticuerpo monoclonal contra la calicreína**

■ **Nueva indicación:** “prevención de los ataques recurrentes de angioedema hereditario” en niños de 2 a 11 años [procedimiento centralizado UE - medicamento huérfano].

■ **Nueva dosis:** la dosis se determina según el peso corporal y la “respuesta” al tratamiento: por lo general, 150 mg o 300 mg por vía subcutánea cada dos o cuatro semanas.

El angioedema hereditario es un trastorno genético raro provocado generalmente por una deficiencia del inhibidor de la esterasa C1 [1]. Esta deficiencia provoca un aumento de la actividad de la calicreína, una enzima plasmática que participa en la síntesis de la bradicinina. La sobreproducción de bradicinina provoca edema de aparición súbita, que afecta principalmente a los tejidos subcutáneos y a las mucosas.

Los ataques del angioedema que afectan la laringe ponen en riesgo la vida [1]. La mitad de los pacientes sufre el primer ataque antes de los 10 años, en ocasiones desde el nacimiento [2]. En los niños, al igual que en los adultos, los ataques de angioedema hereditario graves requieren tratamiento preventivo a largo plazo [1, 2].

Los medicamentos de elección para los niños con este problema son los siguientes: el *inhibidor de la esterasa C1* intravenoso (autorizado en la Unión Europea a partir de los 6 años); o *ácido tranexámico*, un antifibrinolítico que se administra por vía oral o intravenosa. El *danazol*, a pesar de que es eficaz para reducir la frecuencia de los ataques en la mayoría de los pacientes, se debería evitar antes de la pubertad debido a sus efectos androgénicos, como la virilización irreversible [1, 2].

El *lanadelumab* es un anticuerpo monoclonal que inhibe la calicreína. Ya estaba autorizado en la Unión Europea para la prevención a largo plazo de los ataques de angioedema hereditario a partir de los 12 años. Es una opción útil para tratar este problema cuando otros tratamientos no tienen suficiente eficacia o provocan efectos adversos intolerables [1, 3]. Su permiso de comercialización se amplió para incluir a niños de 2 a 11 años. También se autorizó una nueva dosis de 150 mg de *lanadelumab* en jeringas precargadas [3, 4].

Un ensayo clínico no comparativo en 21 niños

La autorización del *lanadelumab* para niños se basa en la extrapolación de los datos obtenidos en adolescentes y adultos, así como en un ensayo clínico no comparativo en 21 niños con angioedema hereditario con deficiencia del inhibidor de la esterasa C1 [3, 4]. Solo cuatro de los niños eran menores de 6 años, y el más pequeño tenía 3,5 años; 16 niños no habían recibido tratamiento preventivo a largo plazo previamente. El objetivo principal de este ensayo clínico era evaluar la

farmacocinética y la seguridad del *lanadelumab* en niños. El análisis de su eficacia fue un objetivo secundario [3, 4].

Al inicio, sin tratamiento preventivo, los pacientes padecían un promedio de 1,8 ataques por mes. Tras un año de tratamiento con *lanadelumab*, los ataques casi habían cesado y la media de la tasa de ataques fue 0,08 por mes. Aproximadamente 15 pacientes no reportaron ataques durante el ensayo clínico [3, 4]. A falta de un grupo control, se desconoce si el *lanadelumab* representa un avance sobre otros medicamentos eficaces para tratar este problema.

En algunos casos, reacciones en el lugar de la inyección graves

El *lanadelumab* conlleva principalmente un riesgo de reacciones en el lugar de la inyección, así como de infecciones respiratorias, mareos, mialgia, hemorragias y reacciones de hipersensibilidad [1]. En el ensayo clínico no comparativo en niños no se reportaron efectos adversos previamente desconocidos.

En este ensayo clínico, se reportaron eventos adversos atribuidos al *lanadelumab* en seis pacientes (29%), sobre todo dolor y eritema en el lugar de la inyección (14%) [3]. El eritema en el lugar de la inyección se reportó 20 veces en un niño, siempre asociado a la inyección de *lanadelumab* y todas las veces se consideraron graves. En este paciente, la mayoría de los eventos de eritema se resolvieron durante la hora posterior a la administración de *lanadelumab*. Ninguno provocó que se interrumpiera o abandonara el tratamiento [3, 4].

Una inyección subcutánea cada dos o cuatro semanas. La vía y la frecuencia de la administración del *lanadelumab* (una inyección subcutánea cada dos o cuatro semanas) difiere de las del *ácido tranexámico* (administración oral diaria en la mayoría de los casos) o el *inhibidor de la esterasa C1* (administración intravenosa dos veces por semana), lo que puede ser un factor decisivo al elegir entre las tres opciones [1, 2, 5]. Las jeringas precargadas listas para usar de *lanadelumab* no tienen un sistema de seguridad para cubrir la aguja una vez administrada la inyección, algo que habría sido útil para reducir el riesgo de pinchazos accidentales [5].

Para los niños con ataques de angioedema hereditario complicados, el *lanadelumab* es una opción a considerar cuando otros medicamentos no son suficientemente eficaces o provocan efectos adversos intolerables, o cuando el *lanadelumab* parece ser una opción más conveniente.

Referencias hasta el 12 de noviembre de 2024

En respuesta a nuestra solicitud de información, Takeda nos proveyó documentos administrativos, datos disponibles al público del registro de ensayos clínicos ClinicalTrials.gov y elementos relacionados con el empaquetado.

1. Prescrire Editorial Staff “Lanadelumab - Takhzyro°. Long-term prophylaxis for hereditary angioedema attacks: an option when standard treatments fail or are poorly tolerated” *Prescrire Int* 2020; 29 (220): 259-261.
2. HAS - “Angioedème héréditaire. Diagnostic et prise en charge chez l’adulte et chez l’enfant. Protocole national de diagnostic et de soins” February 2024: 101 pages.
3. EMA - CHMP “Public assessment report for Takhzyro. EMEA/H/C/004806/X/0034/G” 14 September 2023: 64 pages.

4. HAS - Commission de la Transparence “Avis-Takhzyro 150 mg”
14 February 2024: 21 pages.

5. EMA “SmPC+PIL-Takhzyro” 18 March 2024.

Melatonina (Adaflex, Melatonina Noxarem) para el desfase horario

(*Melatonin (ADAFLEX°, MELATONIN NOXAREM°) in jet lag*)

Prescrire International 2025; 34 (271): 147-148

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2025; 28 (3)

Tags: efectos adversos de la *melatonina*, *melatonina* y somnolencia, hipnóticos y alteraciones de la conducta, hipnóticos y sonambulismo, medicamentos para el jet lag

Nada nuevo

Una eficacia como mucho modesta, según algunos ensayos clínicos comparativos aleatorizados, la mayoría de los cuales incluyó a unas pocas docenas de pacientes. La exposición a la *melatonina* a corto plazo puede provocar pocos efectos adversos, pero es preferible implementar medidas no farmacológicas, ya que no conllevan riesgos conocidos.

ADAFLEX - *melatonina* comprimidos

• 0,5 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg o 5 mg de *melatonina* por comprimido

AGB Pharma

MELATONIN NOXAREM - *melatonina* comprimidos

• 3 mg o 5 mg de *melatonina* por comprimido
Vemedica

■ **Hormona**

■ **Indicación:** “tratamiento a corto plazo del desfase horario en adultos”. [procedimiento descentralizado europeo]

■ **Dosis:** 3 mg por día, a la hora de dormir habitual (horario local) una vez se llega a destino, durante 4 a 5 días, aumentando la dosis a 5 mg si no tiene suficiente eficacia. La dosis no se debería tomar antes de las 20:00 h o después de las 04:00 h del horario local.

La *melatonina* es una hormona cuya principal función fisiológica es “comunicar” al organismo el ciclo de sueño y vigilia y el ritmo circadiano. Un aumento del nivel de *melatonina* en sangre constituye una señal biológica para promover la conciliación del sueño [1,2].

Los viajes en avión que atraviesan varias zonas horarias provocan que el ritmo circadiano del organismo no esté en sincronía con el ciclo de sueño y vigilia de la nueva zona horaria. Por lo general, el cuerpo tarda algunos días en ajustarse. Este período de asincronía, o desfase horario, genera problemas para algunos viajeros, en particular alteraciones del sueño, reducción del estado de alerta, fatiga y trastornos gastrointestinales.

Estos posibles síntomas suelen ser más marcados tras viajes hacia el este que hacia el oeste, y difieren enormemente según las personas y entre los viajes hechos por la misma persona. Cuando se han cruzado menos de cuatro zonas horarias, por lo general los síntomas se deben a la fatiga propia del viaje más que al desfase horario, y normalmente se resuelven en tres días. Para los viajes de ida y vuelta de menos de tres días, lo mejor es mantener el mismo esquema de sueño que antes del viaje, tanto como sea posible [2, 3].

Medidas no farmacológicas: pocas evaluaciones, pero sin riesgos conocidos.

Para reducir los síntomas del desfase horario, se proponen diferentes medidas no farmacológicas, a pesar de que hay poca evidencia de su eficacia. Incluyen: tomar comidas menos abundantes, pero más frecuentes, limitar el consumo de alcohol y café, realizar actividad física durante los períodos de somnolencia y tomar siestas cortas durante el día [2-4].

Los medicamentos hipnóticos, como una benzodiacepina o un sedante similar a las benzodiacepinas, ayudan a conciliar el sueño. No obstante, no ayudan a resincronizar el ritmo circadiano y tienen muchos efectos adversos, sobre todo somnolencia y alteraciones de la conducta, como sonambulismo [2, 3].

Se autoriza a la *melatonina* para el desfase horario. En diferentes países europeos, se ha autorizado a la *melatonina* para el tratamiento a corto plazo del desfase horario, mediante un procedimiento para otorgar el permiso de comercialización bastante permisivo basado en el “*uso bien establecido*” [5, 6].

En nuestra revisión de 1998, notamos que, en todos los ensayos clínicos ejecutados en viajeros (todos comparados con placebo), los viajeros preferían la *melatonina* para aliviar los trastornos relacionados con el desfase horario, posiblemente debido a un efecto hipnótico [2]. La autorización de los medicamentos que contienen *melatonina* para el desfase horario genera la oportunidad de reevaluar el balance riesgo-beneficio de la *melatonina* para este problema clínico.

Pocos ensayos clínicos, generalmente pequeños. Nuestra búsqueda bibliográfica identificó una revisión Cochrane sobre este tema que se publicó en 2009. Incluyó nueve ensayos clínicos aleatorizados de doble ciego (todos versus placebo, excepto uno) que evaluaron el efecto de la *melatonina* (entre 0,5 mg y 8 mg por día, durante cuatro hasta siete días) tras los vuelos (que generalmente atravesaron al menos seis zonas horarias) de un total de 932 viajeros. Seis ensayos clínicos incluyeron a 60 pacientes o menos [7].

En dos de los cuatro ensayos clínicos más recientes, con un total de 288 viajeros que habían efectuado un viaje hacia el este, no hubo una diferencia estadísticamente significativa entre la *melatonina* y el placebo en la eficacia sintomática global, evaluada usando escalas numéricas [7, 8]. Los otros siete ensayos clínicos mostraron que la *melatonina* es eficaz frente a diferentes trastornos, como la somnolencia o el cansancio [7, 8].

En cuatro ensayos clínicos, los viajeros puntuaron sus síntomas globales del desfase horario con una escala numérica que iba de 0 (ningún síntoma) a 100 puntos. Estos cuatro ensayos clínicos incluyeron a 144 viajeros que cruzaron cinco zonas horarias o

más: en dos ensayos clínicos tras un viaje hacia el este y en otros dos tras viajes de ida y vuelta.

De acuerdo con el metaanálisis de estos ensayos clínicos, la media del puntaje al final del tratamiento era 22 puntos para los viajes hacia el oeste y 31 puntos para viajes hacia el este en el grupo *melatonina*, versus 41 y 51, respectivamente, en el grupo placebo. Esta diferencia promedio de aproximadamente 18 puntos a favor de la *melatonina* es estadísticamente significativa, pero se desconoce su relevancia clínica [7].

Este resultado se debe principalmente al ensayo clínico más antiguo, publicado en 1987, que incluyó menos cantidad de viajeros (solo 17), lo que reduce la calidad de la evidencia que aporta este metaanálisis [8].

A corto plazo, principalmente somnolencia, cefalea y náuseas.

La *melatonina* conlleva un riesgo de: trastornos neuropsiquiátricos, incluyendo somnolencia, cefalea, pesadillas, depresión y convulsiones; nasofaringitis; trastornos cardiovasculares, incluyendo angina; trastornos cutáneos, incluyendo prurito; y trastornos gastrointestinales, incluyendo estreñimiento [9]. Los efectos adversos a corto plazo de los ensayos clínicos presentados arriba fueron principalmente: somnolencia, desorientación, cefalea, sensación de “cabeza embotada” y náuseas [7].

La *melatonina* interactúa con muchos medicamentos mediante varias isoenzimas del citocromo P450. Es un inductor enzimático y, por tanto, puede reducir la eficacia de los anticonceptivos hormonales. Se debe evitar durante el embarazo [1, 9, 10].

En la práctica, para los viajeros que padecen trastornos molestos debido al desfase horario, las medidas no farmacológicas son opciones mejores que la *melatonina*, ya que no conllevan riesgos conocidos.

Melatonina (Adaflex, Voquily) para el insomnio en niños con TDAH

(*Melatonin (adaflex^o, voquily^o) in insomnia in children with ADHD*)

Prescrire International 2025;34(271):145-147

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2025;28(3)

Tags: melatonina para el insomnio infantil, higiene del sueño y melatonina, melatonina y TDAH

A veces, puede ser una opción para los pacientes que no toman un psicoestimulante

Sin un tratamiento psicoestimulante simultáneo

Puede ser de ayuda

Para los niños con trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) que tienen insomnio, pero no reciben tratamiento con un psicoestimulante: según los resultados de un ensayo clínico aleatorizado de cuatro semanas con 105 niños, la *melatonina* redujo el tiempo que tardaban en conciliar el sueño en aproximadamente 35 minutos en comparación con un placebo,

Búsqueda bibliográfica y metodología

Nuestra búsqueda bibliográfica se basó en la consulta sistemática de los sitios en línea de la EMA y de la FDA de EE UU hasta el 9 de diciembre de 2024. También investigamos en: las bases de datos CISMef (el 19 de noviembre de 2024), Embase (1974-semana 46 de 2024), International HTA Database (el 19 de noviembre de 2024), Medline (1950-semana 2 de noviembre de 2024); la biblioteca Cochrane (CDSR 2024 número 11); y los sitios en línea de las organizaciones AHRQ, Agilio (anteriormente Guía de Diagnóstico y Tratamiento de Clarity), CDC, EBP guidelines.be, HAS, KCE, NICE, SIGN y SSMG hasta el 19 de noviembre de 2024.

No solicitamos información a AGB Pharma, ya que no tiene representantes en Francia.

En respuesta a nuestra solicitud de información, Coopération Pharmaceutique Française (representante de Vemedi en Francia) no nos proveyó documentación sobre su producto.

1. Prescrire Rédaction “Mélatonine et ramelteón” Interactions Médicamenteuses Prescrire 2025.
2. Prescrire Editorial Staff “Melatonin: interesting but not miraculous” *Prescrire Int* 1998; 7 (38): 180-187.
3. Centers for Disease Control and Prevention “Travelers’ health. Jet lag” CDC Yellow Book 2024: 5 pages.
4. Sun Bin Y et al. “What works for jetlag? A systematic review of non-pharmacological interventions” *Sleep Med Rev* 2019; 43: 47-59.
5. Swedish Medical Products Agency “Public assessment report for Melatonin AGB” 11 December 2019: 18 pages.
6. CMDh “Public assessment report for Noxarem” 14 January 2021: 6 pages.
7. Herxheimer A and Petrie KJ “Melatonin for the prevention and treatment of jet lag (Cochrane Review)”. In: “The Cochrane Library” John Wiley and Sons, Chichester 2009; issue 3: 22 pages.
8. Atkinson G et al. “From animal cage to aircraft cabin: an overview of evidence translation in jet lag research” *Eur J Appl Physiol* 2014; 114 (12): 2459-2468.
9. Prescrire Rédaction “Mélatonine et ramelteón” Interactions Médicamenteuses Prescrire 2025.
10. Prescrire Editorial Staff “Melatonin: a review of adverse effects reported in France” *Prescrire Int* 2019; 28 (202): 72-73.

con un aumento similar en la duración del sueño, pero sin tener un efecto demostrado sobre los trastornos cognitivos o del comportamiento.

Este beneficio se obtiene a costa de numerosos efectos adversos que, en ocasiones, son graves. La *melatonina* es una opción cuando, a pesar de las medidas de higiene del sueño, el insomnio reduce marcadamente la calidad de vida del niño y su familia, y cuando el niño no está tomando psicoestimulantes. Cuando se elige esta opción, se debe monitorear al niño para detectar la aparición de efectos adversos, y se deben tomar en cuenta las numerosas interacciones farmacológicas del medicamento.

**Con un tratamiento psicoestimulante simultáneo
No es aceptable**

Para los niños con TDAH que reciben tratamiento con un psicoestimulante y que padecen insomnio: según los resultados de dos ensayos clínicos aleatorizados con un total de 69 pacientes, no existe evidencia de que la *melatonina* aporte una mejora clínica significativa. Debido a sus efectos adversos y a las interacciones farmacológicas, su balance riesgo-beneficio para este problema es desfavorable. A comienzos de 2025, una mejor opción es ajustar el tratamiento psicoestimulante y usar medidas no farmacológicas.

ADAFLEX - *melatonina* comprimidos de liberación inmediata
• 0,5 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg o 5 mg de *melatonina* por comprimido

AGB Pharma

VOQUILY - *melatonina* solución oral

• 1 mg de *melatonina* por ml de solución oral

Clinigen Healthcare

■ **Hormona**

■ **Indicación:** “*insomnio en niños y adolescentes de 6 a 17 años con trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), cuando las medidas de higiene del sueño no son suficientes*”.
[procedimiento descentralizado europeo]

■ **Dosis:** entre 0,5 mg (con Adaflex) o de 1 mg a 2 mg (con Voquily) por día, sin importar la edad, de 30 a 60 minutos antes de acostarse. Si no es suficientemente eficaz, se aumenta gradualmente la dosis hasta un máximo de 5 mg por día.

Comparar antes de decidir

El trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) en niños y adolescentes se diagnostica en base a una combinación de síntomas inespecíficos, incluyendo falta de atención, excitación psicomotora e impulsividad. Las consecuencias de estos síntomas son principalmente sociales, académicas y familiares [1].

Los pacientes con TDAH suelen padecer trastornos del sueño, en particular: dificultad para conciliar el sueño; despertar durante la noche; dificultad para despertar en la mañana; y somnolencia diurna. Cuando un niño padece insomnio problemático y se han descartado otras causas (como síndrome de las piernas inquietas o apnea de sueño), existen diferentes medidas de higiene del sueño para hacer antes de acostarse y que aportan beneficios, en particular: evitar los estimulantes, como las bebidas con cafeína, y también la actividad física intensa o la exposición prolongada a las pantallas, y asegurarse de que la habitación propicie el sueño (que haya silencio y oscuridad, y ropa de cama de buena calidad).

Los psicoestimulantes que se usan para tratar el TDAH, como el *metilfenidato*, pueden provocar trastornos del sueño. Cuando estos trastornos son inaceptables, se debería ajustar el tratamiento psicoestimulante, por ejemplo, cambiando la dosis o la forma farmacéutica para reducir la exposición a los efectos psicoestimulantes a la hora de dormir. Para algunos niños, las medidas de higiene del sueño son difíciles de implementar o no son suficientemente eficaces [2-4].

Se suelen usar medicamentos como benzodiacepinas, antihistamínicos sedantes o antidepresivos fuera de indicación, a pesar de su balance riesgo-beneficio desfavorable debido a sus complicados perfiles de efectos adversos y a la falta de eficacia demostrada para este problema [2,4].

¿Qué hay de nuevo?

En la Unión Europea, los comprimidos con *melatonina* de liberación prolongada (bajo la marca comercial Slenyto) están autorizados para tratar el insomnio de algunos niños y adolescentes, en particular de los que padecen un trastorno del espectro autista, en quienes las medidas no farmacológicas no han sido suficientemente efectivas [4].

En algunos países, la *melatonina* también está autorizada para tratar el desfase horario a corto plazo.

En Francia y en otros países, se han autorizado otros dos medicamentos que contienen *melatonina* (Adaflex y Voquily), para tratar el insomnio en niños y adolescentes con TDAH que no responden suficientemente bien a las medidas no farmacológicas [5].

En estos casos, la *melatonina* ¿mejora el sueño? ¿Alivia los trastornos cognitivos y del comportamiento de los pacientes? ¿Mejora la calidad de vida de los niños afectados y sus familias? ¿Cuáles son sus efectos adversos?

Para responder estas preguntas, buscamos ensayos clínicos aleatorizados que compararan la eficacia de la *melatonina* con otras intervenciones para tratar este problema usando la metodología habitual de *Prescrire*. Se han publicado tres ensayos clínicos controlados con placebo: uno en niños que durante el ensayo clínico no recibieron psicoestimulantes y dos en niños que recibían un psicoestimulante. Ninguno de estos evaluó los productos Adaflex o Voquily [5-9].

Sin un psicoestimulante simultáneo: mejoró el sueño en un ensayo clínico a corto plazo.

Un ensayo clínico aleatorizado doble ciego comparó a la *melatonina* tomada durante cuatro semanas a las 19:00 h (3 mg o 6 mg por dosis, dependiendo del peso corporal) versus placebo. Los niños no tenían una hora de dormir establecida: iban a la cama cuando se sentían cansados [6,7].

Este ensayo clínico incluyó a 105 niños de entre 6 y 12 años (media de edad de 9 años) con TDAH e insomnio crónico que no recibieron un tratamiento psicoestimulante durante el ensayo clínico o durante las cuatro semanas previas a la inscripción. La publicación que reportó los resultados del estudio no especificó si se habían implementado medidas de higiene del sueño.

Al inicio, la media del intervalo hasta que conciliaban el sueño era de 50 minutos, y la media de la duración total del sueño (por período de 24 horas) era de aproximadamente 8,7 horas. La dificultad del niño para conciliar el sueño se evaluó usando un puntaje que iba de 1 (nada de dificultad) a 5 (muchoa dificultad). Al inicio, el puntaje promedio era de 3 [6,7].

Tras cuatro semanas de tratamiento, la media del intervalo hasta que conciliaban el sueño era 27 minutos más corta que la inicial en el grupo *melatonina* y 10 minutos más larga que la inicial en el grupo placebo, es decir, una diferencia de -37 minutos entre los grupos ($p < 0,0001$).

La media total de la duración del sueño aumentó 20 minutos en el grupo *melatonina* y disminuyó 14 minutos en el grupo placebo, es decir, una diferencia de +34 minutos entre los grupos

($p=0,01$). La media del puntaje de la “dificultad para conciliar el sueño” disminuyó 1,2 puntos en el grupo *melatonina*, versus 0,1 en el grupo placebo ($p<0,0001$) [7].

Los cambios en el comportamiento, los trastornos emocionales o cognitivos y la calidad de vida de los niños (evaluado por los padres) fueron similares en los dos grupos [7].

Con un tratamiento psicoestimulante simultáneo: no hubo evidencia de mejora clínica significativa en dos ensayos clínicos pequeños. Un ensayo clínico “cruzado” aleatorizado y de doble ciego comparó el uso de 5 mg de *melatonina*, tomados 20 minutos antes de acostarse durante 10 días, versus placebo, tras el fracaso de las medidas de higiene del sueño. Este ensayo clínico incluyó a 19 niños de entre 6 y 15 años (media de edad de 10 años) con TDAH, que estaban recibiendo un psicoestimulante (en dos tercios de los casos *metilfenidato*; no se especificó la forma farmacéutica).

La media del intervalo hasta que conciliaban el sueño al momento de la aleatorización era de 69 minutos. Tras 10 días de tratamiento, fue de 46 minutos con la *melatonina* versus 62 minutos con el placebo ($p<0,01$). Al no saber cómo esta diferencia de 16 minutos afectó a los niños durante el día, su relevancia clínica es incierta [6,8].

Otro ensayo clínico aleatorizado de doble ciego comparó el uso de la *melatonina* (3 mg o 6 mg por dosis, dependiendo del peso corporal; no se especificó el horario de la administración) versus placebo. Al publicar los resultados no se especificó si se habían implementado medidas de higiene del sueño. Este ensayo clínico incluyó a 50 niños de entre 7 y 12 años (media de la edad de 9,6 años) con TDAH, tratados con *metilfenidato* en comprimidos de liberación inmediata.

Al inicio, la media del intervalo hasta que conciliaban el sueño era de aproximadamente 22 minutos, y la media de la duración total del sueño era de aproximadamente 8,4 horas. Tras ocho semanas de tratamiento, el intervalo hasta que conciliaban el sueño era aproximadamente 10 minutos más corto con la *melatonina* que con el placebo, y la duración total del sueño era aproximadamente 1 hora más larga (diferencias estadísticamente insignificantes). La gravedad de los trastornos cognitivos y del comportamiento en los dos grupos pareció ser similar [9].

Efectos adversos neuropsiquiátricos, cardíacos, gastrointestinales y cutáneos. La *melatonina* conlleva riesgos de: trastornos neuropsiquiátricos, incluyendo cefalea, somnolencia, agresividad, insomnio, pesadillas, depresión y convulsiones; trastornos cardíacos, incluyendo angina, palpitaciones e hipertensión; trastornos gastrointestinales, incluyendo estreñimiento, dispepsia, úlceras en la lengua y pancreatitis aguda; y trastornos cutáneos, incluyendo prurito, resequecedad de la piel, psoriasis y trastornos ungueales. En los ensayos clínicos descritos arriba, no se reportaron efectos adversos previamente desconocidos [7-10].

La *melatonina* provoca muchas interacciones farmacológicas. Es metabolizada por las isoenzimas CYP1A1, CYP1A2 y CYP2C19 del citocromo P450, y es un inductor enzimático. Puede reducir la eficacia de los anticonceptivos hormonales. Se debe explicar este riesgo a las adolescentes que la usen [5,10].

Se debe evitar el uso de *melatonina* durante el embarazo [10].

Cuidado con la intoxicación por melatonina en niños. En un estudio de aproximadamente 260.000 casos de ingestión accidental o intencional de *melatonina* en niños o adolescentes que analizaron los centros de control de intoxicaciones de EE UU, el 17% padeció síntomas gastrointestinales, cardíacos o neuropsiquiátricos (incluyendo convulsiones y estado epiléptico). Dos niños, ambos menores de 2 años, murieron en sus hogares [11].

Los comprimidos de Adaflex se proporcionan en frascos multidosis, lo que aumenta el riesgo de exposición accidental y sobredosis. El Voquily en solución oral se presenta en un frasco con un cierre a prueba de niños [5].

No se debe tomar cerca de las comidas. Los datos farmacocinéticos sugieren que la absorción gastrointestinal de la *melatonina* aumenta cuando se ingiere con alimentos. Los resúmenes franceses de las características del producto (RCP) recomiendan tomar los comprimidos o la solución oral de 1 a 2 horas (dependiendo del producto) después de las comidas, para evitar que aumente el riesgo de padecer efectos adversos [5].

En la práctica

En los niños y adolescentes con TDAH e insomnio que no están recibiendo un psicoestimulante, cuando las medidas de higiene del sueño no son adecuadas, la *melatonina* es una opción que se puede proponer cuando el insomnio del niño reduce gravemente su calidad de vida y la de su familia. Es importante explicarles que, a comienzos de 2025, no se había demostrado que la *melatonina* aliviara los trastornos cognitivos y del comportamiento, que tiene muchos efectos adversos y que sus efectos a largo plazo no están muy claros.

Cuando se combina con un psicoestimulante, su eficacia es muy incierta. Consecuentemente, a comienzos de 2025, su balance riesgo-beneficio era desfavorable. Para este problema, una mejor opción es ajustar el tratamiento psicoestimulante del niño e implementar medidas no farmacológicas.

Búsqueda bibliográfica y metodología

Nuestra búsqueda bibliográfica se basó en la consulta sistemática de los sitios en línea de la EMA y de la FDA de EE UU hasta el 9 de diciembre de 2024. También realizamos búsquedas en las bases de datos Embase (1980-semana 46 de 2024), Medline (1950-semana 2 de noviembre de 2024) y la Biblioteca Cochrane (CDSR 2024 número 11, Central 2024 número 10), los sitios en línea del NICE y de Reprotox y el registro de ensayos clínicos ClinicalTrials.gov hasta el 19 de noviembre de 2024.

No solicitamos información a AGB Pharma, ya que no tiene representantes en Francia.

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

1. Prescrire Rédaction “Hyperactivité avec déficit de l’attention. Ne pas banaliser le méthylphénidate” *Rev Prescrire* 2017; **37** (406): 592.
2. Ivanenko A et al. “Sleep in children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder” UpToDate. www.uptodate.com accessed 21 November 2024; 24 pages.
3. HAS “Trouble du neurodéveloppement/TDAH: diagnostic et interventions thérapeutiques auprès des enfants et adolescents” 18 July 2024: 71 pages.

4. Prescrire Editorial Staff "Melatonin - Slenyto® for sleep disorders in children with autism" *Prescrire Int* 2020; **29** (218): 208-209.
5. ANSM "RCP-Adaflex" 7 December 2023 + "RCP-Voquily" 15 February 2024.
6. Swedish Medical Products Agency "Public assessment report for Melatonin AGB" 11 December 2019 + "Public assessment report for Voquily" 11 May 2022: 29 pages.
7. Van der Heijden KB et al. "Effect of melatonin on sleep, behavior, and cognition in ADHD and chronic sleep-onset insomnia" *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007; **46** (2): 233-241.
8. Weiss MD et al. "Sleep hygiene and melatonin treatment for children and adolescents with ADHD and initial insomnia" *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006; **45** (5): 512-519.
9. Mohammadi MR et al. "Melatonin effects in methylphenidate treated children with attention deficit hyperactivity disorder: a randomized double blind clinical trial" *Iran J Psychiatry* 2012; **7** (2): 87-92.
10. Prescrire Rédaction "Mélatonine et ramelteón" Interactions Médicamenteuses *Prescrire* 2025.
11. Prescrire Editorial Staff "Melatonin poisoning in children: sometimes serious" *Prescrire Int* 2023; **32** (247): 105.

Pembrolizumab (Keytruda) para el adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica inoperable o metastásico
(*Pembrolizumab (KEYTRUDA®) in inoperable or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma*)
Prescrire International 2025;34(271):149-150

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2025;28(3)

Tags: avance terapéutico del *pembrolizumab*, *pembrolizumab* y adenocarcinoma gástrico, *pembrolizumab* y unión gastroesofágica, tratamiento cuando células tumorales expresan HER2 y PD-L1, efectos adversos de *pembrolizumab*

Adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica con sobreexpresión de HER2

Puede ser de ayuda

En un ensayo clínico aleatorizado doble ciego, el tratamiento de primera línea con la combinación de *pembrolizumab* + un compuesto de platino + una fluoropirimidina + *trastuzumab* alargó la mediana de la supervivencia cuando el tumor expresaba a PD-L1 (puntuación positiva combinada [CPS, por sus siglas en inglés] de al menos 1): 20 meses, versus 15,7 meses sin *pembrolizumab*.

El *pembrolizumab* aumentó el riesgo de padecer múltiples trastornos autoinmunes, en ocasiones graves. En la práctica, se debería hablar con los pacientes sobre el *pembrolizumab* sopesando los meses adicionales en la mediana de la supervivencia contra el aumento del riesgo de trastornos autoinmunes.

Adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica sin sobreexpresión de HER2

Nada nuevo

Para los pacientes con adenocarcinoma gástrico o esofágico que no sobre expresa HER2, a falta de una comparación directa, no se ha demostrado que el *pembrolizumab* (en combinación con quimioterapia basada en platino + una fluoropirimidina) alargue la supervivencia más que el *nivolumab*. Al igual que el *nivolumab*, el *pembrolizumab* puede provocar efectos adversos graves, incluyendo trastornos autoinmunes.

KEYTRUDA - *pembrolizumab* concentrado para solución para infusión intravenosa
MSD

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

■ **Nuevas indicaciones:** tratamiento de primera línea de los siguientes cánceres localmente avanzados irresecables o metastásicos:

"Adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica HER2-positivo en adultos cuyos tumores expresan PD-L1 con CPS ≥ 1 ", en combinación con *trastuzumab*, un compuesto de platino y una fluoropirimidina;

"Adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica HER2-negativo en adultos cuyos tumores expresan a PD-L1 con CPS ≥ 1 " en combinación con un compuesto de platino y una fluoropirimidina [procedimiento centralizado UE].

Comparar antes de decidir

La mayoría de los cánceres gástricos o de la unión gastroesofágica son adenocarcinomas [1-3]. Se los suele descubrir cuando están en una etapa inoperable o metastásica, con una tasa de supervivencia a los cinco años menor del 20% [1, 4].

En pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica metastásico o inoperable el tratamiento de primera línea por lo general se basa en una combinación de citotóxicos, en particular un compuesto de platino con una fluoropirimidina, como el *fluorouracilo* o la *capecitabina* [1].

En un ensayo clínico en pacientes cuyas células tumorales sobre expresan a HER2, la combinación de *trastuzumab* (un anticuerpo monoclonal que se dirige contra HER2) más un compuesto de platino más una fluoropirimidina, alargó la mediana de la supervivencia aproximadamente tres meses, comparado con el tratamiento con un compuesto de platino más una fluoropirimidina [2, 3].

En los pacientes sin sobreexpresión de HER2, combinar al *nivolumab* (un anticuerpo inmunoestimulante que se dirige contra PD-1) con quimioterapia provee, en el mejor de los casos, un beneficio modesto, y únicamente cuando las células tumorales expresan el ligando PD-1 (PD-L1).

En un ensayo clínico en estos pacientes, con resultados poco confiables por las muchas modificaciones que se hicieron al protocolo, la mediana de la supervivencia fue tres meses más larga en el grupo *nivolumab* más quimioterapia que en el grupo de quimioterapia sola, a costa de una incidencia mayor de efectos adversos graves [1].

¿Qué hay de nuevo?

El *pembrolizumab* es un anticuerpo inmunoestimulante y un inhibidor de PD-1, como el *nivolumab* [5]. En la Unión Europea,

ya estaba autorizado para tratar diferentes problemas, incluyendo en combinación con la quimioterapia de primera línea para ciertos cánceres de células escamosas o adenocarcinomas esofágicos o de la unión gastroesofágica inoperables o metastásicos que no sobre expresan la HER2 y que expresan la PD-L1 con una puntuación positiva combinada (combined positive score o CPS) de al menos 10 [1, 4]. Un CPS de al menos 10 implica que el número de células tumorales y de células inmunitarias presentes en el tumor que expresan la PD-L1, divididas por el número total de células tumorales viables, es de al menos un 10% [1, 4].

Ahora también se ha autorizado el *pembrolizumab* para tratar a pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica inoperable o metastásico con una CPS de al menos 1, ya sea en combinación con quimioterapia y *trastuzumab* si el tumor sobreexpresa a HER2 o en combinación con quimioterapia sola si el tumor no sobreexpresa a HER2 [4, 6, 7]. Para los pacientes con adenocarcinoma de la unión gastroesofágica sin sobreexpresión de HER2, la ampliación del permiso de comercialización del *pembrolizumab* implica principalmente que el umbral de CPS se redujo de 10 a 1 [5].

Para estos problemas, el *pembrolizumab* ¿representa un avance terapéutico real sobre las opciones que ya estaban disponibles, sobre todo para alargar la supervivencia?

Adenocarcinoma con sobreexpresión de HER2: alargó la mediana de la supervivencia tres meses en un único ensayo clínico. Un ensayo clínico aleatorizado doble ciego (“Keynote-811”) comparó al *pembrolizumab* versus placebo, en combinación con *trastuzumab* y quimioterapia con un compuesto de platino + una fluoropirimidina [6]. Incluyó a 698 pacientes con adenocarcinoma gástrico (aproximadamente dos tercios de los pacientes) o adenocarcinoma de la unión gastroesofágica con sobreexpresión de HER2. Casi todos los pacientes estaban en la etapa metastásica, para la que aún no habían recibido un tratamiento [6].

En el análisis “final”, que se realizó tras la muerte de 555 pacientes, la mediana de la supervivencia fue de 20 meses en el grupo *pembrolizumab*, versus 17 meses en el grupo placebo (diferencia estadísticamente significativa) [8].

Se realizó un análisis de la supervivencia en el subgrupo de 594 pacientes (el 85% de los pacientes) en quienes la CPS era de al menos 1. Este subgrupo se formó antes de la aleatorización [8]. La mediana de la supervivencia en estos pacientes —la población para la que se otorgó el permiso de comercialización— fue de 20 meses con el *pembrolizumab*, versus 15,7 meses con el placebo (diferencia estadísticamente significativa). El *pembrolizumab* no alargó la mediana de la supervivencia en el subgrupo de pacientes con una CPS menor a 1, y, de hecho, se observó una mortalidad más alta en esos pacientes [6, 8].

En este ensayo clínico, no se demostró una mejora de la calidad de vida en el grupo *pembrolizumab* [6].

Adenocarcinoma sin sobreexpresión de HER2: no se comparó con el nivolumab, y según resultados poco confiables su eficacia es mínima. Ningún ensayo clínico comparó al *pembrolizumab* versus el *nivolumab* en pacientes con

adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica inoperable o metastásico cuyas células tumorales no sobre expresaban a HER2.

Los datos de las evaluaciones del *pembrolizumab* en esos pacientes provienen principalmente de un ensayo clínico aleatorizado doble ciego (“Keynote-859”) que comparó al *pembrolizumab* + un compuesto de platino + una fluoropirimidina versus placebo + un compuesto de platino + una fluoropirimidina [4, 7]. Incluyó a 1.579 pacientes, de los cuales aproximadamente tres cuartos tenían un adenocarcinoma gástrico. Casi todos los pacientes tenían un cáncer en etapa metastásica, para la que aún no habían recibido tratamiento [4, 7].

El protocolo se modificó varias veces durante el ensayo clínico, lo que afecta los resultados. Estas modificaciones se relacionaron, en particular, con lo siguiente: el orden en que se tomaron en cuenta los criterios de valoración, el número de pacientes que se inscribirían y la planificación del análisis estadístico [7].

En un análisis intermedio planeado en el protocolo, que se realizó cuando el 80% de los pacientes había muerto, la mediana de la supervivencia fue de 12,9 meses en el grupo *pembrolizumab*, versus 11,5 meses en el grupo placebo (diferencia estadísticamente significativa) [4, 7].

En el subgrupo de 1.235 pacientes (78% de los pacientes) con CPS de al menos 1 —la población para la que se otorgó el permiso de comercialización, y una característica que se tomó en cuenta al hacer la aleatorización (mediante estratificación)—, la mediana de la supervivencia fue de 13 meses versus 11,4 meses, respectivamente (diferencia estadísticamente significativa).

El *pembrolizumab* pareció tener un efecto algo mayor sobre la mediana de la supervivencia en el subgrupo de 551 pacientes (35%) con CPS mayor o igual a 10 (15,7 meses versus 11,8 meses; $p < 0,0001$), pero este umbral de la CPS no se tomó en cuenta durante la aleatorización. El *pembrolizumab* no alargó la mediana de la supervivencia en el subgrupo de pacientes con una CPS menor a 1 [4, 7].

En general, no se demostró que el *pembrolizumab* mejore la calidad de vida de los pacientes [7].

Mayor incidencia de trastornos autoinmunes.

El perfil conocido de efectos adversos del *pembrolizumab* consiste principalmente en: trastornos inmunomediados que afectan varios órganos, reacciones de hipersensibilidad, trastornos gastrointestinales, hipertensión, trastornos cutáneos, etc. [5, 9].

En los dos ensayos clínicos controlados con placebo descritos arriba, los efectos adversos autoinmunes y las reacciones a la infusión fueron más frecuentes en los grupos *pembrolizumab* [6, 7]. En el ensayo clínico Keynote-811, afectaron al 38% de los pacientes en el grupo *pembrolizumab*, versus el 24% en el grupo placebo (y fueron graves en el 9% versus el 4,3%); en el ensayo clínico Keynote-859, afectaron al 31% versus el 13% (fueron graves en el 8% versus el 2%), respectivamente. El hipotiroidismo y la neumonitis fueron particularmente

frecuentes. Tres pacientes en los grupos *pembrolizumab* murieron por neumonitis atribuida al medicamento [6, 7].

En estos dos ensayos clínicos, no se presentaron efectos adversos previamente desconocidos del *pembrolizumab* [6, 7].

En la práctica

Para los pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica inoperable o metastásico, el *pembrolizumab* parece representar un avance terapéutico principalmente para aquellos cuyas células tumorales sobreexpresan las proteínas HER2 y PD-L1.

Se debería hablar de la combinación de *pembrolizumab* + quimioterapia + *trastuzumab* con estos pacientes, sopesando los pocos meses adicionales en la mediana de la supervivencia contra una mayor incidencia de efectos adversos graves.

Revisión de la literatura hasta el 9 de diciembre de 2024

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

1. Prescrire Editorial Staff “Nivolumab (Opdivo®) in advanced gastric or oesophageal cancer. An option, particularly as first-line treatment for certain squamous cell carcinomas of the oesophagus, in combination with chemotherapy” *Prescrire Int* 2023; **32** (251): 201-203.
2. NCCN “Gastric cancer. Version 2.2024” 29 May 2024: 149 pages.
3. NCCN “Esophageal and esophagogastric junction cancers. Version 3.2024” 26 April 2024: 175 pages.
4. HAS - Commission de la Transparence “Avis-Keytruda” 14 February 2024: 21 pages.
5. Prescrire Editorial Staff “Pembrolizumab (Keytruda®) as first-line treatment for certain advanced oesophageal cancers” *Prescrire Int* 2022 ; **31** (243): 292-293.
6. EMA - CHMP “Public assessment report for Keytruda. EMEA/H/C/003820/ II/0133” 20 July 2023: 119 pages.
7. EMA - CHMP “Public assessment report for Keytruda. EMEA/H/C/003820/ II/0135” 12 October 2023: 133 pages.
8. HAS - Commission de la Transparence “Avis-Keytruda” 25 September 2024: 19 pages.
9. Prescrire Rédaction “Anti-PD-1 et anti-PD-L1: nivolumab, etc.” Interactions Médicamenteuses Prescrire 2025.

Posaconazol (Noxafil) para las infecciones fúngicas invasoras a partir de los 2 años

(*Posaconazole (NOXAFIL®) in invasive fungal infections from 2 years of age*)

Prescrire International 2025;34(269):99

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2025; 28 (3)

Tags: antifúngico azólico, ventajas de *posaconazol*

Nada nuevo

Los antifúngicos que se utilizan para tratar o prevenir las infecciones fúngicas invasoras en niños son los mismos que se utilizan en adultos, en particular ciertos antifúngicos azólicos, como el *voriconazol* (Vfend) [1].

El *posaconazol* (Noxafil -MSD), otro antifúngico azólico que inicialmente se autorizó en la Unión Europea para tratar a adultos, ahora también está autorizado para prevenir o tratar las infecciones fúngicas invasoras en niños de 2 años o mayores, cuando otros antifúngicos han fracasado [2].

Esta autorización se basa principalmente en la extrapolación de resultados obtenidos en adultos y en datos farmacocinéticos de 115 niños, pero no en una evaluación de la eficacia clínica en niños, que habría sido más útil para determinar si el *posaconazol* representa un avance terapéutico [1,2].

Se ha autorizado una nueva forma del *posaconazol* para niños que pesan entre 10 kg y 40 kg. Dos de las formas que ya estaban disponibles para adultos también han sido autorizadas para tratar

a niños a partir de los 2 años: un concentrado para incluir en una solución para infusión intravenosa y comprimidos de 100 mg para aquellos que pesan más de 40 kg.

La nueva forma pediátrica es una suspensión oral reconstituida de un polvo gastro resistente (300 mg de *posaconazol* por sobre) usando un solvente que se entrega en una botella.

La preparación de la dosis es compleja, ya que consiste en 12 pasos que se deben realizar justo antes de la administración, incluyendo: introducir 9 ml de solvente en una jeringa de 10 ml (provista), mezclar el polvo y el solvente durante 45 segundos en un recipiente (provisto), extraer el volumen a administrar, para lo que se debe elegir una de las dos jeringas provistas (3 ml o 10 ml), etc [2].

Para evitar errores, se deben explicar cuidadosamente todos los pasos de la preparación a los cuidadores del niño.

Revisión de la literatura hasta el 12 de noviembre de 2024

1. EMA - CHMP “Public assessment report for Noxafil. EMEA/H/C/000610/X/0063/G” 11 November 2021: 91 pages.
2. EMA “SmPC + PIL-Noxafil” 19 April 2024.

Riociguat (Adempas) para la hipertensión arterial pulmonar en niños que pesen 50 kg o más

(*Riociguat (ADEMPAS®) in pulmonary arterial hypertension in children weighing 50 kg and over*)

Prescrire International 2025;34 (271):155

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2025;28(3)

Tags: *riociguat* y crecimiento óseo en niños, efectividad de *riociguat* sobre el *bosentán*

Nada nuevo

El tratamiento de elección para los casos raros de niños con hipertensión arterial pulmonar (HAP) que limita notablemente la actividad física normal es el vasodilatador *bosentan* (Tracleer u otras marcas), un antagonista de los receptores de endotelina. En la Unión Europea, está autorizado a partir de 1 año en forma de comprimidos dispersables [1,2].

El *riociguat* (Adempas – MSD) es un vasodilatador que actúa estimulando la guanilato ciclasa soluble. Se había autorizado inicialmente para tratar a adultos con hipertensión arterial pulmonar, solo o en combinación con un vasodilatador de la clase de los antagonistas de los receptores de endotelina.

Para este problema, no se ha demostrado que el *riociguat* represente un avance terapéutico. Ahora, también se ha autorizado para su uso en niños que pesen al menos 50 kg, únicamente en combinación con un antagonista de los receptores de endotelina [2-4].

Esta autorización se basa en datos farmacocinéticos de 24 niños (de los cuales solo 10 pesaban al menos 50 kg) y en la extrapolación de los datos obtenidos en adultos. Estos datos no mostraron que el *riociguat* represente un avance terapéutico, en particular sobre el *bosentan* solo [3].

Los principales efectos adversos del *riociguat* son los siguientes: trastornos relacionados con su efecto vasodilatador, como hipotensión, cefalea y edema periférico; hemorragias, incluyendo hemorragia pulmonar posiblemente mortal; y anemia. En estudios en crías de animales, el *riociguat* provocó la remodelación ósea. Se desconocen las consecuencias a largo plazo del *riociguat* sobre el crecimiento óseo en niños [2-4].

Para los pacientes que tienen dificultad para ingerir los comprimidos de *riociguat*, el resumen europeo de las características del producto (RCP) recomienda que se trituren y se mezclen con agua o alimentos blandos, como puré de manzana, inmediatamente antes de consumirlo [4].

Revisión de la literatura hasta el 9 de enero de 2025

1. “Ambrisentan (Volibris® or other brands) in pulmonary arterial hypertension from 8 years of age” *Prescrire Int* 2024; 33 (256): 44.
2. “Riociguat. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension with markedly restricted physical activity” *Prescrire Int* 2015; 24 (165): 265-266.
3. EMA - CHMP “CHMP extension of indication variation assessment report for Adempas. EMEA/H/C/002737/II/0037” 26 April 2023: 103 pages.
4. EMA “SmPC-Adempas” 30 July 2024.

Selpercatinib (Retsevmo) como tratamiento de primera línea para algunos cánceres de tiroides

(*Selpercatinib (RETSEVMO®) as first-line treatment in certain thyroid cancers*)

Rev Prescrire 2025;34(270):122

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2025;28(3)

Tags: inhibidor de tirosina quinasa con actividad contra RET; balance riesgo-beneficio incierto del *selpercatinib* (Retsevmo)

Nada nuevo

El tratamiento para el cáncer medular de tiroides (derivado de las células parafoliculares que producen calcitonina) se basa en cirugía. Para otros cánceres de tiroides (derivados de células foliculares), sobre todo en los cánceres diferenciados, el tratamiento se basa en cirugía y en yodo radioactivo.

Cuando los cánceres están avanzados o metastásicos, en la Unión Europea hay varios antineoplásicos inhibidores de tirosina quinasa autorizados como tratamiento de primera línea, a saber:

El *cabozantinib* (Cometriq) y el *vandetanib* (Caprelsa) para el cáncer medular;

El *lenvatinib* (Lenvima) y el *sorafenib* (Nexavar u otras marcas) para el cáncer diferenciado que es refractario al yodo radioactivo (a).

No se ha demostrado que ninguno de estos medicamentos alargue la supervivencia, pero todos ellos exponen a los pacientes al riesgo de efectos adversos graves y, en ocasiones, mortales [1-3].

El *selpercatinib* (Retsevmo – Lilly), un inhibidor de tirosina quinasa con actividad contra RET³, está autorizado en la Unión Europea como tratamiento de segunda línea para adultos con cáncer de tiroides avanzado o metastásico con mutación del gen *RET* después de haber sido tratados con un inhibidor de tirosina quinasa.

Para este problema, su balance riesgo-beneficio es incierto. Ahora también se lo ha autorizado como tratamiento de primera línea para adolescentes y adultos con cáncer medular u otro cáncer de tiroides refractario al yodo radioactivo [1, 2].

Los datos de las evaluaciones clínicas sobre el cáncer medular provienen de un ensayo clínico aleatorizado sin enmascaramiento del *selpercatinib* versus *cabozantinib* o *vandetanib* en 291 pacientes. Tras una mediana de seguimiento de 12 meses, el 3,1% de los pacientes en el grupo *selpercatinib* había muerto, versus el 4,1% en el grupo control (no se hizo un análisis estadístico).

Se reportó el empeoramiento del cáncer basándose en criterios radiológicos (el criterio principal de valoración) en el 13% de los pacientes versus el 34% (p<0,001) [2].

Los datos de las evaluaciones clínicas sobre otros tipos de cánceres de tiroides provienen de un ensayo clínico no comparativo en 24 pacientes [1]. Dado que no hubo grupo

³ RET (rearrreglo durante la transfección) es un proto oncogén que codifica un receptor de tirosina quinasa involucrado en el desarrollo de células derivadas de la cresta neural y

señalización de factores neurotróficos; promueve la proliferación celular y la oncogénesis. Fusiones del gen RET se encuentran en algunos casos de cáncer papilar y medular de tiroides.

control, este estudio no se diseñó para demostrar si el *selpercatinib* representa un avance terapéutico para este problema.

Los efectos adversos del *selpercatinib* fueron los que ya hemos descrito con este medicamento [2].

Notas

a- La indicación del *vandetanib* para el cáncer de tiroides medular se ha restringido a los pacientes con cáncer con mutación *RET*, a pesar de que previamente no se especificaba la presencia de esta mutación (refs. 4,5).

Revisión de la literatura hasta el 13 de noviembre de 2024

1. EMA - CHMP "Public assessment report for Retsevmo. EMEA/H/C/005375/ II/0014/G" 21 July 2022 + "Public assessment report for Retsevmo. EMEA/H/C/005375/ II/0021" 25 January 2023: 142 pages.
2. EMA - Commission de la Transparence "Avis-Retsevmo" 24 April 2024: 22 pages.
3. "Cabozantinib (Cabometyx®) in differentiated thyroid cancer following another VEGF inhibitor" *Prescrire Int* 2023; 32 (253): 267.
4. EMA "SmPC-Caprelsa" 6 September 2024.
5. "Vandetanib. Too dangerous in medullary thyroid cancer" *Prescrire Int* 2012; 21 (131): 233.

Talazoparib (Talzenna) + enzalutamida para el cáncer de próstata metastásico resistente al tratamiento de privación androgénica (Talazoparib (TALZENNA®) + enzalutamide in metastatic prostate cancer resistant to androgen deprivation therapy) Rev Prescrire 2025;34(270):125-126

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2025;28(3)

Tags: inhibidor de la PARP, efectividad de *talazoparib* + *enzalutamida*, eventos adversos de la combinación *talazoparib* + *enzalutamida*, síndrome mielodisplásico, leucemia mieloide aguda relacionada con *talazoparib*

Nada nuevo

En un ensayo clínico aleatorizado doble ciego, tras una mediana de seguimiento de aproximadamente tres años, no se demostró que la combinación de *talazoparib* + *enzalutamida* alargue la supervivencia o mejore la calidad de vida más que un placebo + *enzalutamida*.

La combinación que contenía *talazoparib* provocó más eventos adversos, incluyendo: anemia en la mayoría de los pacientes, neutropenia, trombocitopenia, embolia pulmonar y fracturas.

TALZENNA - *talazoparib* cápsulas duras

- 0,25 mg de *talazoparib* por cápsula
- 0,1 mg de *talazoparib* por cápsula (nueva dosis)

Pfizer

■ Citotóxico; inhibidor de la PARP

■ **Nueva indicación:** "en combinación con *enzalutamida*, para tratar a pacientes adultos con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración en quienes la quimioterapia no está clínicamente indicada". [procedimiento centralizado UE]

■ **Nueva dosis:** dosis inicial de 0,5 mg una vez al día, que se reduce a 0,35 mg, 0,25 mg o 0,1 mg cuando surgen efectos adversos o insuficiencia renal.

En pacientes con cáncer de próstata metastásico, cuando el cáncer empeora a pesar del tratamiento de privación androgénica (cáncer "resistente a la castración") y la quimioterapia citotóxica (en particular, con un taxano) no parece apropiada, una opción útil es añadir un antiandrógeno esteroide (*abiraterona*) o un antiandrógeno no esteroide (como la *enzalutamida*) al tratamiento de privación androgénica [1-3]. Los ensayos clínicos no han demostrado que combinar *olaparib* o *niraparib* (citotóxicos de la clase de los inhibidores de la PARP) con *abiraterona* alargue la supervivencia, pero añadir estos inhibidores de la PARP aumentó la incidencia de efectos adversos graves [1-3].

El *talazoparib*, otro inhibidor de la PARP, se autorizó inicialmente en la Unión Europea como monoterapia para tratar algunos cánceres de mama metastásicos o inoperables [4]. Ahora también se ha autorizado, en combinación con *enzalutamida*, para tratar el cáncer de próstata metastásico que empeora a pesar del tratamiento de privación androgénica, cuando la quimioterapia no es apropiada [5].

Para este problema se usa una dosis más baja (generalmente 0,5 mg por día) que para el cáncer de mama (generalmente 1 mg por día) porque la coadministración con *enzalutamida* duplica la exposición al *talazoparib*, en parte debido a la inhibición de la glicoproteína P [5]. Se ha autorizado una dosis de 0,1 mg de *talazoparib* para ajustar la dosis para el cáncer de próstata, sobre todo si se presentan efectos adversos.

En un ensayo clínico controlado con placebo, el talazoparib no alargó la supervivencia

La autorización para el cáncer de próstata se basa principalmente en un ensayo clínico aleatorizado doble ciego de *talazoparib* + *enzalutamida* versus placebo + *enzalutamida* con 805 pacientes [5-7]. El tratamiento de privación androgénica se continuó durante el ensayo clínico. Aproximadamente un 22% de los pacientes ya había recibido un taxano, y el 6% había recibido *abiraterona*. El 16% de los pacientes padecía la enfermedad visceral, que podría haber justificado la quimioterapia citotóxica [5, 6].

En un análisis preliminar realizado cuando se había dado seguimiento a la mitad de los pacientes durante al menos 35 meses, no se demostró que el *talazoparib* alargara la supervivencia: el 39% de los pacientes en el grupo *talazoparib* había muerto, versus el 43% en el grupo placebo ($p=0,054$; diferencia estadísticamente insignificante) [5, 6, 8].

En un análisis previo, tras una mediana de seguimiento de 25 meses, se reportó el empeoramiento del cáncer determinado radiológicamente o la muerte (el criterio principal de valoración) en el 38% de los pacientes en el grupo *talazoparib*, versus el 47% en el grupo placebo (diferencia estadísticamente significativa) [6]. No se demostró que aliviara el dolor ni la mejora de la calidad de vida [5, 6].

Trastornos hematológicos, embolia pulmonar y una mayor incidencia de efectos adversos graves.

El *talazoparib* expone a los pacientes a los efectos adversos de los inhibidores de la PARP, a saber: los efectos adversos que comparten todos los citotóxicos, incluyendo trastornos hematológicos, gastrointestinales, renales, cardíacos y reproductivos, y tromboembolismo; también síndrome mielodisplásico, leucemia mieloide aguda, tos, disnea y, en ocasiones, neumonitis mortal [9].

En el ensayo clínico controlado con placebo, se reportó al menos un evento adverso en el 39% de los pacientes en el grupo *talazoparib*, versus en el 27% de los participantes en el grupo placebo [5,6]. En el grupo *talazoparib*, hubo una incidencia más alta de diferentes toxicidades hematológicas, combinando todos los niveles de gravedad: anemia, que se reportó en el 66% de los pacientes versus el 17% en el grupo control; disminución del recuento de neutrófilos, en el 36% versus el 7%; y disminución del recuento de plaquetas, en el 25% versus el 3%.

Por lo general, estos trastornos provocaron la interrupción o la suspensión del tratamiento con *talazoparib*. El 42% de los pacientes en el grupo *talazoparib* recibió transfusiones de sangre, versus el 6% en el grupo placebo. Hubo un caso de síndrome mielodisplásico y un caso de leucemia mieloide aguda en el grupo *talazoparib*.

También hubo más eventos trombóticos venosos y eventos embólicos con el *talazoparib* (4% versus 0,7%), incluyendo embolia pulmonar (2,5% versus 0,7%). Las caídas (18% versus 15%) y las fracturas (20% versus 12%), que son efectos adversos conocidos de la *enzalutamida*, también parecieron ser más frecuentes en el grupo *talazoparib* [5, 6].

Vacuna antineumocócica conjugada 20 valente (Prevenar 20) para niños y adolescentes (20-valent pneumococcal conjugate vaccine (PREVENAR 20) in children and adolescents)

Prescrire International 2025; 34 (269): 97-98

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2025; 28 (3)

Tags: prevención de neumonía y otitis media aguda causada por *Streptococcus pneumoniae*; no se ha comprobado que el uso de estas vacunas en niños sanos mayores de 2 años sin factores de riesgo particulares confiera un beneficio clínico

Nada nuevo

No hay ensayos clínicos que utilicen criterios de valoración clínicos; no es tan inmunógena como la vacuna conjugada 13 valente frente a los 13 serotipos cubiertos por ambas vacunas. Además, se requieren cuatro inyecciones en lugar de tres para los lactantes sanos nacidos a término.

PREVENAR 20 - polisacáridos purificados del *Streptococcus pneumoniae* conjugados con la proteína CRM197 suspensión para inyección intramuscular

• Una dosis de 0,5 ml contiene: **2,2 microgramos** de cada polisacárido de los serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 8, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F y 33F + **4,4 microgramos** del polisacárido del serotipo 6B
Pfizer

■ Vacuna antineumocócica conjugada

En la práctica, a comienzos de 2025, para los pacientes con cáncer de próstata metastásico que ha empeorado a pesar del tratamiento de privación androgénica, la primera opción es añadir solo un antiandrógeno al tratamiento de privación androgénica, sin un inhibidor de la PARP.

Revisión de la literatura hasta el 12 de noviembre de 2024

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

1. Prescrire Editorial Staff “Docetaxel (Taxotere® or other brands) and metastatic hormone-sensitive prostate cancer” *Prescrire Int* 2021; **30** (231): 259-260.
2. Prescrire Editorial Staff “Olaparib (Lynparza®) added to abiraterone in metastatic prostate cancer that is resistant to androgen deprivation therapy” *Prescrire Int* 2024; **33** (258): 98-99.
3. Prescrire Editorial Staff “Niraparib + abiraterone (Akeega®) in BRCA-mutated metastatic prostate cancer that is resistant to androgen deprivation therapy” *Prescrire Int* 2024; **33** (265): 290-291.
4. Prescrire Rédaction “Talazoparib (Talzenna®) et certains cancers du sein inopérables avec mutation BRCA” *Rev Prescrire* 2020; **40** (440): 418-419.
5. EMA - CHMP “Public assessment report for Talzenna. EMEA/H/C/004674/X/0015/G” 9 November 2023: 12 pages.
6. HAS - Commission de la Transparence “Avis-Talzenna” 27 March 2024: 27 pages.
7. Agarwal N et al. “Talazoparib plus enzalutamide in men with first-line metastatic castration-resistant prostate cancer (TALAPRO-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial” *Lancet* 2023; **402**: 291-303 + supplementary appendix: 260 pages.
8. EMA “SmPC-Talzenna” 30 August 2024.
9. Prescrire Rédaction “Inhibiteurs des enzymes PARP: olaparib, etc.” Interactions Médicamenteuses Prescrire 2025.

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

■ Dosis:

- en lactantes de 6 semanas a 15 meses: tres dosis de 0,5 ml, administradas con al menos 4 semanas de diferencia, empezando generalmente a los 2 meses (también se puede empezar a las 6 semanas), con una cuarta dosis entre los 11 y los 15 meses;
- en lactantes sin vacunar de 7 a 11 meses: dos dosis, administradas con al menos 4 semanas de diferencia, con una segunda dosis durante el segundo año de vida;
- en lactantes sin vacunar de 12 a 23 meses: dos dosis, administradas con al menos 8 semanas de diferencia;
- en niños de 15 meses a 4 años que fueron vacunados con Prevenar 13, niños no vacunados de 2 a 4 años y niños de 5 a 17 años sin importar si se vacunaron con Prevenar 13: una única dosis.

Se ha demostrado que administrar una vacuna antineumocócica conjugada a los lactantes de hasta 2 años previene la enfermedad neumocócica invasiva [1]. No se ha comprobado que el uso de estas vacunas en niños sanos mayores de 2 años sin factores de riesgo particulares confiera un beneficio clínico [1].

Las vacunas antineumocócicas autorizadas en la Unión Europea para lactantes a partir de las 6 semanas incluyen una vacuna conjugada 13 valente (Prevenar 13) y una vacuna conjugada 15 valente (Vaxneuvance) que se autorizó recientemente, que cubre los mismos 13 serotipos que Prevenar 13 y dos más. No se demostró que esta vacuna 15 valente represente un avance en los resultados clínicos [1-3].

Inicialmente, en la Unión Europea se autorizó una vacuna antineumocócica conjugada 20 valente (Prevenar 20), que cubría los mismos 13 serotipos que Prevenar 13 (y los mismos 15 serotipos que Vaxneuvance) para el uso en adultos [4]. En este grupo etario, no se demostró que la vacuna 20 valente ofreciera mejor protección que la vacuna 13 valente respecto a los criterios de valoración clínicos de la enfermedad. Además, pareció generar una respuesta inmune más débil que la vacuna conjugada 13 valente contra algunos de los serotipos que comparten ambas vacunas (a) [4].

Posteriormente, la vacuna conjugada 20 valente también se autorizó para lactantes a partir de las 6 semanas, niños y adolescentes. Esta autorización no se basó en ningún ensayo clínico o estudio epidemiológico que evaluara la eficacia de la vacuna usando criterios de valoración clínicos, como la incidencia de la enfermedad neumocócica invasiva, la neumonía o la otitis. Se basó principalmente en dos estudios de inmunogenicidad que la compararon con la vacuna conjugada 13 valente [5].

No es tan inmunogénica como Prevenar 13 para los 13 serotipos que comparten ambas vacunas

Un estudio incluyó a 1.991 lactantes sanos, de 6 a 14 semanas, y usó un esquema de vacunación de cuatro dosis. El otro estudio incluyó a 1.204 lactantes sanos, de 6 a 16 semanas, y usó un esquema de vacunación de tres dosis [5]. En ambos estudios se reportó una respuesta inmune frente a todos los serotipos incluidos en las vacunas. Sin embargo, para los 13 serotipos que comparten ambas vacunas, la respuesta inmune pareció ser más débil en los grupos que recibieron la vacuna 20 valente que en los que recibieron la vacuna 13 valente.

Se desconocen las consecuencias clínicas, pero no se ha descartado que la protección clínica sea menor. Además, no hay datos clínicos que demuestren que la eficacia general de la vacuna mejora al generar una respuesta inmune frente a los siete serotipos adicionales, aunque es probable que esta vacuna reduzca el riesgo de infección por estos serotipos [5].

Efectos adversos similares a los de la vacuna 13 valente

En adultos, el perfil de efectos adversos conocido de la vacuna conjugada 20 valente es similar al de la vacuna 13 valente, y consiste principalmente en reacciones en el lugar de la inyección, mialgia, cefalea y fatiga [4]. Ocurre lo mismo en lactantes, y no se reportaron efectos adversos previamente desconocidos en los estudios descritos arriba. Otras vacunas administradas simultáneamente con la vacuna antineumocócica generaron respuestas inmunes similares en los grupos que recibieron las vacunas 13 valente y 20 valente [5].

Lactantes sanos nacidos a término: una inyección más

El único esquema de vacunación para la vacuna 20 valente autorizada para lactantes sanos nacidos a término consiste en cuatro inyecciones, mientras que, a comienzos de 2025, en Francia se recomendaba un esquema de tres inyecciones con la vacuna 13 valente [2, 3]. La dosis adicional de la vacuna 20 valente es necesaria porque esta genera una respuesta inmune más débil [5].

a- En Francia, desde 2023, la Autoridad de Salud (HAS) ha recomendado que los adultos con riesgo de padecer la enfermedad neumocócica invasiva se vacunen con una única dosis de la vacuna antineumocócica conjugada 20 valente (Prevenar 20) (ref. 6). Esta recomendación parece razonable, a pesar de que no se dispone de datos clínicos convincentes. Las diferencias en las estrategias de vacunación entre países, sobre todo en cuanto a la población para la que recomiendan la vacuna, refleja los vacíos en los datos de la eficacia sobre los que se basan las recomendaciones.

Revisión de la literatura hasta el 8 de octubre de 2024

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

1. Prescrire Editorial Staff “15-valent pneumococcal conjugate vaccine (Vaxneuvance®) in children from 6 weeks of age” *Prescrire Int* 2024; **33** (260): 152.
2. Ministère du travail, de la santé et des solidarités “Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2024” October 2024: 99 pages.
3. Prescrire Rédaction “Vaccin pneumococcique à 13 valences (Prevenar 13®) chez les enfants et les adultes âgés de moins de 50 ans. Uniquement chez certains patients à risque élevé” *Rev Prescrire* 2014; **34** (369): 490-491.
4. Prescrire Editorial Staff “20-valent pneumococcal conjugate vaccine (Apexxnar®) in adults” *Prescrire Int* 2024; **33** (255): 8.
5. EMA - CHMP “Public assessment report for Prevenar 20. EMEA/H/C/005451/ II/0012” 25 January 2024: 198 pages.
6. Prescrire Rédaction “Vaccination des adultes contre les pneumocoques. Plus simple avec le vaccin conjugué à 20 valences, et probablement utile pour certains patients” *Rev Prescrire* 2024; **44** (494): 921-924.

Resistencia Antimicrobiana

Informe de la OMS: El uso excesivo de los antibióticos, principal responsable de la resistencia a dichos medicamentos

(WHO Report: Antibiotics most responsible for drug resistance are overused)

Organización Mundial de la Salud, 29 de abril de 2025

<https://www.who.int/news/item/29-04-2025-antibiotics-most-responsible-for-drug-resistance-are-overused---who-report>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2025; 28 (3)*

Tags: Resistencia Antimicrobiana, abuso de antibióticos, uso racional de antibióticos, lucha contra la RAM

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha publicado un análisis de la forma como se utilizan los antibióticos a nivel global. El informe está basado en los datos del Sistema Global de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos y su Uso (Global Antimicrobial Resistance -AMR- and Use Surveillance System GLASS) de 2022 y en los datos del sistema de la OMS Acceso, Vigilancia, Reserva (AWaRe) que clasifica los antibióticos en tres categorías:

1. Bajo la categoría de Acceso figuran los antibióticos que se recomiendan a menudo como tratamiento de primera o segunda opción para infecciones frecuentes. Para incluirlos en esta categoría se tiene en cuenta su seguridad, bajo costo, espectro limitado y baja probabilidad de causar RAMI. En la Reunión de Alto Nivel de la Asamblea General de las Naciones Unidas de 2024 sobre RAMI, los países se comprometieron a garantizar que los antibióticos bajo la categoría Acceso representen al menos el 70% de los antibióticos que se consumen a nivel mundial para 2030.
2. Los antibióticos clasificados bajo Vigilancia tienen un espectro más amplio y son típicamente más costosos. Estos antibióticos generalmente se recomiendan como primera opción para pacientes con infecciones más graves.
3. Los antibióticos clasificados como Reserva son antibióticos de último recurso que se utilizan para tratar infecciones multirresistentes.

El sistema GLASS se empezó a implementar en 2020, y para diciembre de 2023 se habían inscrito 90 países, territorios y áreas (CTA, *countries, territories and areas*), de los cuales 74 habían reportado datos nacionales. Sin embargo, la participación global sigue siendo inferior al 50%, con vacíos de información en países no europeos y de ingresos más bajos.

En 2022, en promedio, cada día, 18 de cada 1.000 personas recibieron un antibiótico, con una mediana de 18,3 dosis diarias definidas por cada 1.000 habitantes (DID). No obstante, el uso de antibióticos varía hasta diez veces entre los CTA con el mayor y con el menor consumo. Para entender estas variaciones hay que hacer un análisis más profundo, pero sugieren patrones tanto de uso excesivo como de acceso limitado a los antibióticos.

El uso de antibióticos en la categoría de Vigilancia sigue siendo relativamente alto en muchos entornos y por lo tanto, solo una de cada tres CTA cumple con el objetivo de la ONU de que el 70% de los antibióticos que se consumen pertenezcan a la categoría de Acceso.

Los antibióticos Vigilancia contribuyen de forma desproporcionada a la RAMI y es necesario intensificar los esfuerzos para evitar su uso innecesario o restringir su utilización cuando los antibióticos en la categoría Acceso son suficientes.

Finalmente, algunos CTA de ingresos bajos y medianos informaron un uso escaso o nulo de antibióticos Reserva, que se necesitan para tratar infecciones causadas por las bacterias más resistentes a los medicamentos.

Prioridades inmediatas

Los principales hallazgos del informe tienen implicaciones inmediatas para las políticas.

En primer lugar, la OMS seguirá ayudando a los países a establecer sistemas de vigilancia sostenibles para recopilar datos de gran calidad sobre el uso de antibióticos. La Academia de la OMS ofrecerá un curso en línea para mejorar la medición, la comprensión y el uso de datos sobre la utilización de los antibióticos para fortalecer la capacidad de los CTA.

En segundo lugar, los países deben implementar políticas de gestión para que los prescriptores utilicen de forma predeterminada antibióticos Acceso en lugar de antibióticos Vigilancia siempre que sea posible y, de entrada, eviten el uso innecesario de antibióticos.

La OMS colaborará estrechamente con sus socios, incluida la Asociación Médica Mundial, la organización internacional que representa a los médicos, quienes desempeñan un papel muy importante en la implementación de las recomendaciones incluidas en el informe, en particular las relacionadas con la prescripción responsable.

En tercer lugar, los países deben garantizar el acceso a todos los antibióticos esenciales, incluidos los categorizados como Reserva. La OMS está trabajando con socios, como la Alianza Mundial para la Investigación y el Desarrollo de Antibióticos, para desarrollar un marco que mejore la disponibilidad de antibióticos esenciales para los países con recursos limitados.

La RAMI se produce cuando bacterias, virus, hongos y parásitos no responden a los medicamentos, lo que dificulta o imposibilita el tratamiento de las infecciones y aumenta el riesgo de propagación de enfermedades, enfermedades graves y la muerte.

La RAMI podría revertir muchos avances en la medicina moderna. El uso excesivo e inapropiado de antibióticos y otros antimicrobianos son factores clave que conducen a la RAMI, y el acceso inadecuado a medicamentos esenciales sigue siendo un problema en muchos entornos con recursos limitados.

Acelerar el acceso y optimizar el uso de antibióticos: un nuevo modelo para salvaguardar la salud pública*(Accelerating antibiotic access and stewardship: a new model to safeguard public health)*

J. Cohn et al.

The Lancet Infectious Diseases, 2025; 24(9), e584 - e590[https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(24\)00070-7/abstract](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(24)00070-7/abstract)Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2025; 28 (3)**Tags: optimización del uso de antibióticos, acelerar acceso a antibióticos en PIBM, Lucha contra la resistencia antimicrobiana****Resumen**

Esta perspectiva personal analiza los desafíos que enfrentan los países, especialmente de ingresos bajos y medianos (PIBM), para responder a la creciente carga de la resistencia bacteriana a los antimicrobianos.

Muchos de los pacientes que residen en PIBM no tienen acceso a los tratamientos eficaces y asequibles que se requieren para acceder a una atención exitosa. Al mismo tiempo, los modelos tradicionales de gestión responsable de antimicrobianos enfrentan dificultades de implementación debido a limitaciones financieras, del sistema de salud y de recursos humanos.

Estas limitaciones exigen un cambio de paradigma, pasando del modelo tradicional de los países de ingresos altos —a menudo intensivo en recursos y enfocado en la contención de costos— hacia un concepto más amplio de acceso sostenible.

Sugerimos un modelo de optimización adaptado al contexto, que mantenga el énfasis en administrar el antibiótico adecuado, en el momento oportuno, durante el tiempo correcto y a un precio asequible.

A partir de lo aprendido en el tratamiento de otras enfermedades como la tuberculosis, identificamos intervenciones como la redistribución de funciones entre los diferentes trabajadores de la salud y la implementación de un modelo de “centro y red” (*hub-and-spoke*) para apoyar el uso apropiado de antibióticos, facilitando así un acceso óptimo y maximizando el uso de los escasos recursos.

Nota de Salud y Fármacos: la investigación de Cohn et al. evidenció que la mayoría de las infecciones multirresistentes que se presentan en los PIBM no reciben el tratamiento adecuado. La investigación incluyó a ocho países, los dos más poblados de América Latina (Brasil y México) y seis de Asia y África (Bangladesh, Egipto, India, Kenya, Pakistan y South Africa) [1].

El estudio analizó cerca de 1,5 millones de casos de infecciones por bacilos Gram negativos resistentes a carbapenémicos que ocurrieron en los ocho países, y estimó cuántos pacientes recibieron antibióticos activos contra estas infecciones utilizando la información sobre las ventas. Se evidenció que solo el 6,9% podrían haber utilizado el antibiótico apropiado, con variaciones entre 0,2% y 14,9% [2].

Estas brechas incrementan la morbilidad y mortalidad relacionadas con la RAMI. El uso de tratamientos inadecuados empeora el pronóstico, para evitarlo hay que priorizar tanto el acceso a antibióticos esenciales como el desarrollo de nuevos fármacos eficaces.

La resistencia antimicrobiana provoca 4,71 millones de muertes anuales y se proyecta que las defunciones aumenten más del 70% para el año 2050, principalmente por infecciones Gram negativas difíciles de tratar, y por la falta de acceso a antibióticos eficaces [1].

Aunque existen programas gubernamentales innovadores para mejorar el acceso, se requiere ampliarlos y asignarles recursos suficientes para cubrir la demanda de la población y fortalecer la infraestructura de los sistemas de salud de los PIBM.

Los ministerios de salud de los países analizados han desarrollado estrategias para abordar las RAMI, pero persisten carencias, incluyendo las dificultades de acceso a los servicios de salud, pruebas diagnósticas y tratamientos adecuados. Hay que fortalecer la investigación para identificar los vacíos, precisar la magnitud del problema y aplicar las medidas correctivas adecuadas para cada región [1].

Los autores señalan que es necesario reorientar los esfuerzos para mejorar el acceso, así como la I+D, para garantizar que los pacientes reciban los antibióticos que necesitan, priorizando la reducción de muertes evitables.

Aunque el estudio se centró en ocho países, sus hallazgos podrían reflejar una tendencia global, dado que la mayoría de los antibióticos nuevos solo se registran en unos pocos países de altos ingresos.

Referencias:

1. Global Antibiotic Research & Development Partnership (GARDP). GARDP research reveals that people with multidrug-resistant infections in low- and middle-income countries don't have access to appropriate treatment. Geneva: GARDP; 2025 Apr 30. https://gardp.org/wp-content/uploads/2025/05/PR-Lancet_ID_Treatment_Gap_20250501.pdf
2. Silverman, E. Lack of access to antibiotics for drug-resistant infections often blamed on treatment gaps, study says. Statnews, Apr 30, 2025 <https://www.statnews.com/pharmalot/2025/04/30/pharma-biotech-antibiotics-resistance-access-treatment-microbial/>

Los antibióticos orales son más rentables y podrían ser más seguros que los antibióticos intravenosos para tratar la mayoría de las infecciones en adultos estables

(Oral antibiotics are more cost-effective and may be safer than IV antibiotics for most infections in stable adults)
Therapeutics Initiative, 20 de mayo de 2025

<https://www.ti.ubc.ca/2025/05/20/155-oral-vs-iv-antibiotics/>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2025; 28 (3)*

Tags: antibióticos orales versus intravenosos, antibioticoterapia intravenosa, ventajas de los antibióticos orales, desventajas de los antibióticos intravenosos

Resumen

Antecedentes. Muchos médicos consideran que los antibióticos intravenosos (IV) son inherentemente más eficaces que sus equivalentes orales. Sin embargo, Ensayos Controlados Aleatorizados (ECA) han demostrado que para muchas infecciones bacterianas graves los antibióticos orales son clínicamente equivalentes a los antibióticos intravenosos. Esto incluye neumonía, infecciones de piel y tejidos blandos, pielonefritis, infecciones intraabdominales, infecciones osteoarticulares, bacteremia y endocarditis infecciosa.

Cuando es clínicamente apropiado, el tratamiento oral es más inocuo para el paciente, más costo-efectivo y ecológicamente más amigable. Pero seguimos utilizando la vía intravenosa mucho más de lo necesario.

Objetivos: Para abordar una práctica histórica a menudo injustificada, Therapeutics Letter 155 revisa la evidencia de los ECA y compara las ventajas y desventajas de los antibióticos orales e intravenosos. Sugerimos criterios para determinar cuándo la terapia oral es apropiada.

Recomendaciones: Para la mayoría de los pacientes estables, los antibióticos orales deberían ser el tratamiento de referencia.

Reserve la terapia intravenosa para pacientes críticos y en situaciones donde la administración oral no sea posible o no esté respaldada por la evidencia científica.

En pacientes a los que se les haya prescrito inicialmente tratamiento intravenoso, cambie a terapia oral tan pronto como sea clínicamente apropiado.

El futuro del uso de antibióticos en la ganadería (*The future of antibiotic use in livestock*)

A. Acosta, W. Tirkaso, F. Nicolli, T. Van Boeckel, G. Cinardi, J. Song

Nature Communication 2025;16:2469. <https://doi.org/10.1038/s41467-025-56825-7>

<https://www.nature.com/articles/s41467-025-56825-7>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2025; 28 (3)*

Tag: uso de antibióticos por la industria agroalimentaria, biomasa ganadera

Resumen

Gobiernos de todo el mundo se han comprometido a reducir el uso de antimicrobianos en el sistema agroalimentario.

Este estudio proyecta el volumen global de consumo de antibióticos en la ganadería hasta el año 2040, según diversos escenarios.

Este trabajo indica que, en un escenario sin cambios, el uso global de antibióticos podría alcanzar unas 143.481 toneladas para el año 2040, lo que representa un aumento del 29,5% con respecto a las 110.777 toneladas del año 2019.

Sin embargo, escenarios alternativos sugieren que estas proyecciones podrían variar entre un 14,2% y un 56,8%, dependiendo de los cambios en la biomasa ganadera y la intensidad del uso de antibióticos.

Una contribución clave de esta investigación es el desarrollo del método de Conversión de Biomasa Ganadera, un novedoso indicador que ofrece una mayor precisión en la estimación de la biomasa ganadera.

Los hallazgos tienen importantes implicaciones para las políticas del sector, pues destacan que reducciones significativas en la cantidad de uso de antibióticos solo pueden lograrse mediante esfuerzos coordinados que aborden tanto la intensidad del uso de antibióticos como la biomasa ganadera.

Comparando la implementación del plan nacional para abordar la resistencia antimicrobiana en Ghana y Brasil

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2025; 28 (3)

Tags: plan nacional de acción contra la resistencia antimicrobiana, utilización adecuada antimicrobianos

El pasado 20 de marzo de 2025, la organización South Centre desarrolló un seminario web sobre el avance de los Planes Nacionales de Acción (PNA) contra la Resistencia Antimicrobiana (RAMI) cuando el sector salud enfrenta desafíos financieros. El seminario web reunió a varios coordinadores

nacionales de los PNA contra la RAMI y a expertos internacionales.

A continuación, resumimos los aspectos más destacados de la implementación de los PNA en Ghana y Brasil.

Ghana empezó a implementar un PNA contra la RAMI en 2012, bajo el enfoque de “Una Sola Salud”. El Plan es liderado por

cuatro ministerios y contempla 143 intervenciones, de las cuales en 2021 se había ejecutado el 70%, y mantiene actividades a largo plazo con apoyo de organismos internacionales como MPTF (*Multi-Partner Trust Fund*), USAID (*United States Agency for International Development*), WHO (*World Health Organization*), KOICA (*Korea International Cooperation Agency*) y el Fondo Fleming.

Entre los avances de Ghana contra la RAMI destacan las campañas comunitarias de concientización, las alianzas con sociedades profesionales, los programas en avicultura y porcicultura, y el sistema integral de vigilancia de los organismos resistentes que afectan la salud humana, animal, pesca, agricultura y medioambiente.

Estos logros han favorecido la realización de estudios sobre la utilización de fármacos antimicrobianos, la implementación de herramientas digitales para el monitoreo y el seguimiento, la ampliación de la red de laboratorios y la generación de un antibiograma nacional que permitirá que los profesionales de la salud elijan el antibiótico adecuado para tratar las infecciones con elevados niveles de resistencia. Ghana ha logrado reducir el uso inadecuado de fármacos antimicrobianos en hospitales, alcanzando cerca del 70% de las metas de sus programas RAMI.

Los desafíos que enfrenta Ghana incluyen la falta de compromiso político y el deficiente financiamiento estatal, aunque se avanza en integrar el PNA en los planes sectoriales y en el fortalecimiento de la gestión interministerial.

Por otra parte, Brasil enfrenta la RAMI con un sistema de salud unificado, una red de laboratorios sólidos, una lista nacional de medicamentos esenciales y con programas consolidados para combatir el VIH, la tuberculosis y otras enfermedades de interés para la salud pública.

Brasil regula la prescripción y venta de antibióticos desde 2010, y en 2018 lanzó su primer PNA en línea con los objetivos estratégicos globales.

Entre sus logros están la adopción de la clasificación AWaRe⁴, el retiro de 12 antibióticos en el sector pecuario, el fortalecimiento de la vigilancia epidemiológica, la capacitación gratuita de profesionales y la implementación de una política nacional “Una Sola Salud”. Sin embargo, el plan está solo parcialmente implementado por falta de financiamiento.

Los retos principales incluyen mejorar la gobernanza, el compromiso político y comunitario, y adaptar la narrativa de la RAMI al contexto local para movilizar apoyo. Muchos tomadores de decisión no perciben la magnitud del problema

frente a otras prioridades. En este sentido, Brasil prepara un nuevo PNA con metas factibles y contextualizadas, buscando una mayor apropiación gubernamental y una mejor articulación regional.

La experiencia de Ghana y Brasil en la implementación de sus Planes Nacionales de Acción I (PNA) contra la RAMI evidencia avances relevantes, pero también retos persistentes como la necesidad de asignar un mayor financiamiento, evitar intervenciones aisladas, y adaptar las acciones al contexto nacional al tiempo que se fortalece la gobernanza.

El Seminario web concluyó que para movilizar la voluntad política hacia el aseguramiento de la inversión se requiere el abordaje de cuatro áreas clave:

1. Salud: la RAMI causa 1,3 millones de muertes anuales, lo que exige una gestión efectiva para proteger la población.
2. Economía: la RAMI genera costos anuales estimados en US\$55.000 millones (solo en EE UU), por lo que su control puede reducir los gastos para la salud, minimizar las pérdidas de productividad y promover el crecimiento económico.
3. Sociedad: la RAMI afecta la salud individual y el bienestar colectivo por lo cual, abordar la RAMI es fundamental para mantener la confianza pública en los sistemas de salud, garantizar la seguridad alimentaria y proteger a las poblaciones vulnerables.
4. Política: los compromisos internacionales como la declaración política sobre RAMI que han firmado numerosos países deben traducirse en una inversión suficiente que garantice la sostenibilidad de programas integrados o mecanismos de financiamiento como el Fondo Fiduciario Multiparticipativo de las Naciones Unidas (UN Multi-Partner Trust Fund o MPTF).

La respuesta efectiva requiere el liderazgo nacional, la participación de múltiples actores y de la comunidad, y la transparencia y uso compartido de datos para fomentar la corresponsabilidad.

El apoyo internacional debe alinearse con las prioridades sanitarias nacionales para garantizar la sostenibilidad y la eficacia en el control de la RAMI.

Fuente Original:

Afreenish Amir. Advancing National Action Plans on Antimicrobial Resistance amidst Health Financing Challenges. South Centre webinar on 20 March 2025. <https://www.southcentre.int/sc-report-amr-naps-health-financing-april-2025/>

⁴ La clasificación AWaRe de antibióticos, desarrollada por la Organización Mundial de la Salud (OMS), clasifica a los antibióticos en tres grupos: Acceso, Vigilancia y Reserva, para promover el uso responsable de antibióticos y combatir la

resistencia a los antimicrobianos. Esta clasificación ayuda a orientar la selección de antibióticos, optimizar el tratamiento y reducir el desarrollo de resistencia.

Vacunación como estrategia global contra la resistencia antimicrobiana

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2025; 28 (3)

Tags: inmunización y resistencia antimicrobiana (RAMI), vacunas para luchar contra la resistencia antimicrobiana, prevención de la resistencia antimicrobiana mediante vacunación, estrategias de salud pública para evitar transmisión de infecciones, prescripción inadecuada de antibióticos, autocuidado para evitar diseminación de infecciones

La vacunación es una herramienta clave para reducir la Resistencia Antimicrobiana (RAMI), tanto previniendo infecciones resistentes como disminuyendo el uso de antimicrobianos.

Estudios financiados por Wellcome [1] muestran que el impacto varía según patógeno y contexto, y que la relación entre

vacunación y RAMI es compleja. Es necesario generar más evidencia empírica para fortalecer las decisiones de política pública, especialmente en países de ingresos bajos y medianos (PIBM).

Las vacunas contribuyen a prevenir infecciones sensibles y resistentes, y reducen el uso de antibióticos al evitar infecciones bacterianas secundarias. La OMS y la ONU instan a integrar planes nacionales de inmunización con estrategias contra la RAMI, y a desarrollar nuevas vacunas para patógenos prioritarios.

Cuadro 1. Impacto en el uso de antibióticos según vacunación y tipo de enfermedad prevenible

Tipo de vacuna	Patógeno objetivo	Enfermedad que previene	Mecanismo de transmisión de la infección	Impacto observado en RAM	Impacto en uso de antibióticos
Vacuna contra la Influenza	<i>Virus de la influenza A y B</i>	Influenza estacional y sus complicaciones	Transmisión persona a persona por gotas respiratorias y aerosoles, y por contacto con superficies contaminadas	Prevención indirecta de infecciones bacterianas secundarias; efecto limitado y variable sobre resistencia bacteriana.	Disminución modesta y heterogénea en prescripción de antibióticos, especialmente en temporadas con alta circulación viral.
Vacuna conjugada contra <i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i> (múltiples serotipos)	Neumonía, meningitis, otitis media	Transmisión directa persona-persona por gotas respiratorias liberadas al toser, hablar o estornudar. Transmisión indirecta mediante superficies contaminadas que pueden actuar como reservorio temporal	Reducción de cepas resistentes a los serotipos vacunales; aumento relativo de serotipos no vacunales con distintos perfiles de resistencia.	Reducción global en uso de antibióticos en niños, aunque el reemplazo de serotipos limita el efecto a largo plazo.
Vacuna contra la Fiebre tifoidea	<i>Salmonella Typhi</i>	Fiebre tifoidea	Transmisión fecal-oral a través de agua o alimentos contaminados	Disminución de la incidencia de enfermedad; efecto indirecto en la resistencia al reducir circulación de cepas resistentes.	Reducción en uso de antibióticos para fiebre tifoidea, pero sin cambios sustanciales en prescripciones generales.
Vacuna contra la Malaria (RTS,S/AS01)	<i>Plasmodium falciparum</i>	Malaria	Transmisión por picadura de mosquitos <i>Anopheles</i> infectados	Potencial para disminuir uso de antibióticos en cuadros febriles mal diagnosticados como bacterianos; datos limitados.	Posible reducción de prescripciones innecesarias en áreas endémicas, aunque requiere más evidencia cuantitativa.
Vacuna contra el Rotavirus	<i>Rotavirus A</i>	Gastroenteritis por rotavirus	Transmisión fecal-oral por contacto directo o indirecto, y a través de superficies y objetos contaminados	Disminución indirecta de uso de antibióticos en diarreas infantiles; sin efecto directo sobre bacterias resistentes.	Reducción notable en antibióticos inadecuadamente prescritos para tratar casos de diarrea, especialmente en menores de 5 años.

Fuente: Elaborado por el equipo editorial de Salud y Fármacos a partir de la información dispuesta en Insights from Wellcome-funded projects 2024, disponible en: <https://cms.wellcome.org/sites/default/files/2025-05/vaccination-to-prevent-antimicrobial-resistance-report.pdf>

Aunque existe una base teórica sólida, aún faltan datos empíricos que confirmen el valor agregado de las vacunas en la lucha contra la RAMI.

Los proyectos financiados por Wellcome abarcaron diferentes patógenos y contextos. La reducción en la utilización de antibióticos para tratar sobreinfecciones bacterianas derivadas de un cuadro inicial de influenza fue limitada, y la vacunación contra fiebre tifoidea disminuyó la incidencia de la enfermedad, pero no modificó sustancialmente la prescripción de antibióticos.

La ecología bacteriana y el reemplazo de serotipos de *Streptococcus pneumoniae* complican la predicción del impacto de la vacunación contra el neumococo sobre la RAMI.

La vacunación contra la malaria y la diarrea mostró potencial para reducir prescripciones de antibióticos, aunque los mecanismos no siempre están claros (Ver Cuadro 1).

Implicaciones para generar evidencia e influir en las políticas públicas

La relación entre la vacunación y la RAMI es multifactorial, está influenciada por factores microbianos, del sistema de salud y factores conductuales.

Se requiere más evidencia empírica con enfoques interdisciplinarios, y un sistema de monitoreo que permita dar seguimiento a mediciones estandarizadas, y que facilite el análisis y síntesis de la evidencia para los responsables de tomar las decisiones de política pública.

Es fundamental identificar los patógenos y los contextos epidemiológicos con mayor carga de enfermedad, a fin de orientar la generación de evidencia hacia escenarios de alto impacto y maximizar el potencial de la vacunación en la reducción de la resistencia antimicrobiana (RAMI). Este enfoque permite producir información robusta que puede influir en las decisiones de política pública e integrar perspectivas alineadas con las prácticas clínicas regionales.

Las enfermedades diarreicas representan un desafío importante en salud pública debido a la gran diversidad de agentes causales (virales, parasitarios y bacterianos) y al uso frecuente de tratamientos sintomáticos. La evidencia muestra que la vacunación, en particular contra rotavirus, no solo disminuye la incidencia de episodios de gastroenteritis, sino que también

reduce significativamente la prescripción innecesaria de antibióticos.

En EE UU, por ejemplo, se estima que la inmunización completa contra rotavirus evitó más de 65.000 prescripciones de antibióticas tras episodios de diarrea aguda, lo que contribuye a disminuir la prescripción inadecuada de antibióticos y a contener la RAMI. Este hallazgo es especialmente relevante en niños menores de cinco años, población altamente vulnerable y en la que el uso inadecuado de antibióticos sigue siendo frecuente, pese a que la mayoría de los cuadros diarreicos son de origen viral.

En conclusión, la vacunación integrada con otras medidas de control de la RAMI podría ofrecer beneficios preventivos importantes. Es esencial cerrar las brechas de evidencia científica, estandarizar indicadores, aprovechar las oportunidades de recolección de datos y fortalecer la vigilancia para valorar plenamente el papel de las vacunas en la lucha contra la RAMI.

Las acciones clave incluyen priorizar patógenos de alto impacto, coordinar esfuerzos internacionales y garantizar que la evidencia generada sea sólida para la toma de decisiones informadas a partir de los contextos regionales.

Comentario de Salud y Fármacos:

En el contexto latinoamericano, las políticas de salud pública deben reconocer que las acciones que favorecen la interrupción de los mecanismos de transmisión de las infecciones inmunoprevenibles no solo dependen de la disponibilidad de vacunas, sino también del acceso al agua potable, el saneamiento básico, la ventilación adecuada en espacios cerrados y la educación comunitaria sobre higiene personal y del entorno, lavado de manos y otras medidas de prevención básicas como la adecuada preparación y almacenamiento de los alimentos.

Priorizar estrategias integrales que actúen simultáneamente sobre la vacunación, la prescripción adecuada de medicamentos y sobre la interrupción de las vías de contagio de los patógenos es esencial para reducir la carga de enfermedad, contener la resistencia antimicrobiana y optimizar los limitados recursos sanitarios, garantizando un impacto sostenido en la salud de la población.

Fuente Original:

Wellcome Trust. *Vaccination to prevent antimicrobial resistance: New evidence, future priorities and policy implications*. London: Wellcome; 2024. <https://cms.wellcome.org/sites/default/files/2025-05/vaccination-to-prevent-antimicrobial-resistance-report.pdf>

Prescripción

EE UU. Prescripción responsable en tiempos de crisis regulatoria

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2025; 28 (3)

Tags: comercialización de fármacos con beneficios limitados o riesgos injustificados; altos precios de nuevos fármacos dificultan su acceso; lobby farmacéutico condiciona decisiones legislativas; altos precios de medicamentos afectan la salud y socavan el erario público

La evaluación de medicamentos en EE UU atraviesa una crisis que compromete tanto la seguridad como el acceso a los medicamentos. El nuevo libro de Jerry Avorn, investigador, clínico y profesor de Medicina de la Harvard Medical School advierte que, aunque la innovación científica ha permitido

desarrollar terapias notables, el sistema regulatorio ha cedido ante la presión de la industria farmacéutica.

La FDA, antes referente mundial en estándares de rigor, ha flexibilizado sus criterios de aprobación, permitiendo la comercialización de fármacos con beneficios limitados o riesgos injustificados, mientras sus altos precios dificultan el acceso para amplios sectores de la población.



El problema se agrava por la influencia política del lobby farmacéutico, que condiciona las decisiones legislativas y se amplía a través de la dependencia económica que tiene la FDA de las tasas que cobra a la propia industria para evaluar los

nuevos productos. Este entorno impacta en la práctica clínica, donde las decisiones de aprobación y prescripción pueden responder más a presiones estructurales que a criterios de eficacia y seguridad de los medicamentos para los pacientes.

Desde su experiencia académica y clínica en Harvard, Avorn documenta con ejemplos concretos (desde tratamientos oncológicos hasta opioides, pasando por enfermedades raras y el auge de psicodélicos), cómo la combinación de una regulación laxa y de precios de medicamentos desproporcionadamente altos afectan la salud y socavan el erario público.

El autor subraya la necesidad de fortalecer la independencia regulatoria, garantizar evaluaciones basadas en evidencia científica sólida y promover políticas públicas que aseguren la disponibilidad de medicamentos seguros, eficaces y asequibles.

En un contexto de creciente cuestionamiento sobre el papel del Estado, el valor de la evidencia científica y la sostenibilidad de los sistemas sanitarios, el análisis de Avorn constituye una llamada urgente a replantear la forma en que se regulan, prescriben y financian los medicamentos en EE UU.

Fuente original:

Avorn, J. Book Rethinking medications. Publisher: Simon & Schuster. ISBN13: 9781668052846.

<https://www.simonandschuster.com/books/Rethinking-Medications/Jerry-Avorn/9781668052846>

Fármacos que pueden elevar los niveles de glucosa en sangre (*Drugs That Can Raise Blood Glucose Levels*)

Worst Pills, Best Pills, junio de 2025

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2025;28(3)

Tags: hiperglucemia por fluoroquinolonas, retiro de *gatifloxacina*, *gatifloxacina* y glucemia, *fenitoína* e insulina, *ácido valproico* e hiperglucemia, *clozapina* e hiperglucemia, *olanzapina* y aumento de peso, diabetes de nueva aparición asociado a estatinas y tiazidas, anticonceptivos orales y resistencia a la insulina

Un nivel anormalmente alto de glucosa en sangre (hiperglucemia) en ayunas, definido como al menos 126 miligramos de glucosa por decilitro en dos análisis distintos, es un indicador clave de la diabetes mellitus [1], que si no se controla adecuadamente puede ocasionar graves complicaciones de salud.

Muchos fármacos pueden provocar hiperglucemia por diversos mecanismos, como la reducción de la síntesis de insulina o de la sensibilidad de los tejidos a la insulina, una situación que se denomina hiperglucemia inducida por fármacos.

La hiperglucemia inducida por fármacos se puede producir en individuos que previamente tenían niveles normales de glucosa en sangre (un estado que suele ser reversible). También puede exacerbar la hiperglucemia en individuos con diabetes preexistente [2].

A continuación, se describen algunos de los principales fármacos que pueden causar hiperglucemia inducida por medicamentos. Infórmese sobre estos fármacos para que pueda protegerse a sí

mismo y a sus seres queridos de este efecto adverso.

Antibióticos

Las fluoroquinolonas, un grupo de antibióticos de amplio espectro que incluye a la *ciprofloxacina* (Cipro y genéricos), la *levofloxacina* (solo en genéricos) y la *ofloxacina* (solo en genéricos), son la única clase de antibióticos que se relaciona sistemáticamente con la hiperglucemia inducida por fármacos, en algunos pacientes [3]. Normalmente, si aparecen signos o síntomas de alteraciones de la glucosa durante su uso se recomienda suspender estos fármacos.

En 2006, el Grupo de Investigación en Salud de Public Citizen solicitó a la FDA que prohibiera la fluoroquinolona *gatifloxacina* (Tequin), porque provoca tanto hiperglucemia como hipoglucemia (niveles bajos de glucosa en sangre), más que cualquier otra fluoroquinolona. En 2008, la FDA determinó que se retirara la *gatifloxacina* del mercado estadounidense por motivos de seguridad o eficacia [4].

Anticonvulsivos

La *fenitoína* (Dilantin, Phenytek y genéricos), un anticonvulsivo utilizado frecuentemente contra la epilepsia puede causar hiperglucemia porque inhibe la liberación de insulina [5]. Además, el fármaco antiepiléptico y estabilizador del estado de ánimo, *ácido valproico* (solo en genéricos), está relacionado con la hiperglucemia tanto en adultos como en niños [6].

Por ejemplo, un estudio demostró que el 45% de los niños con epilepsia que recibían monoterapia con *ácido valproico*, presentaban indicios de aumento de la glucosa en ayunas o alteración de la tolerancia a la glucosa, a los dos años de haber empezado a tomar el fármaco [7].

Antipsicóticos

La hiperglucemia se puede producir ocasionalmente con el uso de antipsicóticos de primera generación (típicos), como la *clorpromazina* (solo en genéricos) [8].

Sin embargo, el riesgo de hiperglucemia es significativamente mayor con los antipsicóticos de segunda generación (atípicos), especialmente la *clozapina* (Clozaril, Versacloz y genéricos) y la *olanzapina* (Zyprexa y genéricos). En general, estos fármacos también aumentan el riesgo de anomalías metabólicas como el aumento de peso.

Betabloqueantes

Los betabloqueantes como el *propranolol* (Hemangeol, Inderal LA, Innopran XL y genéricos), el *metoprolol* (Kapspargo Sprinkle, Lopressor, Toprol-XL y genéricos) y el *atenolol* (Tenormin y genéricos), se utilizan para tratar ciertos trastornos del ritmo cardíaco potencialmente mortales, incluyendo la taquicardia ventricular. En pacientes con diabetes, estos fármacos pueden aumentar los niveles de glucosa en sangre en ayunas [9].

Se ha comprobado que ciertos betabloqueantes, como el *atenolol*, también contribuyen al desarrollo de la diabetes o a empeorar la hiperglucemia en individuos con obesidad, durante las primeras nueve semanas de tratamiento.

Ciertos antirretrovirales

Los inhibidores de la proteasa como el *nelfinavir* (Viracept) y el *ritonavir* (Norvir y genéricos), son terapias importantes para tratar la infección por VIH [10]. Estos fármacos se suelen asociar a una hiperglucemia transitoria. Se ha demostrado que los inhibidores de la proteasa también pueden provocar una elevación sostenida de los niveles de glucosa en sangre.

Glucocorticoides

Todos los glucocorticoides, a dosis superiores al equivalente de 7,5 miligramos al día de *prednisolona* (Orapred ODT, Pediapred, Prelone y genéricos) se han asociado con hiperglucemia.

La mayoría de los problemas de hiperglucemia se han notificado por el uso de glucocorticoides orales, como la *dexametasona* (Hemady y genéricos) y la *prednisona* (solo en genéricos).

Sin embargo, los glucocorticoides tópicos también pueden inducir una hiperglucemia grave, sobre todo si se aplican en dosis elevadas sobre zonas extensas de piel dañada y bajo vendajes oclusivos.

Hipolipemiantes

La hiperglucemia y la diabetes de nueva aparición son efectos adversos bien conocidos de las estatinas, incluyendo la *pravastatina* (solo en genéricos) y la *rosuvastatina* (Crestor y genéricos) [11]. Cabe destacar que el riesgo de hiperglucemia asociado a estos fármacos parece ser ligeramente mayor con un

tratamiento intensivo que con uno moderado [12].

Asimismo, se ha notificado la aparición de diabetes y un empeoramiento de la hiperglucemia con el uso de *niacina* (Niacor y genéricos), que está indicada para reducir los niveles de colesterol y el riesgo de infartos de miocardio recurrentes y no mortales, en pacientes con antecedentes de infarto de miocardio previo y niveles elevados de colesterol [13].

Diuréticos tiazídicos y fármacos similares a las tiazidas

Las tiazidas (como la *hidroclorotiazida* [Inzirco, Microzide y genéricos]) y los fármacos similares a las tiazidas (como la *metolazona* [solo en genéricos]), que se suelen utilizar para controlar la hipertensión arterial, pueden provocar hiperglucemia y, en algunos casos, contribuir al desarrollo de diabetes de nueva aparición [14]. Sin embargo, estos riesgos se pueden reducir utilizando dosis más bajas de estos fármacos y corrigiendo cualquier descenso de los niveles de potasio en sangre (hipopotasemia) asociado al uso de estos medicamentos [15].

Otros fármacos

Las píldoras anticonceptivas que contienen estrógenos o progestina tienden a provocar hiperglucemia, lo que dificulta el control de los niveles de glucosa en sangre de las pacientes con diabetes [16]. Estos fármacos pueden provocar un aumento de peso, el cual también incrementa el riesgo de hiperglucemia porque provoca resistencia a la insulina.

Además, se ha demostrado que el uso de inmunosupresores cuando se hace un trasplante de órganos, como la *ciclosporina* (Gengraf, Neoral, Sandimmune y genéricos), el *sirolimus* (Rapamune y genéricos) y el *tacrolimus* (Astagraf XL, Envarsus XR, Prograf y genéricos) conlleva riesgo de sufrir hiperglucemia [17].

Los fármacos sintéticos de la hormona del crecimiento humano, como la *somatropina* (Accretropin, Genotropin, Humatrope, otros y biosimilares), también se han relacionado con el riesgo de hiperglucemia. Asimismo, los análogos de la somatostatina (la mayoría de los cuales se administran mediante inyección, principalmente para tratar la acromegalia [enfermedad causada por niveles anormalmente altos de la hormona del crecimiento en adultos]) también pueden provocar hiperglucemia. Algunos ejemplos de estos medicamentos son la *lanreotida* (Somatulina Depot y genéricos) y la *octreotida* (Bynfezia PEN, Mycapssa, Sandostatin y genéricos).

Qué hacer

Pregunte siempre a su médico sobre los efectos adversos que se pueden asociar a sus medicamentos y considere la posibilidad de hiperglucemia inducida por fármacos si de repente se presenta dicha alteración o una diabetes no controlada. Si cree que uno de sus medicamentos está contribuyendo a su hiperglucemia, pida a su médico que le indique un medicamento diferente.

Si no hay otras alternativas, es posible reducir el riesgo de hiperglucemia inducida por fármacos tomando la menor dosis eficaz de tal medicamento, durante el menor tiempo posible, siguiendo las recomendaciones de su médico. En estos casos, es necesario someterse periódicamente a pruebas de detección de la diabetes.

Informe a su médico inmediatamente si presenta alguno de los síntomas asociados a niveles elevados de azúcar en sangre, incluyendo los siguientes:

- sentirse más cansado de lo habitual
- sensación de sed
- micción frecuente, especialmente por la noche
- pérdida de peso involuntaria

Tenga en cuenta que otros medicamentos que no se mencionan en este artículo también pueden desencadenar una hiperglucemia inducida por medicamentos. Por lo tanto, es importante que revise todos sus medicamentos regularmente con su médico, para minimizar este riesgo.

Haga ejercicio regularmente y mantenga una dieta sana y balanceada, para que los niveles de glucosa en sangre se mantengan normales.

Referencias

1. American Diabetes Associations. Blood glucose & A1C. Understanding diabetes diagnosis. <https://diabetes.org/about-diabetes/diagnosis>. Accessed April 9, 2025.
2. Robertson RP, Udler MS. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *UpToDate*. March 18, 2024.
3. Rehman A, Setter SM, Vue MH. Drug-induced glucose alterations part 2: Drug-induced hyperglycemia. *Diabetes Spectr*. 2011;24(4):234-238.
4. Lamb T. Drug injury watch. FDA: Tequin was withdrawn from U.S. market "for reasons of safety or effectiveness. September 10, 2008. <https://www.drug-injury.com/druginjurycom/2008/09/tequin-gatifloxacin-was-withdrawn-from-sale-for-reasons-of-safety-or-effectiveness--federal-register-september-9-2008-v.html>. Accessed April 9, 2025.

5. Gittoes NJL, Ayuk J, Ferner RE. Drug-induced diabetes. In: Holt RIG, Cockram CS, Flyvbjerg A, et al, eds. *Textbook of Diabetes*. Blackwell Publishing Ltd; 2010:265-278.
6. Fathallah N, Slim R, Larif S, et al. Drug-induced hyperglycaemia and diabetes. *Drug Saf*. 2015;38(12):1153-1168.
7. Verrotti A, Manco R, Agostinelli S, et al. The metabolic syndrome in overweight epileptic patients treated with valproic acid. *Epilepsia*. 2010;51(2):268-273.
8. Gittoes NJL, Ayuk J, Ferner RE. Drug-induced diabetes. In: Holt RIG, Cockram CS, Flyvbjerg A, et al, eds. *Textbook of Diabetes*. Blackwell Publishing Ltd; 2010:265-278.
9. Rehman A, Setter SM, Vue MH. Drug-induced glucose alterations part 2: Drug-induced hyperglycemia. *Diabetes Spectr*. 2011;24(4):234-238.
10. Gittoes NJL, Ayuk J, Ferner RE. Drug-induced diabetes. In: Holt RIG, Cockram CS, Flyvbjerg A, et al, eds. *Textbook of Diabetes*. Blackwell Publishing Ltd; 2010:265-278.
11. Fathallah N, Slim R, Larif S, et al. Drug-induced hyperglycaemia and diabetes. *Drug Saf*. 2015;38(12):1153-1168.
12. Rosenson RS. Statins: Actions, side effects, and administration. *UpToDate*. April 23, 2024.
13. Drug profile: Niacin (NIASPAN). October 31, 2024. <https://www.worstpills.org/monographs/view/194>. Accessed April 9, 2025.
14. Rehman A, Setter SM, Vue MH. Drug-induced glucose alterations part 2: Drug-induced hyperglycemia. *Diabetes Spectr*. 2011;24(4):234-238.
15. Gittoes NJL, Ayuk J, Ferner RE. Drug-induced diabetes. In: Holt RIG, Cockram CS, Flyvbjerg A, et al, eds. *Textbook of Diabetes*. Blackwell Publishing Ltd; 2010:265-278.
16. Centers for Disease Control and Prevention. Diabetes and hormonal birth control. August 8, 2024. <https://www.cdc.gov/diabetes/articles/diabetes-and-hormonal-birth-control.html>. Accessed April 9, 2025.
17. Fathallah N, Slim R, Larif S, et al. Drug-induced hyperglycaemia and diabetes. *Drug Saf*. 2015;38(12):1153-1168.

Comprensión de las pruebas tiroideas: guía para el paciente

(Understanding Thyroid Tests: A Patient's Guide)

Therapeutics Initiative, [154], 22 de abril de 2025

<https://www.ti.ubc.ca/2025/04/22/154-thyroid-testing-for-primary-hypothyroidism/>

Traducido por Salud y Fármacos, Publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2025;28 (3)*

Tags: pruebas tiroideas en el hipotiroidismo primario; TSH para el diagnóstico y el tratamiento del hipotiroidismo primario; disfunción de la glándula tiroides; prescripción adecuada en hipotiroidismo primario

Resumen

Antecedentes. Las hormonas tiroideas regulan los procesos metabólicos esenciales y el desarrollo. El eje hipotálamo-hipofisario-tiroideo regula la producción hormonal, siendo los niveles de la hormona estimulante de la tiroides (en inglés Thyroid Stimulating Hormone TSH) un indicador clave de la función tiroidea en el hipotiroidismo primario.

Objetivos. Esta Therapeutics Letter enfatiza el uso de una estrategia centrada en la TSH para el diagnóstico y el tratamiento del hipotiroidismo primario (disfunción a nivel de la glándula tiroides) en adultos.

Se desaconseja el tamizaje rutinario de la función tiroidea en personas asintomáticas debido a la falta de beneficios demostrados y a los posibles daños derivados del sobrediagnóstico y el sobretratamiento.

Se describen las estrategias diagnósticas adecuadas, incluyendo cuándo utilizar las pruebas de TSH, T4 libre (tiroxina) y T3 libre (triiodotironina), y se describen las indicaciones para las pruebas de anticuerpos.

Se ofrecen consideraciones especiales para el hipotiroidismo subclínico y el hipotiroidismo durante el embarazo.

Recomendaciones:

- No realizar tamizaje rutinario de la función tiroidea en adultos asintomáticos.
- Utilice la TSH como prueba inicial ante la sospecha de disfunción tiroidea primaria y para monitorear la monoterapia con levotiroxina en caso de hipotiroidismo primario.
- Tras los ajustes terapéuticos espere seis semanas antes de volver a medir la TSH; una vez estable, basta con una prueba anual.

- Evite tratar el hipotiroidismo subclínico asintomático detectado mediante tamizaje, excepto cuando la TSH sea >10 mU/L en pacientes menores de 70 años.

- Durante el embarazo, determine la TSH solo en mujeres de alto riesgo; trate el hipotiroidismo manifiesto, pero evite el tratamiento rutinario de los casos subclínicos.

Las reacciones adversas a medicamentos, en particular trastornos hepáticos, ocasionan interrupciones prolongadas del tratamiento antituberculoso: un estudio de cohorte retrospectivo (*Adverse drug reactions, particularly liver disorders, drive prolonged interruptions in anti-tuberculosis treatment: a retrospective cohort study*)

Eleanor Dixon, Evita Biraua, Edvards Brencsēns, et al

Authorea (preprint no revisado por pares), 3 de mayo de 2025

<https://www.authorea.com/users/614924/articles/1292162-adverse-drug-reactions-particularly-liver-disorders-drive-prolonged-interruptions-in-anti-tuberculosis-treatment-a-retrospective-cohort-study>

Traducido por Salud y Fármacos, Publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2025;28(3)*

Tags: omisión de dosis del tratamiento antituberculoso; reacciones adversas a medicamentos (RAM) y adherencia a tratamiento antiTB; patrones de omisión de dosis asociados con las RAM

Resumen

Objetivo: Las reacciones adversas a medicamentos (RAM) son un factor clave en la omisión de dosis del tratamiento antituberculoso (TB). Nuestro objetivo fue determinar la carga relativa de omisiones de dosis causadas por RAM, los patrones de omisión de dosis asociados con las RAM y la asociación entre RAM específicas y las omisiones de dosis.

Métodos: En este estudio de cohorte retrospectivo, se incluyeron adultos (≥ 18 años) que iniciaron el régimen antituberculoso estándar sensible a medicamentos, de seis meses de duración, en un centro ambulatorio de Riga, Letonia (mayo de 2015-septiembre de 2022) y que omitieron al menos una dosis del tratamiento. Los datos se recopilaban de las historias clínicas y de los registros de administración observada de terapia. Las dosis omitidas se subdividieron en interrupción temprana u omisiones esporádicas. Se utilizaron análisis descriptivos y gráficos tipo Lasaña [*lasagne plots*], permiten la visualización longitudinal de datos categóricos].

Resultados: De 174 pacientes, el 31% (54) omitió dosis debido a RAM. Se omitieron 4.217 dosis (13,5%) de un total de 31.320 dosis; el 20,9% de las dosis que se omitieron (880) se debieron a RAM; 18 pacientes (10,3%) interrumpieron el tratamiento de forma temprana, 2 de ellos (11,1 %) debido a RAM. Las dosis omitidas debido a RAM causaron periodos más largos, pero menos frecuentes, de dosis omitidas esporádicamente; el 56,4% (479) de las dosis omitidas esporádicamente duraron de un día, frente a solo el 9,1% (7) de las dosis omitidas relacionadas con RAM.

Los trastornos hepatobiliares fueron el principal grupo de RAM que causó la omisión de las dosis. Las reacciones adversas relacionadas con el metabolismo, la nutrición y el sistema hepatobiliar ocasionaron las medianas más largas en la duración de las dosis omitidas.

Conclusión: Nuestro estudio subraya la importancia de las RAM como causa de omisión de dosis del tratamiento estándar antituberculoso, en particular por trastornos hepatobiliares. Se requieren regímenes menos propensos a RAM y estructuras sólidas de apoyo del sistema salud para pacientes con RAM, a fin de minimizar la omisión de dosis y reducir los resultados desfavorables.

Espironolactona. Ensayo clínico: El uso rutinario de espironolactona no aporta beneficios tras un infarto agudo de miocardio (*Trial: Routine Use of Spironolactone Not Beneficial After Acute Heart Attack*)

Worst Pills, Best Pills, abril de 2025

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2025;28(3)*

Tags: hiperpotasemia, ginecomastia por espironolactona, mastalgia relacionada con espironolactona, espironolactona e infarto agudo de miocardio

Un ensayo clínico realizado en 1999 demostró que el diurético espironolactona reduce el riesgo de muerte y complicaciones cardiovasculares en pacientes con insuficiencia cardíaca grave con fracción de eyección reducida (contracción ineficaz del músculo cardíaco) [1].

Algunos investigadores han especulado que la espironolactona podría mejorar los resultados tras sufrir un infarto agudo de miocardio (ataque cardíaco), una emergencia médica en la que se bloquea el flujo sanguíneo al corazón. Sin embargo, un ensayo clínico reciente demuestra que la espironolactona no aporta ningún beneficio en la reducción de muertes o complicaciones cardiovasculares graves, en pacientes que hayan sufrido un

infarto agudo de miocardio tras someterse a una intervención coronaria, que implicó principalmente el uso de un stent liberador de fármacos (tubo de malla recubierto con un anticoagulante) para reabrir las arterias coronarias bloqueadas y restablecer el flujo sanguíneo al corazón [2].

El ensayo, llamado CLEAR, fue financiado en parte por los Institutos Canadienses de Investigación en Salud (CIHR por su sigla en inglés *Canadian Institutes of Health Research*), y sus resultados se publicaron en febrero de 2025 en la revista médica *New England Journal of Medicine* (NEJM).

Acerca de la espironolactona

La FDA aprobó la espironolactona en 1960. El Grupo de Investigación en Salud de Public Citizen ha designado los medicamentos con espironolactona como ingrediente activo único (Aldactone, Carospir y genéricos) como de Uso Limitado.

Hemos designado la formulación combinada de espironolactona y el diurético hidroclorotiazida (Aldactazide y genéricos) como **No Usar**.

La espironolactona es un diurético ahorrador de potasio porque reduce la excreción de este mineral en la orina, en comparación con otros diuréticos como la hidroclorotiazida (Microzide y genéricos) y la furosemida (Lasix y genéricos). La espironolactona también bloquea el efecto de la aldosterona, una hormona producida por las glándulas suprarrenales que controla la presión arterial, regulando los niveles de sodio y potasio en el organismo.

La espironolactona está aprobada para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca moderada a grave con fracción de eyección reducida, con el fin de reducir la tasa de complicaciones y mejorar la supervivencia [3]. También está aprobada para el tratamiento de la hipertensión (presión arterial alta) y el edema (hinchazón y retención de líquidos), asociados con la insuficiencia hepática y una enfermedad renal conocida como síndrome nefrótico, así como para el tratamiento del hiperaldosteronismo primario (producción excesiva de aldosterona por las glándulas suprarrenales).

El ensayo CLEAR [4]

El ensayo reclutó a 7.062 sujetos de 104 centros en varios países. Estos sujetos habían sufrido recientemente un infarto de miocardio (el 95% había sufrido un tipo grave denominado infarto de miocardio con elevación del segmento ST, que afecta a las cavidades inferiores del corazón) y se habían sometido a una intervención coronaria para tratar esta condición.

Aproximadamente el 91% de los sujetos no había tenido ataques cardíacos previamente, alrededor del 45% padecía hipertensión, alrededor del 18% tenía diabetes y solo el 1% padecía insuficiencia cardíaca al inicio del ensayo. La edad media de los sujetos en general era de 61 años y el 80% de ellos eran hombres.

En un plazo medio de 29 horas, desde la aparición de los síntomas del infarto de miocardio, los investigadores asignaron aleatoriamente a 3.537 de los sujetos inscritos a recibir comprimidos de espironolactona de 25 miligramos al día, y al resto de los 3.525 sujetos a recibir un placebo equivalente.

Durante el período de seguimiento (mediana de tres años), no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos, en los dos criterios de valoración primarios relacionados con los resultados cardiovasculares. En cuanto al primer criterio de valoración primario, se produjeron 183 muertes por causas cardiovasculares o por eventos de insuficiencia cardíaca nueva o agravada (1,7 por cada 100 pacientes-año) en los sujetos tratados con espironolactona y 220 eventos (2,1 por cada 100 pacientes-año) en los sujetos que recibieron placebo.

En cuanto al segundo criterio de valoración primario, se produjeron muertes cardiovasculares, accidentes cerebrovasculares, ataques cardíacos o episodios de insuficiencia cardíaca, nueva o agravada, en 280 (7,9%) de los sujetos tratados con espironolactona y en 294 (8,3 %) de los sujetos que recibieron placebo.

La tasa de efectos adversos graves no difirió entre los sujetos de ambos grupos. Sin embargo, el 1,1% de los sujetos que recibieron espironolactona y el 0,6% de los sujetos que recibieron placebo, tuvieron hiperpotasemia (niveles anormalmente altos de potasio en sangre). Además, se presentaron casos de ginecomastia (agrandamiento benigno de las glándulas mamarias en hombres), o sensibilidad mamaria (independientemente del sexo), en aproximadamente el 2,9% de los sujetos tratados con espironolactona y en el 0,6% de los sujetos que recibieron placebo.

La conclusión del ensayo CLEAR es que no se debe recomendar el uso rutinario de espironolactona para todos los pacientes que hayan sufrido un infarto agudo de miocardio y se hayan sometido a una intervención coronaria. Sin embargo, se debe seguir considerando el uso de espironolactona en pacientes con insuficiencia cardíaca y en otras personas para los que el fármaco esté indicado.

Qué puede hacer

Los pacientes que han sufrido ataques cardíacos deben consultar con sus médicos si el uso de espironolactona es adecuado para ellos. No tome espironolactona si padece insuficiencia renal aguda o enfermedad renal crónica, hiperpotasemia o enfermedad de Addison (insuficiencia suprarrenal) [5].

Si toma espironolactona se debe someter regularmente a un control estrecho de sus niveles de potasio en sangre. Consulte a su médico antes de tomar cualquier medicamento o suplemento alimenticio que contenga potasio, mientras toma espironolactona. Consulte la edición de noviembre de 2022 de *Worst Pills, Best Pills News* para ver ejemplos de medicamentos que pueden interactuar con la espironolactona [6].

Si toma espironolactona, contacte a su médico inmediatamente si experimenta síntomas que puedan sugerir hiperpotasemia, como fatiga, latidos cardíacos irregulares, debilidad muscular, náuseas o vómitos, dificultad para respirar y entumecimiento u hormigueo en las manos, los pies o los labios [7, 8].

Referencias

1. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med*. 1999;341(10):709-717.
2. Jolly SS, D'Entremont MA, Pitt B, et al. Routine spironolactone in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2025;392(7):643-652.
3. Pfizer Inc. Label: spironolactone (ALDACTONE). Diciembre 2022. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/012151s0791bl.pdf. Accessed February 4, 2025.
4. Jolly SS, D'Entremont MA, Pitt B, et al. Routine spironolactone in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2025;392(7):643-652.
5. Pfizer Inc. Label: spironolactone (ALDACTONE). December 2022. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/012151s0791bl.pdf. Accessed February 4, 2025.
6. Important drug interactions for the potassium-sparing diuretic spironolactone. *Worst Pills, Best Pills News*. November 2022. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/1502>. Accessed February 4, 2025.
7. U.K.'s National Health Service. Side effects of spironolactone. July 6, 2022. <https://www.nhs.uk/medicines/spironolactone/side-effects-of-spironolactone>. Accessed February 4, 2025.
8. Update on drugs that can cause high blood potassium. *Worst Pills, Best Pills News*. December

2008. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/620>. Accessed February 4, 2025.

fluticasona-salmeterol Eficacia y seguridad comparativas de fluticasona-salmeterol mediante inhaladores de dosis medida frente a inhaladores de polvo seco para la EPOC: Un nuevo estudio de cohorte de usuarios (*The comparative effectiveness and safety of fluticasone-salmeterol via metered-dose versus dry powder inhalers for COPD: A new user cohort study*)

B. Demkowicz, K. Rader, S. Wang, A. Kesselheim, W. Feldman

Plos Medicine, 14 de mayo de 2025

<https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1004596>

Traducido por Salud y Fármacos, Publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2025; 28 (3)*

Tags: *fluticasona-salmeterol con inhalador de dosis medida versus inhalador de polvo seco, eficacia fluticasona-salmeterol con inhalador de polvo seco*

Resumen

Antecedentes. La *fluticasona-salmeterol* está disponible como inhalador de dosis medida e inhalador de polvo seco para el tratamiento de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC).

Los inhaladores de dosis medida se asocian a emisiones de gases de efecto invernadero considerablemente mayores que los inhaladores de polvo seco; sin embargo, hay poca información sobre la eficacia y seguridad comparativas de estas dos presentaciones para tratar la EPOC.

Nuestro objetivo fue comparar la eficacia y la seguridad de la *fluticasona-salmeterol* administrada mediante inhaladores de dosis medida (Advair HFA) frente a la administración con inhaladores de polvo seco (Advair Diskus) a los pacientes con EPOC.

Métodos y hallazgos. Realizamos un estudio de cohorte retrospectivo, utilizando la base de datos anonimizada DataMart de Clinformatics (Optum), del 1 de enero de 2007 al 30 de noviembre de 2023. El estudio incluyó a 202.052 pacientes con seguro médico, de 40 años o más, con diagnóstico de EPOC, que contaron con cobertura continua durante los 180 días antes del ingreso a la cohorte y no habían iniciado ningún tratamiento con corticosteroides inhalados- β_2 -agonistas de acción prolongada durante dicho período.

Se comparó a los pacientes que recibían *fluticasona-salmeterol* mediante un inhalador de dosis medida (exposición) con aquellos que recibían estos fármacos mediante un inhalador de polvo seco (referencia), y para el ajuste de covariables se aplicó la ponderación estabilizada por probabilidad inversa del tratamiento.

El criterio de valoración primario de efectividad fue la incidencia de la primera exacerbación moderada o grave de la EPOC en los 365 días posteriores al ingreso en la cohorte. El criterio de valoración primario de seguridad fue la incidencia de la primera hospitalización por neumonía durante el mismo período.

El uso de *fluticasona-salmeterol* mediante inhalador de dosis medida se asoció con un riesgo similar de presentar la primera exacerbación moderada o grave de EPOC (razón de riesgos [HR]: 1,03; intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,99 a 1,08) y la primera hospitalización por neumonía (HR: 1,06; IC 95%: 0,98 a 1,14), en comparación con el inhalador de polvo seco.

Las principales limitaciones del estudio incluyen posibles factores de confusión residuales, a pesar de la ponderación y los cortos periodos de seguimiento.

Conclusiones. En este estudio de cohorte que comparó dos inhaladores de *fluticasona-salmeterol* comerciales, prescritos para la EPOC en la práctica clínica habitual, los resultados de eficacia y seguridad fueron similares para los pacientes que recibieron las versiones de dosis medida y de polvo seco.

Gabapentinoides y riesgo de exacerbación grave en la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC): un estudio de cohorte de base poblacional

(*Gabapentinoids and Risk for Severe Exacerbation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Population-Based Cohort Study*)

A. Rahman, S. Dell'Aniello, E. Moodie, M. Durand, J. Coulombe, J. Boivin, S. Suissa, P. Ernst, C. Renoux

Annals of Internal Medicine 2025; Vol 177(2)

<https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/M23-0849>

Traducido por Salud y Fármacos, Publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2025;28(3)*

Tags: *riesgo de exacerbación de la EPOC, gabapentina y EPOC, pregabalina y EPOC, gabapentinoides en pacientes con EPOC*

Resumen

Antecedentes. Las agencias de salud de Norteamérica y Europa advirtieron recientemente que los gabapentinoides se han asociado con problemas respiratorios graves en pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC), aunque la evidencia que los respalda es limitada.

Objetivo: Evaluar si el uso de gabapentinoides en pacientes con EPOC se asocia con una exacerbación grave.

Diseño: Estudio de cohorte de nuevos usuarios, emparejados por puntuación de propensión condicional al tiempo.

Entorno: Bases de datos de seguros de salud de la *Régie de l'assurance maladie du Québec* (Canadá).

Pacientes: A partir de una cohorte de pacientes con EPOC, entre 1994 y 2015, se aparejó 1:1 a los pacientes que iniciaron tratamiento con gabapentinoides para una indicación (epilepsia, dolor neuropático u otro dolor crónico) con no usuarios según la duración de la EPOC, la indicación para gabapentinoides, la edad, el sexo, el año calendario, y el puntaje de propensión condicionado al tiempo.

Mediciones: El resultado principal fue la exacerbación grave de la EPOC que requirió hospitalización. Se estimaron los cocientes de riesgos (HR) asociados al uso de gabapentinoides en subcohortes, según la indicación de gabapentinoides y en la cohorte general.

Resultados: La cohorte incluyó 356 usuarios de gabapentinoides con epilepsia, 9.411 con dolor neuropático y 3.737 con otro dolor

crónico, emparejados 1:1 con quienes no los usaban. En comparación con los que no los utilizaron, el uso de gabapentinoides se asoció con un mayor riesgo de exacerbación grave de la EPOC en las indicaciones de epilepsia (HR: 1,58 [IC del 95 %: 1,08 a 2,30]), dolor neuropático (HR: 1,35 [IC del 95 %: 1,24 a 1,48]) y otros dolores crónicos (HR: 1,49 [IC del 95 %: 1,27 a 1,73]) y en general (HR: 1,39 [IC del 95 %: 1,29 a 1,50]).

Limitación: Variables de confusión residuales, incluyendo la falta de información sobre el tabaquismo.

Conclusión. El uso de gabapentinoides por pacientes con EPOC se asoció con un mayor riesgo de exacerbación grave. Este estudio respalda las advertencias de las agencias reguladoras y destaca la importancia de considerar este riesgo potencial al prescribir *gabapentina* y *pregabalina* a pacientes con EPOC.

Inhibidores de la bomba de protones. **Prescripción excesiva de IBP: aumento de la morbimortalidad** (*Overprescription of PPIs: increased mortality and morbidity*)

Prescribe International 2025; 34(271): 64

Traducido por Salud y Fármacos, *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2025;28(3)

Tags: exposición prolongada a inhibidor de la bomba de protones (IBP), IBP y riesgo de neumonía, IBP y eventos cardiovasculares, IBP e infecciones por *Clostridium difficile*, IBP y deficiencia de vitamina B12, hipocalcemia e hipomagnesemia en pacientes con uso prolongado de IBP

En 2024, usando una base de datos de un seguro médico alemán, un equipo alemán publicó un estudio sobre pacientes expuestos a un inhibidor de la bomba de protones (IBP) durante y después de una estancia en cuidados intensivos en 2017 o 2018 [1].

Establecieron una cohorte de 11.576 pacientes que habían recibido una prescripción de IBP por primera vez mientras estaban en cuidados intensivos y para los que no estaba indicado continuar el tratamiento más de ocho semanas después del alta hospitalaria [1].

Se comparó a los 4.825 pacientes (42%) que siguieron tomando el IBP más de ocho semanas después del alta hospitalaria con los 6.751 pacientes que dejaron de tomarlo dentro de las ocho semanas después del alta [1].

En general, los dos grupos fueron similares, excepto en el uso de otros medicamentos. El análisis tuvo en cuenta varios factores de confusión [1].

Durante los dos años posteriores al alta hospitalaria, los pacientes que siguieron tomando un IBP tuvieron un mayor riesgo de neumonía (razón de probabilidades [OR] 1,27; intervalo de confianza del 95% [IC95]: 1,15-1,39), eventos cardiovasculares (OR 1,17; IC95: 1,08-1,26), reingreso hospitalario durante ese

año (OR 1,34; IC95: 1,23-1,47) y muerte (OR 1,17; IC95: 1,08-1,27).

También se observó una incidencia mayor de infecciones por *Clostridium difficile*, insuficiencia renal crónica, cáncer de páncreas, deficiencia de vitamina B12, hipocalcemia e hipomagnesemia en los pacientes que siguieron tomando un IBP [1].

En la práctica, estos resultados concuerdan con los de estudios previos ejecutados por otros grupos en otros países [2-5]. El uso a largo plazo de un IBP conlleva un riesgo de efectos adversos graves.

Es importante reevaluar regularmente el beneficio de tal tratamiento antes de prescribirlo e informar a los pacientes y a sus allegados sobre los riesgos asociados al tratamiento prolongado con un IBP.

Referencias:

1. Palmowski L et al. "Timely cessation of proton pump inhibitors in critically ill patients impacts morbidity and mortality: A propensity score-matched cohort study" *Crit Care Med J* 2024; 52 (2): 190-199 + Suppl.: 10 pages.
2. Prescribe Editorial Staff "Proton pump inhibitors: increased mortality" *Prescribe Int* 2019; 28 (200): 13-15.
3. Prescribe Editorial Staff "Proton pump inhibitors: bacterial pneumonia" *Prescribe Int* 2012; 21 (130): 210-212.
4. Prescribe Editorial Staff "Proton pump inhibitors: *Clostridium difficile* infections" *Prescribe Int* 2013; 22 (142): 239- 240.
5. Prescribe Editorial Staff "Proton pump inhibitors: hypomagnesaemia with seizures" *Prescribe Int* 2025; 34 (268): 79.

Nicotinamida. **Las dosis altas del suplemento de vitamina B3 nicotinamida para el glaucoma, pueden causar daño hepático**
(*High Doses of the Vitamin B3 Supplement Nicotinamide for Glaucoma May Cause Liver Damage*)

Worst Pills, Best Pills, mayo de 2025

Traducido por Salud y Fármacos, Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2025; 28 (3)

Tags: efectos adversos de nicotinamida, efectos adversos de suplementación con nicotinamida a dosis altas (500 mg/día), suplementación con niacina y enfermedades hepáticas (incluyendo insuficiencia hepática)

El glaucoma hace referencia a un grupo de enfermedades oculares crónicas que pueden dañar el nervio óptico, provocando pérdida de la visión y ceguera si no se trata a tiempo [1, 2]. Aunque los primeros signos y síntomas no suelen ser perceptibles, se pueden detectar mediante exámenes oculares exhaustivos realizados periódicamente por un optómetra u oftalmólogo.

Uno de los principales factores de riesgo del glaucoma es el aumento de la presión dentro del ojo, conocida como presión intraocular. Por desgracia, aunque el aumento de la presión intraocular se trata eficazmente con medicamentos, muchos pacientes con glaucoma siguen sufriendo daños en el nervio óptico y pérdida del campo visual.

Recientemente, se ha estudiado la suplementación con *nicotinamida*, una forma de vitamina B3, como una manera adicional de proteger el nervio óptico en pacientes afectados de glaucoma. Aunque se están realizando estudios, la *nicotinamida* no está aprobada para tratar el glaucoma y se desconoce su seguridad.

En este artículo se analiza un documento de posición sobre el uso de la *nicotinamida* para el glaucoma y el riesgo de daño hepático inducido por el fármaco, publicado en enero de 2025 por la Sociedad Americana del Glaucoma y la Academia Americana de Oftalmología [3].

Dado que la *nicotinamida* es un suplemento alimenticio, se puede obtener sin receta.

Si padece glaucoma, el Grupo de Investigación de Salud de Public Citizen está de acuerdo con el documento de posición y recomienda que no utilice *nicotinamida* en dosis elevadas, a menos que participe en un ensayo clínico en el que su función hepática se monitoree estrechamente. Si padece una enfermedad hepática, o la ha padecido en el pasado, no debe tomar suplementos de *nicotinamida*.

La *niacina* —otro suplemento alimenticio— también es una forma de vitamina B3. Sin embargo, la *niacina* y la *nicotinamida* no son intercambiables. Se sabe que la *niacina* daña el hígado en dosis elevadas y no se está aprobado como tratamiento del glaucoma [4].

Antecedentes del glaucoma

En EE UU, alrededor de 3 millones de personas padecen glaucoma [5]. Aunque puede afectar a cualquier persona, esta enfermedad ocular es más frecuente en quienes tienen antecedentes de glaucoma en su familia y en adultos mayores de 60 años. Además, los adultos de raza negra mayores de 40 años tienen entre seis y ocho veces más probabilidades que los de raza blanca de desarrollar glaucoma. Las personas diabéticas tienen el

doble de probabilidades de desarrollar glaucoma en comparación con las personas sin diabetes.

Se desconocen las causas exactas del glaucoma y en la actualidad no existe cura [6]. El tratamiento más habitual consiste en aliviar la presión intraocular alta con colirios de venta con receta [7]. Si los colirios no funcionan como es debido, puede ser necesario recurrir a medicamentos orales, tratamiento con láser o intervención quirúrgica para ayudar a drenar el líquido intraocular.

La *nicotinamida* ha entrado en escena recientemente, después de que los resultados de estudios en animales y personas sugirieran que la administración de suplementos en dosis altas puede ayudar a proteger el nervio óptico en pacientes con glaucoma [8].

Antecedentes de la vitamina B3

La vitamina B3, tanto en forma de *nicotinamida* como de *niacina*, se encuentra en muchos suplementos multivitamínicos y ayuda al organismo a convertir los alimentos en fuente de energía [9]. La vitamina B3 también es importante para el funcionamiento celular. La mayoría de la gente obtiene suficiente vitamina B3 de los alimentos que ingiere.

Especialmente en dosis altas, la suplementación con *niacina* se asocia a enfermedades hepáticas, incluyendo la insuficiencia hepática. La suplementación con *nicotinamida* se asocia a menos efectos adversos, pero a dosis altas (500 miligramos [mg] al día, o más) puede causar diarrea, hematomas que se producen con facilidad o hemorragias. A dosis aún mayores (3.000 mg/día), el consumo de *nicotinamida* puede provocar vómitos, náuseas y daños hepáticos.

Los ensayos clínicos que evaluaron el efecto de la *nicotinamida* en el glaucoma utilizaron suplementos con unos 3.000 mg de *nicotinamida* al día, lo que supone 150 veces la dosis diaria recomendada de 20mg al día [10]. Para proteger a los participantes de las lesiones hepáticas inducidas por fármacos, todos los ensayos excluyeron a los pacientes con antecedentes de enfermedad hepática. A pesar de ello, entre los más de 300 participantes en estudios sobre glaucoma completados y en curso, se han identificado al menos dos casos de lesiones hepáticas inducidas por fármacos.

Además, los resultados disponibles no han establecido la seguridad de la suplementación con *nicotinamida* ni si el suplemento puede ralentizar la progresión del glaucoma a largo plazo [11, 12]. El documento de posición advertía que el beneficio potencial de la *nicotinamida* solo se podría "detectar en un entorno de investigación" y podría no resultar en una "recuperación visual que tuviera un impacto importante para el paciente" [13].

Por este motivo, estos grupos médicos advierten que las dosis altas de *nicotinamida* para el tratamiento del glaucoma solo se deben considerar como parte de un ensayo clínico en el que se vigile estrechamente la función hepática. Cuando se consideren

dosis más bajas (que el Grupo de Investigación en Salud de Public Citizen no recomienda fuera de un ensayo clínico), solo se debe hacer en colaboración con un médico de atención primaria y con la realización periódica de pruebas de la función hepática.

Qué hacer

No tome *nicotinamida* ni suplementos de *niacina* para prevenir o tratar el glaucoma, a menos que esté inscrito en un ensayo clínico.

Si desarrolla algún posible efecto adverso de la *nicotinamida*, como distensión abdominal, estreñimiento, náuseas o dolor de cabeza, comuníquelo inmediatamente a los investigadores del estudio o a su médico de atención primaria, para que puedan evaluarlo.

Busque atención médica inmediata si presenta signos de lesión hepática inducida por el medicamento, como ictericia (coloración amarillenta de la piel o los ojos), orina oscura o heces de color claro.

Asegúrese de someterse periódicamente a exámenes oculares completos, sobre todo si corre un mayor riesgo de desarrollar glaucoma u otras enfermedades oculares. Si desarrolla nuevos síntomas visuales, como puntos ciegos en la visión periférica, consulte inmediatamente a un oftalmólogo.

Los hábitos saludables, como hacer actividad física, mantener un peso saludable y controlar la presión arterial, pueden ayudar a prevenir la pérdida de visión causada por el glaucoma.

Referencias

1. Shukla AG, Cioffi GA, John SWM, et al. American Glaucoma Society-American Academy of Ophthalmology position statement on nicotinamide use for glaucoma neuroprotection. *Ophthalmol Glaucoma*. 2025 Jan 10:S2589-4196(25)00007-9.
2. National Eye Institute. Glaucoma. December 10, 2024. <https://www.nei.nih.gov/learn-about-eye-health/eye-conditions-and-diseases/glaucoma>. Accessed March 5, 2025.

3. Shukla AG, Cioffi GA, John SWM, et al. American Glaucoma Society-American Academy of Ophthalmology position statement on nicotinamide use for glaucoma neuroprotection. *Ophthalmol Glaucoma*. 2025 Jan 10:S2589-4196(25)00007-9.
4. National Institutes of Health. Niacin: Fact sheet for consumers. March 21, 2022. <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Niacin-Consumer/>. Accessed March 11, 2025.
5. Centers for Disease Control and Prevention. About glaucoma. May 15, 2024. <https://www.cdc.gov/vision-health/about-eye-disorders/glaucoma.html>. Accessed March 10, 2025.
6. National Eye Institute. Glaucoma. December 10, 2024. <https://www.nei.nih.gov/learn-about-eye-health/eye-conditions-and-diseases/glaucoma>. Accessed March 10, 2025.
7. National Eye Institute. Glaucoma medicines. December 5, 2024. <https://www.nei.nih.gov/learn-about-eye-health/eye-conditions-and-diseases/glaucoma/glaucoma-medicines>. Accessed March 10, 2025.
8. Shukla AG, Cioffi GA, John SWM, et al. American Glaucoma Society-American Academy of Ophthalmology position statement on nicotinamide use for glaucoma neuroprotection. *Ophthalmol Glaucoma*. 2025 Jan 10:S2589-4196(25)00007-9.
9. National Institutes of Health. Niacin: Fact sheet for consumers. March 21, 2022. <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Niacin-Consumer/>. Accessed March 11, 2025.
10. Shukla AG, Cioffi GA, John SWM, et al. American Glaucoma Society-American Academy of Ophthalmology position statement on nicotinamide use for glaucoma neuroprotection. *Ophthalmol Glaucoma*. 2025 Jan 10:S2589-4196(25)00007-9.
11. De Moraes CG, John SWM, Williams PA, et al. Nicotinamide and pyruvate for neuroenhancement in open-angle glaucoma: A phase 2 randomized clinical Trial. *JAMA Ophthalmol*. 2022 Jan 1;140(1):11-18.
12. Hui F, Tang J, Williams PA, et al. Improvement in inner retinal function in glaucoma with nicotinamide (vitamin B3) supplementation: A crossover randomized clinical trial. *Clin Exp Ophthalmol*. 2020 Sep;48(7):903-914.
13. Shukla AG, Cioffi GA, John SWM, et al. American Glaucoma Society-American Academy of Ophthalmology position statement on nicotinamide use for glaucoma neuroprotection. *Ophthalmol Glaucoma*. 2025 Jan 10:S2589-4196(25)00007-9.

Opioides de acción prolongada. FDA cuestiona riesgos y eficacia de opioides de acción prolongada

Salud y Fármacos
Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2025; 28 (3)

Tags: opioides de liberación prolongada, riesgos de los opioides de liberación prolongada, seguridad y gestión del tratamiento del dolor, tratamiento del dolor

Miembros de los comités asesores de la FDA de Productos Anestésicos y Analgésicos (*FDA's Anesthetic and Analgesic Drug Products*) y de Seguridad y Gestión de Riesgos de Medicamentos (*Drug Safety and Risk Management*) manifestaron, durante una sesión conjunta, serias inquietudes sobre los resultados de estudios post comercialización que exigió la FDA en 2013 a todas las compañías que producen nuevos analgésicos opioides para el dolor crónico no oncológico, incluyendo opioides de liberación y acción prolongadas.

Según los expertos, los resultados de los dos estudios que se acaban de presentar podrían subestimar significativamente los riesgos asociados con estos fármacos, debido a las limitaciones metodológicas y a la escasa representatividad de la muestra

estudiada, compuesta en su mayoría por pacientes blancos, angloparlantes y reclutados en regiones específicas del país.

En un estudio prospectivo (uno de los dos análisis discutidos en la reunión), a los 12 meses, la incidencia de uso indebido de opioides de acción prolongada fue de aproximadamente el 22%, la de abuso fue de aproximadamente el 9%, y entre el 1% y el 6% presentó trastorno por uso de opioides (TUO) de moderado a grave.

Un estudio transversal sugirió que alrededor del 15% de las personas que tomaban opioides de acción prolongada hacia un uso indebido, el 6% abusaba de ellos, y aproximadamente entre el 3% y el 6% presentó TUO de moderado a grave.

No obstante, los miembros de los comités coincidieron en que estos resultados, si bien son preocupantes, no ofrecen una base suficientemente robusta como para respaldar cambios en el

etiquetado de estos productos, especialmente ante la falta de evidencia sobre su eficacia clínica a largo plazo.

El Dr. James Floyd de la Universidad de Washington en Seattle enfatizó que incluir cifras específicas de estos estudios en el etiquetado podría enviar un mensaje erróneo, tanto a profesionales como a pacientes, y señaló que no hay evidencia sólida que respalde que estos productos aportan beneficios sostenidos en indicadores relevantes para los pacientes.

Dr. William Becker de la Universidad de Yale advirtió-"me gustaría señalar el tema clave... que es la falta de datos a largo plazo sobre la eficacia", enfatizó Becker. "Si hablamos del impacto que una etiqueta puede tener en la práctica médica, creo que deberíamos reconocer que la etiqueta, tal como está actualmente, implica que existen datos conocidos sobre la eficacia, pero en realidad no es así".

Otros expertos destacaron la importancia de interpretar con cautela cualquier dato numérico sobre riesgos, ya que su inclusión en los prospectos se podría utilizar de forma punitiva o

restrictiva por parte de los organismos reguladores, aseguradoras o legisladores, como ocurrió anteriormente con las directrices de los CDC. Atribuir riesgos de forma dicotómica según umbrales de dosis también podría acarrear consecuencias adversas, como el retiro abrupto de tratamientos en pacientes estables.

A pesar de las limitaciones, los miembros de los comités coincidieron en que el mensaje general de los estudios es coherente con la literatura existente, el riesgo asociado a los opioides de acción prolongada es significativo y tiende a aumentar con dosis más altas y mayor duración del tratamiento.

Sin embargo, los miembros subrayaron la necesidad urgente de diseñar investigaciones más rigurosas, representativas y metodológicamente sólidas para orientar futuras decisiones regulatorias y garantizar una mejor protección a las personas expuestas a fármacos opioides de liberación prolongada.

Fuente Original:

George, J. New Opioid Data May Not Reflect Harms Accurately, FDA Advisors Warn. MedPage Today. May 6, 2025.

<https://www.medpagetoday.com/neurology/opioids/115442>

Tirzepatida para la insuficiencia cardíaca en adultos con obesidad (*Tirzepatide in heart failure in adults with obesity*) *Prescrire International* 2025; 34 (271): 156-157

Traducido por Salud y Fármacos, *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2025; 28 (3)

Tags: uso de *tirzepatida* en adultos con obesidad, *tirzepatida* e insuficiencia cardíaca, mortalidad y uso de *tirzepatida*

- Los resultados de un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo para estudiar el uso de la *tirzepatida* en 731 adultos con obesidad e insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada sugieren que la *tirzepatida* aumenta la mortalidad.

En la Unión Europea, la *tirzepatida*, un agonista dual de GLP-1 y GIP, está autorizada para administrar en forma de inyectable subcutáneo para tratar a algunos adultos con diabetes tipo 2 y a algunos adultos con obesidad o sobrepeso. Para estos problemas, a comienzos de 2025 no se había demostrado que representara un avance terapéutico real sobre los agonistas de GLP-1, como la *semaglutida* o la *dulaglutida* inyectables [1,2].

Un ensayo clínico aleatorizado doble ciego (el ensayo clínico "Summit") comparó a la *tirzepatida* con un placebo en adultos con obesidad e insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada. Se han publicado los resultados detallados de este ensayo clínico [3].

Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada: tratamiento sintomático. No se ha demostrado que ningún medicamento alargue la supervivencia de los pacientes con insuficiencia cardíaca "con fracción de eyección preservada", es decir, con una fracción de eyección ventricular izquierda mayor o igual al 50% en la ecocardiografía. Los objetivos del tratamiento farmacológico son principalmente aliviar los síntomas y prevenir la hospitalización.

En la práctica, los medicamentos de primera línea para tratar este problema son algunos diuréticos, algunos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) o bloqueantes del

receptor de angiotensina II (BRA), y algunos betabloqueantes. Los inhibidores de SGLT2 ("gliflozinas") *empagliflozina* y *dapagliflozina* son los únicos medicamentos que han demostrado reducir el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca, por lo general en combinación con varios medicamentos de primera línea [4].

Un ensayo clínico controlado con placebo de la *tirzepatida* en pacientes con obesidad e insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada

El ensayo clínico Summit incluyó a 731 adultos con obesidad e insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada. La media de la edad fue de 65 años, y aproximadamente un 54% eran mujeres. Tres cuartos de ellos padecían una insuficiencia cardíaca de clase II según la clasificación NYHA, es decir, una limitación leve de la actividad física con síntomas que aparecen solo durante el esfuerzo físico. Tenían una media del índice de masa corporal (IMC) de 38 kg/m².

Además de su tratamiento habitual, estos pacientes recibieron una inyección subcutánea semanal de un placebo o de *tirzepatida*, comenzando con una dosis de 2,5 mg por semana, que se aumentó en incrementos de 2,5 mg cada cuatro semanas (al no padecer efectos adversos intolerables) hasta un máximo de 15 mg semanales. El tratamiento habitual del 19% de los pacientes en el grupo *tirzepatida* incluyó una gliflozina, versus el 15,5% en el grupo placebo [3].

Con la anuencia de la FDA de EE UU, según los autores, se modificaron los criterios principales de valoración durante el ensayo clínico debido a que se anticiparon dificultades para interpretar los criterios de valoración que se habían planeado originalmente.

Tras esta modificación del protocolo, los criterios principales de valoración fueron los siguientes: un criterio compuesto de muerte por causas cardiovasculares (o desconocidas) y el empeoramiento de la insuficiencia cardíaca; y una modificación en el puntaje de la calidad de vida que tiene en cuenta los síntomas de la insuficiencia cardíaca [3].

Menos pacientes con empeoramiento de la insuficiencia cardíaca en el grupo *tirzepatida*, pero posiblemente más muertes

Se dio seguimiento a la mitad de los pacientes durante más de dos años. Durante el período de seguimiento, 19 pacientes en el grupo *tirzepatida* murieron, versus 15 en el grupo placebo, lo que corresponde a una tasa de mortalidad por todas las causas de 2,8% por año versus 2,2%. En el grupo *tirzepatida*, 10 pacientes murieron por causas cardiovasculares o causas desconocidas, versus 5 en el grupo placebo, lo que corresponde a una tasa de mortalidad por causas cardiovasculares o causas desconocidas de 1,5% por año versus 0,7%. Estas diferencias no son estadísticamente significativas, pero constituyen una señal de seguridad para un posible aumento de la mortalidad con la *tirzepatida* [3].

Las muertes por causas cardiovasculares (o desconocidas) o el empeoramiento de la insuficiencia cardíaca ocurrieron durante el período de seguimiento en 36 pacientes en el grupo *tirzepatida*, versus 56 pacientes en el grupo placebo, lo que corresponde al 5,5% por año versus el 8,8% ($p=0,03$). Esta diferencia se debe principalmente a la menor proporción de pacientes en el grupo *tirzepatida* cuya insuficiencia cardíaca empeoró: 8% por año, versus 14,2% en el grupo placebo [3].

Un perfil de efectos adversos que probablemente es similar al de los agonistas de GLP-1

Se puede esperar que la *tirzepatida* tenga al menos los mismos efectos adversos que los agonistas de GLP-1, que consisten principalmente en: trastornos gastrointestinales frecuentes, incluyendo náuseas, vómitos, diarrea, disminución del apetito y obstrucción intestinal; insuficiencia renal; cálculos biliares y colecistitis; pancreatitis; hipoglucemia; reacciones de hipersensibilidad; y reacciones en el lugar de la inyección. A comienzos de 2025, no se había descartado un aumento del riesgo de cáncer, especialmente de tiroides o páncreas, con el tratamiento a largo plazo [1].

En el ensayo clínico Summit, más pacientes en el grupo *tirzepatida* interrumpieron el tratamiento debido a un evento adverso (6,3% versus 1,4% en el grupo placebo), principalmente debido a trastornos gastrointestinales. En el grupo *tirzepatida*, hubo una incidencia mayor de fibrilación auricular (6,3% versus 3,3% [graves en el 1,9% versus el 0,8%]) e infecciones de las vías urinarias (9,9% versus 6% [graves en el 1,4% versus el 0,3%]). El artículo publicado que resume los resultados de este

ensayo clínico no menciona efectos adversos previamente desconocidos de la *tirzepatida* [3].

Interacciones farmacológicas con consecuencias nocivas y en ocasiones graves

Al igual que los agonistas de GLP-1, la *tirzepatida* enlentece el vaciamiento gástrico, lo que puede alterar la absorción gastrointestinal de medicamentos que se administran por vía oral y aumentar el riesgo de aspiración pulmonar del contenido gástrico durante la anestesia. Se debe prestar especial atención al riesgo de interacciones cuando se usa la *tirzepatida* con medicamentos que tienen un índice terapéutico estrecho o con los anticonceptivos orales (debido a una reducción previsible de la eficacia anticonceptiva) [1].

En estudios con animales la *tirzepatida* redujo el crecimiento fetal y aumentó la incidencia de malformaciones, en particular viscerales y esqueléticas. No se dispone de suficientes datos sobre su uso en embarazadas como para descartar un riesgo de malformaciones. La información para la prescripción disponible en EE UU recomienda que las mujeres que están usando anticonceptivos orales usen otro método anticonceptivo o añadan un método de barrera, como condones externos (antes llamados masculinos) o internos (antes llamados femeninos) [1].

En la práctica, no ofrezca *tirzepatida* a adultos con obesidad e insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada fuera del contexto de los ensayos clínicos

A comienzos de 2025, existía mucha incertidumbre sobre los efectos de la *tirzepatida* en adultos con obesidad e insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada. En el ensayo clínico Summit, no se demostró que la *tirzepatida* reduzca la mortalidad. Por el contrario, los resultados de este ensayo clínico sugieren un aumento de la mortalidad por todas las causas y de la mortalidad cardiovascular con la *tirzepatida*, lo que justifica que este tratamiento se aborde con gran cautela.

No existe justificación para ofrecer *tirzepatida* a pacientes con obesidad e insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada fuera del contexto de un ensayo clínico.

Referencias seleccionadas de la búsqueda bibliográfica de Prescrire

1. Prescrire Editorial Staff "Tirzepatide (Mounjaro®) in type 2 diabetes. No better than a GLP-1 agonist" *Prescrire Int* 2024; **33** (264): 257-259.
2. Prescrire Editorial Staff "Tirzepatide in obesity not shown to represent a therapeutic advance over semaglutide as of mid-2024" *Prescrire Int* 2024; **33** (264): 272.
3. Packer M et al. "Tirzepatide for heart failure with preserved ejection fraction and obesity" *N Engl J Med* 2024; doi: 10.1056/NEJMoa2410027: 11 pages + protocol: 382 pages + supplementary appendix: 33 pages.
4. Prescrire Rédaction "Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée. Faute de données probantes, des choix médicamenteux pragmatiques" *Rev Prescrire* 2024; **44** (491): 673-681.

El Adulto Mayor

Suplementos de calcio: riesgos cardiovasculares (continuación) (*Calcium supplementation: cardiovascular risks (continued)*)
Prescribe International 2025;34(271):162-163

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2025;28(3)

Tags: suplementos de *calcio* y *vitamina D* para pacientes mayores, suplementos de *calcio* y diabetes, suplementos de *calcio* y riesgo cardiovascular

- Cuando se prescriben para prevenir fracturas en personas de 70 años o mayores que viven en instituciones o que están confinadas en sus hogares, los suplementos de *vitamina D* resultan en una reducción modesta del riesgo de fractura de cadera. Se pueden añadir suplementos de *calcio*, dependiendo de la ingesta alimentaria diaria estimada de calcio.
- En 2013, se publicaron algunos resultados indicando un aumento de aproximadamente 30 puntos porcentuales en el riesgo cardiovascular con los suplementos de *calcio* solos.
- En 2024, el seguimiento de aproximadamente 36.000 mujeres posmenopáusicas inscritas en el estudio WHI (Iniciativa para la Salud de las Mujeres, Women's Health Initiative o WHI) durante 22 años demostró un aumento estadísticamente significativo de aproximadamente un 6% en la mortalidad cardiovascular en las mujeres que tomaban suplementos de *calcio* y de *vitamina D*.
- En un estudio de cohorte que incluyó a aproximadamente 434.000 personas, los pacientes con diabetes que tomaban suplementos de *calcio* experimentaron un aumento del riesgo de enfermedades cardiovasculares, muerte cardiovascular y muerte por cualquier causa en comparación con quienes no los tomaban.
- Una revisión sistemática de 2016 y dos metaanálisis de ensayos clínicos de 2023 no detectaron asociaciones notables entre el consumo de calcio y el riesgo cardiovascular en adultos sanos.
- Entre 2013 y 2022, se publicaron varios estudios de cohorte con resultados discordantes. En uno de estos estudios, el riesgo de enfermedades cardiovasculares pareció ser mayor con la ingesta de *calcio* en dosis que superaban los 1000 mg por día y durante más de un año.
- En la práctica, en vista de la incertidumbre, es recomendable no ofrecer rutinariamente suplementos de *calcio* y *vitamina D* a los pacientes mayores. Cuando es necesario administrar *calcio*, parece prudente ajustar la dosis según la ingesta alimentaria, con la precaución de no exceder los 1000 mg por día para evitar las complicaciones de la hipercalcemia.

Las fracturas relacionadas con la fragilidad ósea son dos veces más frecuentes en mujeres que en hombres, y aumentan con la edad. La prevención de estas fracturas se basa principalmente en medidas no farmacológicas, incluyendo la prevención de caídas, la actividad física regular y una dieta balanceada.

Se ha demostrado que los suplementos de *vitamina D* ofrecen una reducción modesta del riesgo de fractura de cadera,

únicamente para quienes tienen 70 años o más y viven en instituciones o confinados en sus hogares. Se pueden añadir suplementos de *calcio*, dependiendo de la ingesta alimentaria diaria estimada [1].

En 2013, los resultados discrepantes de diferentes estudios y ensayos clínicos identificados por *Prescribe* indicaron un aumento de aproximadamente 30 puntos porcentuales en el riesgo cardiovascular al consumir únicamente suplementos de *calcio*. El mecanismo postulado fue una mayor pérdida de la elasticidad arterial por la calcificación de las paredes arteriales debido a la hipercalcemia [2].

A comienzos de 2025, los datos nuevos ¿aportaban una mejor estimación del riesgo cardiovascular asociado a los suplementos de *calcio*? Este artículo resume los principales descubrimientos recopilados en nuestra búsqueda bibliográfica desde nuestro último análisis, en 2013.

Seguimiento durante 22 años de las mujeres posmenopáusicas en el ensayo clínico WHI: leve aumento de la mortalidad cardiovascular. A comienzos de 2024, se publicaron los datos de seguimiento a largo plazo del ensayo clínico aleatorizado comparativo WHI, en el que 36.282 mujeres posmenopáusicas recibieron un placebo o un suplemento con 1000 mg de *carbonato de calcio* y 400 UI de *vitamina D* por día durante 7 años. Tras una mediana de seguimiento de 22 años, la mortalidad cardiovascular era un poco más alta en las mujeres que tomaban tales suplementos que en los controles, con un cociente de riesgos (HR) de 1,06 (intervalo de confianza del 95% [IC95]: 1,01-1,12).

No hubo una diferencia estadísticamente significativa en la mortalidad por todas las causas entre los dos grupos [2,3].

Un estudio de cohorte en pacientes diabéticos: aumento de las enfermedades cardiovasculares y las muertes. Otro estudio publicado en 2024 tuvo como objetivo determinar si existía una asociación entre los suplementos de *calcio* y el riesgo de enfermedades cardiovasculares y el aumento de la mortalidad entre los pacientes diabéticos y no diabéticos. El estudio incluyó a 434.374 pacientes (media de la edad: 56 años) que provenían de una cohorte de residentes británicos de entre 40 y 69 años, establecida a partir de la base de datos británica Biobank.

La mediana de la duración del seguimiento fue de 10 años. Los pacientes informaron si tomaban regularmente suplementos de *calcio* mediante un cuestionario en línea, sin proporcionar detalles sobre la forma farmacéutica o la dosis. Se comparó a los pacientes que reportaron el uso de suplementos de *calcio* con quienes no los usaban, en el subgrupo de pacientes diabéticos (1.098 pacientes versus 20.578, respectivamente) y en el subgrupo de pacientes no diabéticos (28.262 pacientes, versus 384.436) [4].

Después de tomar en cuenta diferentes factores de confusión (incluyendo la dieta, el estilo de vida, el uso de otros suplementos y los niveles séricos de vitamina D), en los pacientes diabéticos, los suplementos de *calcio* se asociaron a un aumento estadísticamente significativo del riesgo de enfermedades cardiovasculares (HR 1,3; IC95: 1,1-1,6), muerte cardiovascular (HR 1,7; IC95: 1,2-2,3) y muerte por cualquier causa (HR 1,4; IC95: 1,2-1,7).

En pacientes no diabéticos la mortalidad cardiovascular y la mortalidad por todas las causas parecieron ser un poco más altas con los suplementos de *calcio*, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa. Los autores, si bien reconocen las limitaciones de estos resultados, consideran que concuerdan con la hipótesis de que, para el riesgo cardiovascular, los efectos de los suplementos de *calcio* y de la diabetes se suman [4].

Una revisión sistemática y dos metaanálisis de ensayos clínicos: no representan un riesgo significativo para los adultos sanos. En 2016 se actualizó una revisión sistemática de 2009, que usó la misma metodología que los estudios realizados por encargo de la Agencia para la Investigación y la Calidad del Cuidado de la Salud (AHRQ, por sus siglas en inglés), una agencia pública de EE UU.

Se incluyeron 4 ensayos clínicos (incluido el estudio WHI) y 27 estudios de cohorte. Después de analizar los datos de los ensayos clínicos y los estudios de cohorte, los autores llegaron a la conclusión de que el consumo total de calcio (en alimentos y/o suplementos) que no excediera los 2000 mg a 2500 mg por día (sin importar si se combinaba con *vitamina D*) no se asociaba a un aumento del riesgo de enfermedades cardiovasculares en adultos sanos. Sin embargo, los ensayos clínicos incluidos no se diseñaron para evaluar los riesgos cardiovasculares [5].

Dos metaanálisis de ensayos clínicos publicados en 2023 (que tenían varios ensayos en común) no incluyeron ningún ensayo que se hubiera publicado después de 2016. Los resultados, obtenidos de adultos sanos a quienes se había dado seguimiento de 1,5 a 12 años, no mostraron una diferencia estadísticamente significativa entre los participantes que habían recibido suplementos de *calcio* y los controles en cuanto al riesgo de infarto del miocardio, ictus, muerte por cualquier causa, muerte cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardíaca [6, 7].

Estudios epidemiológicos: resultados discordantes. Desde 2013, se han publicado varios estudios epidemiológicos que evaluaron los riesgos cardiovasculares asociados a los suplementos de *calcio*. Entre estos, dos estudios de cohorte surcoreanos que se publicaron en 2022 y que se hicieron utilizando la base de datos del seguro médico nacional.

Un estudio incluyó a 90.374 pacientes con una media de edad de 62 años, de los cuales 8.271 estaban tomando suplementos de *calcio*. La mediana de la duración del seguimiento fue de 7 años. Después de tomar en cuenta diferentes factores de confusión (incluyendo el índice de masa corporal, el tabaquismo y la actividad física), algunos riesgos parecieron aumentar en quienes tomaban suplementos de *calcio* en comparación con quienes no los tomaban, a saber: infarto del miocardio (HR 1,1; IC95: 1,03-1,3), ictus (HR 1,1; IC95: 1,1-1,2) y muerte por cualquier causa (HR 1,4; IC95: 1,3-1,5) [8].

El otro estudio incluyó a 11.297 pacientes con osteoporosis que estaban tomando *calcio*, ya sea solo (567 pacientes) o combinado con *vitamina D* (10.730 pacientes). Estos pacientes tenían una media de edad de 60 años y la mayoría eran mujeres. La mediana de la duración del seguimiento fue de 4,5 años. Después de tomar en cuenta un conjunto de factores de confusión, se observó un aumento estadísticamente significativo del riesgo de enfermedades cardiovasculares en los pacientes que tomaban solo suplementos de *calcio* en comparación con quienes no tomaban suplementos (HR 1,5; IC95: 1,2-2), sobre todo el riesgo de infarto del miocardio (HR 1,9; IC95: 1,2-2,9) [9].

En EE UU se ejecutó otro estudio de cohorte con aproximadamente 6.000 pacientes de entre 45 y 84 años, a quienes se dio seguimiento durante un promedio de 10 años. No se observó un aumento del riesgo cardiovascular con los suplementos de *calcio* [10].

En un estudio de cohorte, aumentó el riesgo cardiovascular cuando los suplementos de calcio superaban los 1000 mg por día. En el estudio surcoreano con 11.297 pacientes, se observó que el riesgo de enfermedades cardiovasculares era aproximadamente dos veces mayor cuando se tomaban dosis de suplementos de *calcio* que superaban los 1000 mg por día (HR 1,9; IC95: 1,1-3,3) y durante más de un año (HR 2; IC95: 1,3-2,9) [9].

En la práctica, evite prescribir suplementos de calcio de forma rutinaria. A comienzos de 2025, había una gran cantidad de datos de evaluaciones de los riesgos cardiovasculares asociados a los suplementos de *calcio*, pero por lo general solo aportaban evidencia de baja calidad. Si existe un aumento del riesgo cardiovascular, parece que afecta principalmente a los pacientes con factores de riesgo cardiovasculares, como la diabetes.

En vista de esta incertidumbre, es recomendable considerar la posibilidad de que los suplementos de *calcio* y de *vitamina D*, que se indican para reducir el riesgo de fracturas relacionadas con la fragilidad ósea, pueden aumentar el riesgo de padecer ciertos eventos cardiovasculares. Por tanto, lo lógico es ofrecer suplementos de *calcio* y de *vitamina D* únicamente a los pacientes que puedan obtener un beneficio clínico y ejercer un cuidado especial con quienes tengan un riesgo mayor de padecer eventos cardiovasculares.

A comienzos de 2025 no se había definido la dosis eficaz para este problema. Teniendo en cuenta los datos disponibles, a pesar de sus limitaciones, parece prudente no exceder una dosis de 1000 mg de *calcio* por día. En estos pacientes, es necesario monitorear los niveles séricos de calcio, pero no se ha establecido una frecuencia óptima.

Revisión de la literatura hasta el 17 de octubre de 2024

1. Prescrire Rédaction "Fractures liées à une fragilité osseuse: prévention" Premiers Choix Prescrire, updated December 2022: 6 pages.
2. Prescrire Editorial Staff "Calcium supplementation: cardiovascular risk?" *Prescrire Int* 2013; **22** (139): 152-153.
3. Thomson CA et al. "Long-term effect of randomization to calcium and vitamin D supplementation on health in older women: Postintervention follow-up of a randomized clinical trial" *Ann Intern*

- Med 2024; **177** (4): 428-438 + supplementary materials: 43 pages + correction: 1 page.
4. Qiu Z et al. "Associations of habitual calcium supplementation with risk of cardiovascular disease and mortality in individuals with and without diabetes" *Diabetes Care* 2024; **47** (2): 199-207 + supplementary material: 27 pages. 5- Chung M et al. "Calcium intake and cardiovascular disease risk. An updated systematic review and meta-analysis" *Ann Intern Med* 2016; **165** (12): 856-866.
 5. Huo X et al. "Calcium supplements and risk of CVD: A meta-analysis of randomized trials" *Curr Dev Nutr* 2023; **7** (3):100-106.
 6. Sim MG et al. "Association between calcium supplementation and the risk of cardiovascular disease and stroke: A systematic review and meta-analysis" *Heart Lung Circ* 2023; **32** (10): 1230-1239 + supplemental appendix: 8 pages.
 7. Park JM et al. "Calcium supplementation, risk of cardiovascular diseases, and mortality: A real-world study of the Korean National Health Insurance Service data" *Nutrients* 2022; **14** (12): 2538.
 8. Kim KJ et al. "Cardiovascular risks associated with calcium supplementation in patients with osteoporosis: a nationwide cohort study" *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2022; **8** (6): 568-577 + supplementary material: 11 pages.
 9. Raffield LM et al. "The association of calcium supplementation and incident cardiovascular events in the Multi-ethnic Study of Atherosclerosis (MESA)" *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2016; **26** (10): 899-907 + supplementary tables: 4 pages.

Polifarmacia y medicación potencialmente inapropiada en adultos ≥ 75 años según estado de demencia y fragilidad: Estudio RAC (Polypharmacy and Potentially Inappropriate Medications in Adults ≥ 75 Years of Age by Dementia and Frailty Status: The ARIC Study)

P. Lutsey, J. Misialik, E. Whitsel, A. Secora, M. Grams, J. Farley et al
Mayo Clinic Proceedings, 17 de mayo de 2025

[https://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025-6196\(24\)00667-0/abstract](https://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025-6196(24)00667-0/abstract)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2025;28(3)*

Tags: prescripción inapropiada en adultos mayores, polifarmacia en adultos mayores, demencia y polifarmacia, fragilidad y medicación inadecuada en mayores de 75 años, hiperpolifarmacia en adultos mayores frágiles, medicamentos potencialmente inadecuados en adultos mayores con demencia

Resumen

Objetivo: Estimar la prevalencia de la polifarmacia (uso concomitante de ≥ 5 medicamentos), hiperpolifarmacia (≥ 10 medicamentos) y medicación potencialmente inapropiada (MPI) en adultos mayores según estado de demencia y fragilidad.

Pacientes y métodos: Se utilizaron datos transversales del estudio comunitario Riesgo de Aterosclerosis en Comunidades (RAC o *Atherosclerosis Risk in Communities - ARIC*) para el periodo 2016-2017, que incluyó a 3.912 participantes de 71 a 94 años (media $\pm$ DE: 79,6 $\pm$ 4,8 años); 59,2% mujeres; 24,5% afrodescendientes.

La adjudicación del estado de demencia y de deterioro cognitivo leve la determinó un panel de expertos mediante una evaluación neurocognitiva integral y entrevistas con informantes. Los participantes fueron clasificados como frágiles, prefrágiles o adulto mayor sin fragilidad (robustos), según la definición del fenotipo de fragilidad de Fried.

Los envases de medicamentos fueron llevados a la clínica. Los medicamentos potencialmente inapropiados (MPI) se definieron utilizando una versión modificada de los criterios de Beers

Resultados: La polifarmacia, la hiperpolifarmacia y el uso de MPI fueron prevalentes en el 67,1%, el 18,8% y el 23,9 % de los participantes, respectivamente. El 7,9% de los participantes se clasificaron con demencia y el 8,0% con fragilidad.

El riesgo relativo ajustado por variables demográficas para los participantes con demencia en comparación con aquellos con cognición normal fue de 1,79 (IC 95%: 1,27 a 2,51) en relación con la hiperpolifarmacia, y la razón de momios (OR u *odds ratio* - IC 95%) para el uso de MPI fue OR 1,58 (IC 95%: 1,21 a 2,06).

Los riesgos relativos para la hiperpolifarmacia fueron de 8,35 (IC 95%: 5,57 a 12,54) en participantes frágiles y de 2,70 (IC 95%: 2,14 a 3,41) en participantes prefrágiles, en comparación con los adultos mayores sin fragilidad.

Conclusión: La polifarmacia, la hiperpolifarmacia y el uso de MPI de venta libre fueron frecuentes en esta muestra comunitaria de adultos de aproximadamente 80 años. Estos patrones de uso fueron aún más comunes entre los participantes con demencia y fragilidad, quienes tienen un riesgo elevado de presentar resultados adversos.

Polifarmacia: Hacia una prescripción adecuada para la hipertensión

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2025; 28 (3)

Tags: prescripción adecuada para mejorar el control de la presión arterial; estrategias para manejar la polifarmacia

La polifarmacia constituye un reto creciente en el manejo de la hipertensión, sobre todo en adultos mayores en quienes, por lo general, coexisten múltiples comorbilidades. La prescripción de fármacos que aumenten la presión arterial puede anular la eficacia de los antihipertensivos y contribuir a una hipertensión de difícil control.

Se ha documentado [1] que los antiinflamatorios no esteroides y algunos antidepresivos interfieren con el efecto antihipertensivo y aumentan el riesgo de casos resistentes al tratamiento de la hipertensión.

Este fenómeno genera un círculo vicioso porque la prescripción reiterada de medicamentos que elevan la presión arterial lleva a incrementar las dosis o el número de antihipertensivos prescritos,

lo que a su vez aumenta aún más el riesgo de interacciones medicamentosas, eventos adversos y baja adherencia de los pacientes a los fármacos indicados.

Frente a este desafío, la desprescripción emerge como una estrategia en la que es clave la identificación y suspensión oportuna de los fármacos innecesarios o dañinos, en lugar de intensificar automáticamente la terapia antihipertensiva.

Para implementar esta estrategia de manera segura se requiere una evaluación clínica exhaustiva, coordinación multidisciplinaria y el apoyo de herramientas como los criterios STOPP/START. Además, es esencial revisar periódicamente la medicación y educar a los pacientes y sus familias.

El control de la presión arterial no depende únicamente de añadir o aumentar la dosificación de los fármacos, sino también de gestionar la farmacoterapia de forma integral, con el objetivo de reducir la carga total de medicamentos y minimizar los riesgos de la polifarmacia para mejorar los resultados en salud. La desprescripción se perfila, así como una “segunda estrategia terapéutica” fundamental en el abordaje de la hipertensión.

Fuente Original:

1. Mogi, M. Prescription architecture for better blood pressure control: smart strategies to manage polypharmacy. *Hypertens Res* 48, 2134–2135 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41440-025-02250-8>. <https://www.nature.com/articles/s41440-025-02250-8>

Oncología

Capecitabina y Fluoruracilo. Dos pacientes se sometieron a quimioterapia. La que sobrevivió exigió una prueba para comprobar si era segura

(Two Patients Faced Chemo. The One Who Survived Demanded a Test to See if It Was Safe)

Arthur Allen

KFF Health News, 4 de junio de 2025

<https://kffhealthnews.org/news/article/chemotherapy-drug-f5u-capecitabine-toxicity-test-death-prevention/>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2025;28(3)

Tags: Deficiencia de la enzima DihidroPirimidina Deshidrogenasa (DPD), fluoropirimidina, *capecitabina*, *fluorouracilo*, deficiencia de DPD y tratamiento con *capecitabina*, eficiencia de DPD y tratamiento con *fluorouracilo*

El 29 de enero, mientras estaba bajo el cuidado del renombrado Memorial Sloan Kettering Cancer Center (Instituto para el tratamiento y la investigación del cáncer), de la ciudad de Nueva York, JoEllen Zembruski-Ruple tomó las tres primeras pastillas de quimioterapia para tratar su carcinoma gastrointestinal de células escamosas, según informaron sus familiares. Ellos no se imaginaban que el medicamento podría causarle la muerte.

Seis días después, Zembruski-Ruple acudió al servicio de urgencias del Sloan Kettering para tratar unas llagas en la boca y una inflamación alrededor de los ojos. Según su hermana y su pareja, el hospital le diagnosticó una infección oral por hongos y la envió a casa. Dos días después, según cuentan, regresó agonizando, con diarrea y vómitos intensos y fue admitida en el hospital. "Deficiencia de enzimas", escribió Zembruski-Ruple en un mensaje de texto a un amigo.

La mujer de 65 años, defensora de los pacientes, quien había trabajado para la Sociedad Nacional de Esclerosis Múltiple (*National Multiple Sclerosis Society*) y otros grupos, nunca volvería a casa.

Cubierta de moretones e incapaz de tragar o hablar, finalmente ingresó en cuidados paliativos y murió el 25 de marzo a causa del mismo medicamento que se suponía que debía prolongar su vida, declaró su pareja de toda la vida, Richard Khavkine [1].

Zembruski-Ruple tenía una deficiencia de la enzima que metaboliza la *capecitabina*, el medicamento de quimioterapia que tomaba, según explicaron Khavkine y Susan Zembruski, una de sus hermanas. Zembruski-Ruple fue una de las 1.300 personas

(aproximadamente) que mueren cada año en EE UU por los efectos tóxicos de esa pastilla [*capecitabina*] o del fármaco intravenoso *fluorouracilo*, conocido como 5-FU [2].

Los médicos pueden realizar pruebas para detectar la deficiencia y, si los pacientes tienen una variante genética que implica un riesgo, pueden cambiar de medicamento o reducir la dosis [3, 4].

La FDA aprobó un antídoto en 2015, pero es caro y se debe administrar dentro de los cuatro días posteriores al primer tratamiento de quimioterapia [5].

Los nuevos medicamentos contra el cáncer a veces requieren un diagnóstico complementario para determinar si un medicamento funciona según las características genéticas específicas de un paciente. Pero el 5-FU salió al mercado en 1962 y se vende a unos US\$17 la dosis; los fabricantes de su versión genérica no están buscando la aprobación para las pruebas de toxicidad, que suelen costar cientos de dólares.

Los médicos han ido descubriendo gradualmente qué variantes genéticas son peligrosas, en qué pacientes y cómo tratarlas, dijo Alan Venook, especialista en cáncer colorrectal y de hígado de la Universidad de California en San Francisco.

Cuando los médicos de Zembruski-Ruple le dijeron que tenía la deficiencia, había estado tomando el medicamento durante ocho días, dijo Khavkine, quien cuidó a su pareja y a su hermana durante la terrible experiencia que duró siete semanas. Khavkine dijo que "habría pedido la prueba" si hubiera sabido de su existencia, pero añadió que "nadie les informó sobre la posibilidad de tal deficiencia". La hermana de Zembruski-Ruple también dijo que no se le advirtió sobre los riesgos mortales de la quimioterapia, ni se le informó sobre la prueba.

"Nunca dijeron por qué no le hicieron la prueba", dijo Zembruski. "Si la prueba existía, debieron haber dicho que había una prueba. Si hubieran dicho: 'El seguro no la cubre', yo habría dicho: 'Aquí está mi tarjeta de crédito'. Nos tendrían que haber informado al respecto".

Las guías avanzan muy lentamente

A pesar de la creciente conciencia sobre la deficiencia [de la enzima], y de un grupo de defensa conformado por amigos y familiares en duelo que presionan para que se realicen pruebas rutinarias a todos los pacientes antes de que tomen el medicamento, el sistema médico ha avanzado lentamente [6].

Hasta hace poco, un panel de la Red Nacional Integral del Cáncer (NCCN, por sus siglas en inglés *National Comprehensive Cancer Network*) —especialistas de Sloan Kettering y otros centros de investigación destacados— no recomendaba la realización de pruebas y la FDA no las exige.

En respuesta a una consulta de KFF Health News sobre su política, la portavoz del Sloan Kettering, Courtney Nowak, dijo que el hospital trata a los pacientes “según las directrices de la NCCN” y que el hospital no discutiría sobre el cuidado de los pacientes.

El 24 de enero, la FDA emitió una advertencia sobre la deficiencia enzimática, en la que instaba a los profesionales de salud a que “antes de administrar el tratamiento informaran a los pacientes” sobre los riesgos de tomar *5-FU* y *capecitabina* [7].

El 31 de marzo —seis días después de la muerte de Zembruski-Ruple—, el panel de expertos de la Red para la mayoría de los cánceres gastrointestinales dio un primer paso hacia la recomendación de realizar pruebas para detectar la deficiencia.

Preocupado por la posibilidad de que la FDA del presidente Donald Trump no tomara medidas, Venook dijo que el panel —cuya guía determina las prácticas de los oncólogos y las aseguradoras médicas— recomendó que los médicos consideraran la posibilidad de realizar pruebas, antes de administrar *5-FU* o *capecitabina* a los pacientes.

Sin embargo, su guía indicaba que “no se recomienda ninguna prueba específica por el momento”, citando la falta de datos para “informar sobre los ajustes de dosis”.

Sloan Kettering “tendrá en cuenta esta guía para desarrollar planes de tratamiento personalizados para cada paciente”, declaró Nowak a KFF Health News.

La nueva guía de la NCCN “no es la recomendación general que estábamos buscando, pero representa un paso importante hacia nuestra meta final”, dijo Kerin Milesky, funcionaria de salud pública en Brewster, Massachusetts, quien forma parte de un grupo de defensa a favor de las pruebas. Su esposo, Larry, murió hace dos años a los 73 años después de un único tratamiento con *capecitabina*.

En mayo de 2020, los organismos reguladores de medicamentos de Europa comenzaron a instar a los oncólogos a realizar pruebas de deficiencia a los pacientes [8]. A los pacientes con una genética potencialmente riesgosa se les administra inicialmente

la mitad de la dosis del medicamento contra el cáncer. Si no sufren toxicidad mayor, se aumenta la dosis.

¿Un ultimátum que salva vidas?

Emily Alimonti, una vendedora de biotecnología de 42 años, del norte del estado de Nueva York, eligió ese camino antes de comenzar el tratamiento con *capecitabina* en diciembre. Según ella, sus médicos, incluyendo a un oncólogo del Sloan Kettering, le dijeron que no realizaban pruebas para detectar la deficiencia, pero Alimonti insistió. “Ni hablar”, dijo. “No voy a empezar hasta que tenga los resultados de la prueba”.

La prueba reveló que Alimonti tenía una copia de una variante genética riesgosa, por lo que los médicos le recetaron una dosis más baja del medicamento. Incluso eso ha sido difícil de tolerar; ha tenido que saltarse dosis debido a un recuento bajo de glóbulos blancos, dijo Alimonti. Todavía no sabe si su aseguradora cubrirá la prueba.

En EE UU, alrededor de 300.000 personas reciben tratamiento con *5-FU* o *capecitabina* cada año, pero si se sometiera a aprobación hoy, su toxicidad bien podría haber impedido la aprobación de la FDA. Sin embargo, a menos que se retire un medicamento, los organismos reguladores estadounidenses tienen poco poder para controlar su uso. Y el *5-FU* y la *capecitabina* siguen siendo herramientas poderosas contra muchos tipos de cáncer.

En un taller celebrado en enero, en el que participaron funcionarios de la FDA y especialistas en cáncer, Venook, copresidente del panel de la NCCN, preguntó si era razonable recomendar a los médicos que realizaran pruebas genéticas “sin indicar qué hacer con los resultados”.

Pero Richard Pazdur, el principal experto en cáncer de la FDA, dijo que era hora de poner fin al debate y comenzar con las pruebas, incluso si los resultados podían ser ambiguos. “Si no se tiene la información, ¿cómo se pueden hacer recomendaciones?”, preguntó.

Dos meses después, el panel de Venook cambió de rumbo. El precio de las pruebas ya es inferior a los US\$300, y los resultados se pueden obtener en tan solo tres días, afirmó Venook. Las dudas sobre la capacidad de la FDA para seguir abordando el problema provocaron que el panel cambiara de parecer, dijo Venook.

“No sé si la FDA seguirá existiendo mañana”, declaró Venook a KFF Health News. “Están destrozando el sentido común, y esa es una de las razones por las que sentimos que teníamos que seguir adelante”.

El 20 de mayo la FDA publicó un aviso en el Registro Federal solicitando la opinión del público sobre el tema, una medida que sugería que estaba considerando tomar nuevas medidas [9].

Venook dijo que a menudo realiza pruebas a sus propios pacientes, pero los resultados pueden ser confusos. Si la prueba detecta dos copias de ciertas variantes genéticas riesgosas en un paciente, evita utilizar el medicamento. Pero estos casos son poco frecuentes y Zembruski-Ruple fue uno de ellos, afirmaron su hermana y Khavkine.

Muchos más pacientes tienen una sola copia de un gen sospechoso, un resultado ambiguo que requiere un juicio clínico para evaluarlo, dijo Venook.

Una prueba genética completa proporcionaría más información, pero supondría un mayor gasto y más tiempo, e incluso así, la respuesta podría ser confusa, afirmó Venook. Le preocupa que el hecho de empezar a tratar a los pacientes con dosis más bajas pueda resultar en menos curas, especialmente en el caso de los pacientes con cáncer de colon recién diagnosticados.

El poder debe recaer en los pacientes

Scott Kapoor, médico de urgencias de la zona de Toronto cuyo hermano Anil, un urólogo y cirujano muy querido, murió por toxicidad del 5-FU a los 58 años en 2023, considera que los argumentos de Venook son paternalismo médico. Los pacientes deben decidir si se someten a las pruebas y qué hacer con los resultados, afirmó.

"¿Qué es mejor?: no decirle nada al paciente sobre la prueba, no hacerle la prueba, ¿y arriesgarse a que muera en 20 días?" dijo. "¿O decirle sobre la prueba y advertirle que el cáncer podría matarlo en un año?".

"La gente dice que los oncólogos no saben qué hacer con la información", dijo Karen Merritt, cuya madre murió después de una infusión de 5-FU en 2014. "Bueno, yo no soy médico, pero puedo entender el informe de Mayo Clinic al respecto".

La Mayo Clinic recomienda comenzar con la mitad de la dosis, si los pacientes tienen una variante genética sospechosa. Y "la gran mayoría de los pacientes podrán comenzar el tratamiento sin demoras", afirmó Daniel Hertz, farmacólogo clínico de la Universidad de Michigan, en la reunión de enero [10].

Algunos hospitales comenzaron a realizar pruebas después de que los pacientes fallecieron a causa de la deficiencia, explicó Lindsay Murray, de Andover, Massachusetts, quien ha abogado por la implementación generalizada de las pruebas, desde que su madre recibió tratamiento con *capecitabina* y murió en 2021.

En algunos casos, según Venook, los familiares de los pacientes fallecidos han demandado a los hospitales, lo que ha dado lugar a acuerdos judiciales.

Kapoor dijo que su hermano —al igual que muchos pacientes de origen no europeo— tenía una variante genética que no se ha estudiado ampliamente y que no se incluye en la mayoría de las pruebas. Sin embargo, un análisis genético completo lo habría detectado, dijo Kapoor, y dichos análisis también se pueden realizar por unos cuantos cientos de dólares.

El cambio de lenguaje del panel de la red contra el cáncer es decepcionante, dijo, aunque "es mejor que nada".

En los videos de homenaje a Zembruski-Ruple, sus amigos, colegas y clientes la recordaban como una persona amable, servicial y encantadora. "JoEllen era hermosa por dentro y por fuera", dijo Barbara McKeon, una antigua colega de la Sociedad de Esclerosis Múltiple. "Era divertida, creativa ..." [11].

Referencias

1. JoEllen Zembruski-Ruple. Legacy. April 5, 2025. <https://www.legacy.com/us/obituaries/legacymembers/joellen-zembruski-ruple-obituary?id=58071300>
2. Grissinger, M. (2018,). Accidental overdoses involving fluorouracil infusions. P T. June 1, 2018. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5969205/>
3. Allen, A. Overdosing on chemo: A common gene test could save hundreds of lives each year. KFF Health News. March 26, 2024. <https://kffhealthnews.org/news/article/chemotherapy-drug-overdose-fluorouracil-common-gene-test-lifesaving/>
4. Dean, L., & Kane, M. Fluorouracil therapy and DPYD genotype. Medical Genetics Summaries - NCBI Bookshelf. November 3, 2016. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK395610/>
5. Ison, G., Beaver, J. A., McGuinn, W. D., Palmby, et al. FDA approval: Uridine triacetate for the treatment of patients following fluorouracil or capecitabine overdose or exhibiting Early-Onset severe toxicities following administration of these drugs. Clinical Cancer Research. September 15, 2016; 22(18), 4545–4549. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-16-0638>
6. About us | Advocates for universal DPD/DPYD testing. (n.d.). <https://test4dpd.org/about-us/>
7. Safety announcement: FDA highlights importance of DPD deficiency discussions with patients prior to capecitabine or 5FU treatment. U.S. Food And Drug Administration. January 24, 2025. <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/safety-announcement-fda-highlights-importance-dpd-deficiency-discussions-patients-prior-capecitabine>
8. Fluorouracil and fluorouracil related substances (capecitabine, tegafur and flucytosine) containing medicinal products - referral | European Medicines Agency (EMA). European Medicines Agency (EMA). July 23, 2020. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/fluorouracil-fluorouracil-related-substances-capecitabine-tegafur-flucytosine-containing-medicinal-products>
9. Dihydropyrimidine Dehydrogenase Deficiency and the Use of Fluoropyrimidine Chemotherapy Drugs; Establishment of a Public Docket; Request for Comments. Federal Register. Food and Drug Administration. May 20, 2025. <https://www.federalregister.gov/documents/2025/05/20/2025-08960/dihydropyrimidine-dehydrogenase-deficiency-and-the-use-of-fluoropyrimidine-chemotherapy-drugs>
10. The AACR. (January 23, 2025). FDA-AACR Workshop on DPD Deficiency and Weighing Potential Harms – Session 2: Clinical Considerations and Evidence [Video]. Vimeo. https://www.youtube.com/watch?v=f74dWnOSEOI&t=7s&ab_channel=CMSHHSgov
11. Tribute: Group video maker for special occasions. Tribute. (n.d.). <https://www.tribute.co/joellen-zembruski-ruple/>

Inmunoterapia. La FDA elimina las estrategias de evaluación y mitigación de riesgos (REMS) para las inmunoterapias de células T con receptores de antígeno quimérico autólogo (CAR-T) (FDA Eliminates Risk Evaluation and Mitigation Strategies (REMS) for Autologous Chimeric Antigen Receptor (CAR) T cell Immunotherapies)

Comunicación de Seguridad de la FDA – 26 de junio de 2025

<https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/safety-availability-biologics/fda-eliminates-risk-evaluation-and-mitigation-strategies-rems-autologous-chimeric-antigen-receptor>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2025; 28 (3)*

Tags: FDA elimina estrategias de evaluación y mitigación de riesgos de inmunoterapia CAR-T, cambios al etiquetado de inmunoterapias CAR-T, actualizaciones etiquetado de inmunoterapias CAR-T

La FDA elimina las estrategias de evaluación y mitigación de riesgos (REMS) para las inmunoterapias de células T con receptores de antígeno quimérico autólogo (CAR).

Se han eliminado las Estrategias de Evaluación y Mitigación de Riesgos (REMS) para las inmunoterapias de células T con receptores de antígenos quiméricos autólogos (CAR) dirigidas contra BCMA y CD19 que se encuentran actualmente aprobadas, han sido eliminadas debido a que la Food and Drug Administration (FDA) ha determinado que dichas estrategias ya no son necesarias para garantizar que los beneficios de estas inmunoterapias superen sus riesgos, y con el fin de reducir la carga que representa para el sistema de salud cumplir con los requisitos del REMS.

Antecedentes. Un REMS es un programa de seguridad que la FDA puede exigir para ciertos medicamentos con graves problemas de seguridad, con el fin de garantizar que los beneficios del medicamento superen sus riesgos. Las siguientes inmunoterapias autólogas de células CAR T dirigidas contra BCMA o CD19 actualmente aprobadas, estuvieron disponibles desde el momento de su aprobación inicial hasta junio de 2025 a través de un programa restringido bajo un REMS, debido al riesgo de síndrome de liberación de citocinas (SLC) y de toxicidad neurológica:

Abecma (*idecabtagene vicleucel*)
Breyanzi (*lisocabtagene maraleucel*)
Carvykti (*ciltacabtagene autoleucel*)
Kymriah (*tisagenlecleucel*)
Tecartus (*brexucabtagene autoleucel*)
Yescarta (*axicabtagene ciloleucel*)

Eliminación del REMS y actualizaciones al etiquetado/ficha técnica del producto. De conformidad con la sección 505-1(g)(4)(B) de la Ley Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos (FDCA), la FDA determinó que el REMS aprobado para estos productos se debe eliminar porque ya no se necesita un REMS para garantizar que los beneficios de las inmunoterapias de células CAR T mencionadas anteriormente superan sus riesgos, y se minimizan la carga que supone para el sistema de prestación de servicios de salud cumplir con REMS. Por lo tanto, se ha eliminado el requisito de que los hospitales que dispensan dichos productos, y las clínicas con las que se asocian, estén especialmente certificados y tengan acceso inmediato e in situ a *tocilizumab*.

Además, se actualizó el etiquetado/ficha técnica del producto para alinearse con la eliminación del REMS y agilizar el monitoreo del paciente tras la administración del producto.

Específicamente la actualización del etiquetado incluyó la revisión del texto para monitorear a los pacientes durante al menos dos semanas, incluyendo el monitoreo diario durante al menos una semana; para indicar a los pacientes que permanezcan cerca de un centro de atención médica durante al menos dos semanas y para recomendar a los pacientes que eviten conducir durante dos semanas después de la administración del producto [Se actualizaron las Secciones 2 (Dosis y administración), 5 (Advertencias y precauciones), 17 (Información de asesoramiento para el paciente) de la Información de prescripción y la Guía del medicamento de EE UU].

La FDA espera que la eliminación del REMS y estas actualizaciones al etiquetado/ficha técnica contribuyan a mejorar el acceso a estos productos, especialmente para los pacientes que viven en zonas rurales, garantizando al mismo tiempo una administración segura y eficaz a los pacientes que los necesitan.

Dadas las directrices de gestión establecidas y la amplia experiencia de la comunidad médica hematológica y oncológica en el diagnóstico y la gestión de los riesgos de la liberación de citocinas y las toxicidades neurológicas de los productos de la clase de inmunoterapias de células CAR T autólogas dirigidas contra BCMA y CD19, la FDA ha determinado que el uso seguro y eficaz de las inmunoterapias de células CAR T para la población indicada se puede garantizar sin un REMS. La notificación de eventos adversos del síndrome de liberación de citocinas y toxicidad neurológica se ha mantenido estable.

La información sobre los riesgos de estas inmunoterapias de células CAR T se puede transmitir adecuadamente a través del etiquetado actual del producto, que incluye una advertencia destacada sobre los riesgos del síndrome de liberación de citocinas y toxicidades neurológicas, y las Guías de Medicamentos que forman parte del etiquetado aprobado.

Monitoreo de Seguridad. El monitoreo y la evaluación continuos de la seguridad de todos los productos biológicos, incluidas las inmunoterapias con células CAR T, son una prioridad para la FDA y mantenemos nuestro compromiso de informar al público cuando tengamos nueva información sobre estos productos.

Todas las inmunoterapias con células CAR T seguirán sujetas a un monitoreo de seguridad rutinario a través de los requisitos de notificación de eventos adversos de acuerdo con el Título 21 del Código de Regulaciones Federales (CFR), Sección 600.80.

La eliminación del REMS para estos productos no modifica los requisitos de la FDA para que los fabricantes realicen estudios observacionales de seguridad post comercialización para evaluar el riesgo de neoplasias malignas secundarias y la seguridad a largo plazo, dando seguimiento a los pacientes durante 15 años después de la administración del producto.

Nota de Salud y Fármacos: Mientras por una parte la FDA flexibiliza la farmacovigilancia de las inmunoterapias CAR T con la actualización del etiquetado para alinearlos con la eliminación del REMS, el Comité de Evaluación de Riesgo de Farmacovigilancia de la EMA [1] (PRAC por sus siglas en inglés), identifica el riesgo de neoplasias malignas secundarias en pacientes tratados con este tipo de inmunoterapia. Se han notificado neoplasias malignas secundarias, originadas en células T desde semanas hasta varios años después de la administración de inmunoterapia CAR T.

En la Unión Europea (UE) se han aprobado seis productos de células CAR T: Abecma, Breyanzi, Carvykti, Kymriah, Tecartus y Yescarta. Estos medicamentos se utilizan para tratar cánceres hematológicos como la leucemia de células B, el linfoma de

células B, el linfoma folicular, el mieloma múltiple y el linfoma de células del manto refractario o en recaída.

El PRAC ha concluido que pueden aparecer neoplasias malignas secundarias de origen en células T (un nuevo tipo de cáncer) tras el tratamiento con medicamentos de células T con receptor de antígeno quimérico (CAR T), por lo que la información del producto y los planes de gestión de riesgos se actualizarán para incluir la nueva información sobre neoplasias malignas secundarias de origen en células T.

Referencia:

1. European Medicine Agency (EMA). Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), Jun 14, 2025 <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-10-13-june-2024>

Inmunoterapia. Farmacovigilancia post comercialización: el giro regulatorio en inmunoterapia para el cáncer gástrico

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2025; 28 (3)

Tags: aprobación acelerada de *pembrolizumab* sin restricción por biomarcador de expresión de PD-L1, *nivolumab* (Opdivo) junto con quimioterapia para cáncer gástrico, beneficios de inmunoterapia en supervivencia global

Inicialmente, en 2015, la FDA aprobó tanto el *nivolumab* como el *pembrolizumab*, para el tratamiento del melanoma irresecable o metastásico [1, 2], independientemente de la expresión de PD-L1.

En septiembre de 2017, *pembrolizumab* (Keytruda) obtuvo la aprobación acelerada para el adenocarcinoma gástrico o de la Unión Gastroesofágica (UGE) con expresión de PD-L1 (CPS > 0 = 1) [3]. Esta nueva indicación se aprobó mediante un proceso acelerado, y se basó en la tasa de respuesta tumoral y la duración de esa respuesta. La aprobación regular para esta indicación dependía de la verificación del beneficio clínico en los ensayos confirmatorios [2].

Posteriormente, tras el análisis de datos de subgrupos en múltiples ensayos clínicos fase 3, la FDA concluyó que los beneficios en supervivencia global de los pacientes con tumores PD-L1 negativos eran mínimos o inexistentes. Los beneficios eran solo "intermedios" en aquellos pacientes con puntuaciones de PD-L1 inferiores a 10. Consecuentemente, la FDA declaró que no hay evidencia sólida que respalde el uso de inhibidores PD-1/PD-L1 en tumores con baja expresión de PD-L1.

El 26 de septiembre del 2024, la FDA publicó un Documento informativo [4] con el análisis y las conclusiones de los miembros del Comité Asesor de Oncología sobre los Inhibidores de puntos de Control Inmunitario (ICI) en pacientes con adenocarcinoma gástrico metastásico o irresecable HER2-negativo, donde notifican que:

- Los medicamentos aprobados por la FDA están indicados para su uso en toda la población de pacientes estudiada. Los análisis de subgrupos desempeñan un papel importante en la toma de decisiones regulatorias para garantizar la consistencia del efecto del tratamiento en los subgrupos del estudio. Sin embargo, existen ejemplos de restricción a un subgrupo de

pacientes a pesar de los resultados positivos del estudio en toda la población estudiada.

- La FDA aprobó los ICI en combinación con quimioterapia como tratamiento de primera línea del adenocarcinoma Gástrico/UGE independiente del estado de expresión de PD-L1. Sin embargo, tanto la FDA como en un metaanálisis (Yoon et al., 2022) se documentó el papel predictivo de la expresión de PD-L1, dejando claro que otorgar la aprobación para todos los pacientes aleatorizados no beneficia a los pacientes con tumores con baja expresión de PD-L1.
- La adición de inhibidores de puntos de Control Inmunitario a la quimioterapia estándar para el tratamiento de pacientes con PD-L1 <1 no parece aportar beneficios.
- Los que más se benefician de la combinación son pacientes con PD-L1 ≥10.
- El beneficio no está claro en pacientes con niveles de PD-L1 inferiores a 10; sin embargo, la interpretación de los datos es compleja.
- Si no se espera que los pacientes con baja o nula expresión de PD-L1 se beneficien, según los datos disponibles, administrar terapia anti-PD1 a dichos pacientes puede causar daños, incluyendo eventos adversos graves de tipo inmunitario, además de una neoplasia maligna que puede afectar significativamente la calidad de vida del paciente.

En ese mismo documento informativo, la FDA proporcionó los resultados de los análisis preespecificados y exploratorios de eficacia para un rango de niveles de expresión de PD-L1, y señaló los factores importantes que hay que tener en cuenta para evaluar la eficacia en estas poblaciones.

A la FDA le preocupa que la eficacia observada de los ICI en poblaciones de pacientes con diferentes umbrales de PD-L1 sea modesta, y que estos pacientes estén expuestos a la toxicidad adicional incremental de los ICI, lo que justifica un debate sobre

el perfil riesgo-beneficio en una población de pacientes seleccionada por biomarcadores.

La FDA desea que el comité analice los riesgos y beneficios de añadir ICI a la quimioterapia según el estado de PD-L1, y si se debe modificar el etiquetado para que los pacientes se seleccionen según los niveles de PD-L1 (p. ej., PD-L1 ≥ 1 o PD-L1 ≥ 10 para el adenocarcinoma de Gástrico/UGE).

El documento también señala que, si se opta por modificar el etiquetado, se podría contemplar únicamente el plan específico de pruebas y el análisis estadístico de cada ensayo. Aunque esta opción es estadísticamente sólida, generaría valores de corte de PD-L1 distintos para cada fármaco, lo que dificultaría un abordaje terapéutico coherente en pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la UGE en EE UU, así como la realización de futuros ensayos clínicos para optimizar sus resultados. Como alternativa, se propone ajustar el etiquetado a partir del análisis global de todos los datos disponibles, con el fin de definir un valor de corte único que tenga en cuenta las diferencias entre las pruebas de PD-L1 existentes.

La decisión de la FDA representa un avance importante en la farmacovigilancia post comercialización, en línea con el principio de protección de los pacientes frente a tratamientos de alto costo y beneficio clínico incierto.

Esta medida protege la salud de los pacientes al evitar la exposición innecesaria a inmunoterapias que, en ausencia de expresión de PD-L1, no ofrecen beneficios significativos y en cambio pueden inducir toxicidades inmunomediadas potencialmente graves.

Promover la utilización de sistemas de puntuación para PD-L1 sensibles como CPS (por su sigla en inglés *Combined Positive Score*) mejora el criterio de elegibilidad para seleccionar a los pacientes que, con mayor probabilidad, podrían beneficiarse de la inmunoterapia.

Por otra parte, esta nueva indicación plantea desafíos para América Latina, donde las decisiones regulatorias locales muchas

veces replican las de la FDA, sin hacer una evaluación crítica de las circunstancias locales, porque no siempre hay acceso efectivo a pruebas de PD-L1 confiables y/o con la rigurosidad de precisión requerida, y hay problemas de infraestructura y de suficiencia y disponibilidad de recurso humano calificado.

Revisar y corregir aprobaciones previas que no habían tenido en cuenta la heterogeneidad de respuesta por biomarcador, es un precedente regulatorio importante en el monitoreo post comercialización y al mismo tiempo evidencia la falla inicial en la regulación, al permitir aprobaciones sin segmentación por PD-L1, lo cual expuso durante años a pacientes y a sistemas de salud a intervenciones de alto costo y de dudosa efectividad en ciertos subgrupos.

La modificación de la indicación específica de inmunoterapia reduce el número de pacientes a los que SE podría prescribir *pembrolizumab*. Merck señaló, en base a los patrones de distribución de pacientes en su ensayo de fase 3, que un punto de corte de selección con puntuaciones de expresión de PD-L1 inferiores a 10 excluiría a aproximadamente el 65% de los nuevos pacientes con cáncer gástrico HER2-negativo [4].

Referencias:

1. U.S. Food & Drug Administration. Aspectos destacados de la información de indicaciones de prescripción *Nivolumab* (Opdivo) 2014-2024. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/125554s127lbl.pdf
2. U.S. Food & Drug Administration. Aspectos destacados de la información de indicaciones de prescripción *Pembrolizumab* (Keytruda) 2014-2024. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/125514s161lbl.pdf
3. U.S. Food & Drug Administration. FDA grants accelerated approval to pembrolizumab for advanced gastric cancer. Sep 22, 2017. <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-accelerated-approval-pembrolizumab-advanced-gastric-cancer>
4. Liu, A. Ahead of adcomm, FDA challenges broad use of PD-1 drugs in stomach cancer patients. Fierce Pharma. Sep 24, 2024. <https://www.fiercepharma.com/pharma/ahead-adcomm-fda-challenges-pd-1-drug-class-broad-use-stomach-cancer-patients>

Salud de la Mujer y los Niños

Agonistas de GLP-1. Riesgo de embarazo en mujeres bajo tratamiento con agonistas GLP-1

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2025; 28 (3)

Tags: incremento de embarazos no planificados en mujeres que utilizan Ozempic, Wegovy o Mounjaro, precaución con uso de agonistas GLP-1 por mayor probabilidad de embarazo, agonistas GLP-1 no deben administrarse durante el embarazo, lactancia o al intentar concebir

La Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios del Reino Unido (MHRA, por su sigla en inglés) emitió una advertencia dirigida a las mujeres que usan fármacos agonistas del receptor de la GLP-1 para la pérdida de peso como Ozempic, Wegovy, Mounjaro, Saxenda y Victoza, indicando que deben emplear métodos anticonceptivos altamente efectivos porque se ha observado un incremento de embarazos no planificados,

incluso con el uso de anticonceptivos orales [1]. Una noticia publicada en El Heraldo ha hecho eco a dicha publicación [2].

Según El Heraldo, la MHRA advierte que no se dispone de datos suficientes sobre la seguridad de estos medicamentos durante el embarazo, por lo que no se deben administrar a mujeres gestantes, que estén amamantando a sus hijos o intentando concebir, y las pacientes que resulten embarazadas deben suspenderlos de inmediato.

En particular, Mounjaro podría reducir la eficacia de los anticonceptivos orales, por lo que se recomienda el uso complementario de preservativos. La MHRA subraya que estos

medicamentos solo están aprobados para tratar condiciones médicas específicas y no se deben utilizar como soluciones estéticas o rápidas para adelgazar.

Por otro lado, Italia ha anunciado que reconocerá oficialmente la obesidad como enfermedad, con el objetivo de mejorar su abordaje médico y garantizar el acceso a tratamientos adecuados para las personas que la padecen.

Floroglucinol: evaluación escasa y riesgos notables, sobre todo cuando lo usan mujeres jóvenes

(*Phloroglucinol: meagre evaluation and notable risks, especially when taken by young women*)

Rev Prescrire, 2025; 34 (270): 127-129

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2025; 28 (3)*

Tags: efectos adversos del *floroglucinol*, teratogenia y *floroglucinol*, *floroglucinol* y trastornos intestinales recurrentes; *floroglucinol* y embarazo

- A comienzos de 2025, seguía habiendo pocos datos de las evaluaciones del *floroglucinol*. Sus principales efectos adversos son reacciones alérgicas, incluyendo casos raros de necrólisis epidérmica tóxica, y un riesgo poco claro de teratogenia. Su eficacia contra los síntomas de los trastornos funcionales intestinales recurrentes es incierta. Para los otros problemas clínicos que trata, no tiene eficacia más allá de su efecto placebo. Las mujeres que están o que pudieran quedar embarazadas no deberían usarlo en ningún caso. Es prudente recomendar a los pacientes que no se automediquen con *floroglucinol*.

En 2023, se publicó en Francia el libro de Juliette Ferry-Danini llamado *Pilules roses. De l'ignorance en médecine* [Píldoras rosas. La ignorancia en la Medicina]. Resaltó lo poco que se sabe sobre el *floroglucinol* y que su uso en Francia es amplio, tanto bajo prescripción como por automedicación, para un conjunto amplio de problemas (a) [1]. Por eso, *Prescrire* consideró añadir al *floroglucinol* a nuestra revisión anual de medicamentos a evitar.

En este artículo, revisamos los datos recopilados a través de nuestra búsqueda bibliográfica. Identificamos 7 revisiones sistemáticas relacionadas con diferentes medicamentos “antiespasmódicos” y aproximadamente 15 informes de ensayos clínicos, incluyendo algunos ensayos clínicos publicados desde que en 2020 hicimos una revisión del uso del *floroglucinol* para los problemas clínicos para los que está autorizado en Francia. Abajo presentamos los resultados principales de dichas publicaciones [2-5].

Uso difundido, casi exclusivamente en Francia. A finales de 2024, los únicos países europeos donde estaba autorizado el *floroglucinol* eran Francia e Italia, donde se usa para tratar diferentes problemas, incluyendo ciertos tipos de dolor de abdominal de origen gastrointestinal, biliar, urinario o ginecológico y para las contracciones uterinas durante el embarazo [6,7].

En 2023, el sistema de seguro médico nacional francés pagó aproximadamente €14 millones en reembolsos por el costo de aproximadamente 26,5 millones de cajas de comprimidos de

Fuente Original:

1. Pharmaceutical Technology. MHRA warns women using weight loss jabs must use effective contraception <https://www.pharmaceutical-technology.com/newsletters/mhra-warns-women-using-weight-loss-jabs-must-use-effective-contraception/>
2. Herald. Alertan a mujeres que usan Ozempic para perder peso: deben usar anticonceptivos efectivos y se desconoce el efecto en el bebé. Publicado 5 de junio de 2025. <https://www.heraldo.es/noticias/salud/2025/06/05/alerta-mujeres-inyectan-ozempic-farmacos-perder-peso-anticonceptivos-1829476.html>

floroglucinol. Es probable que los administradores de seguros médicos suplementarios cubrieran buena parte de los restantes €31 millones del costo reembolsable de estas prescripciones [8]. Dado que el *floroglucinol* también es de venta libre, es probable que se vendieran muchas más cajas sin prescripción.

Las comparaciones con un analgésico son escasas y su calidad metodológica es muy baja

En 2020, no identificamos ensayos clínicos aleatorizados diseñados para demostrar el posible beneficio del *floroglucinol* en comparación con un analgésico habitual para los problemas clínicos para los que está autorizado en Francia.

En 2023, se publicó un artículo bastante confuso en el que se reportó una comparación del *floroglucinol* con diferentes analgésicos (pero no con un placebo o con ningún tratamiento) en pacientes con dolor que se originaba en las vías urinarias o biliares. El ensayo clínico, que según se describió estaba conformado por cuatro estudios independientes, parece haber sido ejecutado por un equipo de investigadores italianos.

No se proporcionaron detalles sobre el contexto en el que se inscribió a los pacientes, el método para asignarlos a los diferentes estudios, ni el método de aleatorización. Los estudios no tuvieron enmascaramiento. El protocolo se aprobó en Rusia en 2015 y 2017. Las únicas características de los pacientes que se proporcionaron fueron el sexo, el peso, la edad y la estatura [5].

Presentamos los resultados de un estudio farmacocinético, seguido de los resultados en cuatro estudios:

- para el dolor de las vías biliares, un estudio del *floroglucinol* inyectable versus *metamizol* (también conocido como *dipirone*) en 102 pacientes, y el otro del *floroglucinol* por vía oral versus la *hioscina* (también conocida como *escopolamina*) en 90 pacientes;
- y para el dolor de las vías urinarias, dos estudios controlados con placebo, cada uno en 86 pacientes, como complemento del *dexketoprofeno* inyectable: un estudio usó *floroglucinol* inyectable y el otro, *floroglucinol* por vía oral [5].

Si bien el artículo afirma que estos estudios demuestran que los medicamentos estudiados son equivalentes, la calidad

metodológica y el poder estadístico de los estudios son muy bajos para tomar en cuenta sus resultados.

Otro ensayo clínico, que se publicó como resumen, comparó al *floroglucinol* versus *diclofenaco* versus *diclofenaco* + *floroglucinol* en 108 pacientes con cólicos renales agudos [4]. A comienzos de 2025 no se disponía de detalles metodológicos, y no se reportaron resultados cuantitativos.

Como el resto de los datos de las evaluaciones disponibles sobre el *floroglucinol* para tratar trastornos dolorosos provienen de ensayos clínicos versus placebo o ningún tratamiento, es imposible determinar si ofrece una ventaja sobre los analgésicos habituales.

Cólicos renales: aún no se ha demostrado su eficacia. En dos ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo del *floroglucinol* como complemento de un antiinflamatorio no esteroideo en un total de 489 pacientes con cólicos renales, no se observó una diferencia real en la eficacia analgésica entre los grupos *floroglucinol* y los grupos placebo [2, 9, 10].

Nuestra búsqueda bibliográfica no identificó otros ensayos clínicos para esos trastornos con una calidad metodológica aceptable. Una revisión sistemática Cochrane de 2015 llegó a la conclusión de que los “antiespasmódicos” carecen de eficacia demostrada para tratar los cólicos renales: esta conclusión sigue siendo válida en 2025 [11].

Dolor menstrual: no hay evaluaciones

En una revisión sistemática de 2020 y en nuestra búsqueda bibliográfica actualizada a finales de 2024, no identificamos ningún ensayo clínico aleatorizado de doble ciego que evaluara el *floroglucinol* para tratar el dolor ginecológico o el dolor menstrual [12].

En un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en el que 116 mujeres se sometieron a un aborto quirúrgico, el *floroglucinol* no tuvo una eficacia demostrada frente al dolor relacionado con este procedimiento [2, 12, 13].

Trastornos funcionales intestinales recurrentes: dos ensayos clínicos muy poco convincentes

Nuestra búsqueda bibliográfica identificó dos ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo para el dolor abdominal de origen gastrointestinal [3, 14].

Un ensayo clínico de doble ciego (que ya analizamos en nuestra revisión de 2020) se ejecutó en Francia, en 300 adultos con trastornos funcionales intestinales recurrentes dolorosos. La intensidad del dolor, que se evaluó tras siete días de tratamiento, pareció ser más baja con el *floroglucinol* por vía oral que con el placebo, y la diferencia fue estadísticamente significativa. Sin embargo, una diferencia promedio de 8 mm el séptimo día, en una escala visual analógica que va de 0 mm a 100 mm, tiene una relevancia clínica incierta [2, 14].

El otro ensayo clínico aleatorizado de doble ciego se ejecutó en Corea del Sur en 2009-2010, en 72 adultos con trastornos funcionales intestinales recurrentes dolorosos [3]. Dos tercios de los participantes eran mujeres. Los resultados detallados no se

publicaron hasta 2020. Se aleatorizó a los pacientes para que recibieran 160 mg de *floroglucinol* por vía oral tres veces al día o un placebo, durante dos semanas. Se les dio seguimiento durante una semana más al terminar el tratamiento.

La diferencia en la eficacia entre los grupos fue estadísticamente significativa únicamente al final de la tercera semana de seguimiento, una semana después de interrumpir el *floroglucinol*: el 62% de los pacientes en el grupo *floroglucinol* refirió que sentía al menos una mejora moderada, versus el 31% en el grupo placebo ($p=0,013$) [3]. No se proveyeron detalles sobre otros medicamentos que los pacientes podrían haber usado, ni sobre los resultados a más largo plazo.

Estos dos ensayos clínicos solo aportan evidencia de baja calidad. No se puede descartar que se haya incurrido en el sesgo de publicación —ocultando los ensayos clínicos con resultados desfavorables para el *floroglucinol*— dada la escasez de ensayos clínicos publicados sobre el dolor de origen gastrointestinal, a pesar de que es una dolencia muy frecuente [15].

Riesgo de aborto: un metaanálisis de ensayos clínicos con un riesgo alto de sesgo

Para analizar el riesgo de aborto, un equipo chino realizó una revisión sistemática y un metaanálisis que incluyó a 21 ensayos clínicos con *floroglucinol* versus *magnesio*, ambos administrados por vía intravenosa, en un total de 1.940 embarazadas [16]. Los resultados detallados de estos ensayos clínicos se publicaron entre 2009 y 2017, en la mayoría de los casos solo en chino, y en publicaciones indexadas únicamente en bases de datos chinas y no en bases de datos como Medline o Embase.

En general, los 21 ensayos clínicos analizados tenían una calidad metodológica baja y un riesgo alto de sesgo, sobre todo debido a la falta de información sobre los procedimientos de enmascaramiento [16]. Dado que es difícil acceder a los reportes de estos ensayos clínicos y que el riesgo de sesgo es alto, los resultados de este metaanálisis son demasiado inciertos para tomarlos en cuenta al fundamentar decisiones de los servicios de salud.

Riesgos que se deben tomar en cuenta, sobre todo en mujeres que están o que pudieran quedar embarazadas

Se han atribuido al *floroglucinol* reacciones alérgicas graves, incluyendo shock anafiláctico y necrólisis epidérmica tóxica. Los efectos adversos incluidos en los resúmenes franceses de las características del producto (RCP) de los productos que contienen *floroglucinol* son “erupciones, urticaria (raro), prurito, angioedema (muy raro), shock anafiláctico (hipotensión) y pustulosis exantemática generalizada” [17, 18].

Un estudio epidemiológico identificó a 22.679 recién nacidos, incluidos entre 2004 y 2017 en la base de datos francesa Efemeris, que habían sido expuestos al *floroglucinol* durante el primer trimestre del embarazo. Se observó un riesgo estadísticamente significativo más alto de malformaciones en los recién nacidos expuestos al *floroglucinol* durante este período, con un cociente de probabilidades ajustado (aOR) de 1,21 y un intervalo de confianza del 95% (IC95) de 1,10-1,33 [19,20].

En un análisis limitado a la exposición durante las primeras ocho semanas del embarazo, cuando el riesgo de teratogenia se

considera mayor, el riesgo de malformaciones seguía siendo más alto, al límite de la significancia estadística (aOR 1,10; IC95: 0,98-1,22) [21,22]. A pesar de que este segundo descubrimiento (con una potencia estadística más baja) de ninguna manera contradice al primero, a finales de 2020 la Agencia Francesa de Productos para la Salud (ANSM) decidió, basándose en este segundo análisis, que esta señal de seguridad no ameritaba más acciones.

A finales de 2024, no se disponía de datos sobre la exposición al *floroglucinol* durante el segundo o el tercer trimestre del embarazo y sus consecuencias para el feto.

En la práctica, un posible efecto sobre los síntomas de los trastornos funcionales intestinales recurrentes, pero nada que ofrecer para otros problemas clínicos. A comienzos de 2025, el *floroglucinol* no había probado aportar un beneficio clínico más allá de su efecto placebo, además de un posible efecto modesto, aunque incierto, sobre los síntomas de los trastornos funcionales intestinales recurrentes. Sin embargo, acarrea diferentes riesgos. Solo se comercializa en algunos países del mundo, lo que explica en parte su deficiente evaluación clínica y la escasez de datos de farmacovigilancia.

Los principales riesgos del *floroglucinol* son reacciones alérgicas, incluyendo casos raros de necrólisis epidérmica tóxica y un riesgo poco claro de teratogenia, que es especialmente preocupante en vista de que lo usan mujeres que están o que pudieran quedar embarazadas.

Los “medicamentos a evitar” de *Prescrire* son aquellos que son más peligrosos que beneficiosos para todos los problemas para los que están autorizados en la Unión Europea o en Francia. Esto no se aplica al *floroglucinol*, pero debido únicamente a la incertidumbre sobre un posible beneficio modesto como tratamiento sintomático para pacientes con trastornos funcionales intestinales recurrentes. Para los demás problemas urinarios, ginecológicos, biliares y gastrointestinales para los que está autorizado, no tiene más eficacia que un placebo.

El *floroglucinol* no se debe usar, en ningún caso, en mujeres que están o que pudieran quedar embarazadas, ya que no existe justificación para exponer al feto al más mínimo riesgo asociado a un medicamento sin eficacia demostrada.

Desaconsejar la automedicación con *floroglucinol* puede ayudar a proteger a muchas personas de la exposición innecesaria a este medicamento, sobre todo a las mujeres que están o que pudieran quedar embarazadas.

Notas

a- Este libro obtuvo el premio *Prescrire* en 2024.

Búsqueda bibliográfica y metodología

Utilizando las bases de datos Embase (1974-semana 31 de 2024), Medline (1950-semana 5 de julio de 2024) y la Biblioteca Cochrane (CDSR 2024, número 8), hasta el 8 de agosto de 2024, identificamos las revisiones sistemáticas y ensayos clínicos que evaluaron el *floroglucinol* en las indicaciones para las que está autorizado en Francia. Esta búsqueda bibliográfica se preparó usando la metodología habitual de *Prescrire*, que incluye la

verificación de la elección de los documentos y su análisis, revisión externa y múltiples controles de calidad.

Referencias

1. Ferry-Danini J “Pilules roses - De l'ignorance en médecine” Stock essais, 2023, Paris: 214 pages. Presented in *Rev Prescrire* 2024; **44** (487): 390 + (492): IV cover.
2. Prescrire Editorial Staff “Antispasmodics for abdominal pain” *Prescrire Int* 2020; **29** (216): 158-159.
3. Shin SY et al. “The effect of phloroglucinol in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial” *J Neurogastroenterol Motil* 2020; **26** (1): 117-127.
4. Wei L et al. “Analysis of the effect and value of phloroglucinol combined with diclofenac sodium in the treatment of patients with acute renal colic” (abstract 119) 4th 2022 International Conference on Advances in Biological Science and Technology (ICABST), 29-31 January 2022. *Asia Pacific J of Clin Oncol* 2022; **18** (suppl. 2): 64-65.
5. Corvino A et al. “Phloroglucinol-derived medications are effective in reducing pain and spasms of urinary and biliary tracts: Results of phase 3 multicentre, open-label, randomized, comparative studies of clinical effectiveness and safety” *Adv Ther* 2023; **40** (2): 619-640.
6. EMA “List of nationally authorised medicinal products-phloroglucinol, phloroglucinol trimethylphloroglucinol”: 4 pages.
7. “Phloroglucinol”. In: “Répertoire des spécialités pharmaceutiques” updated 25 July 2024. agence-prd. ansm.sante.fr accessed 25 July 2024.
8. Assurance maladie “Medic’AM: médicaments remboursés par l’Assurance Maladie, par type de prescripteur (données interrégimes)” 14 March 2024; www.data. gouv.fr.
9. Fu W et al. “Efficacy and safety of parecoxib/phloroglucinol combination therapy versus parecoxib monotherapy for acute renal colic: a randomized, double-blind clinical trial” *Cell Biochem Biophys* 2014; **69** (1): 157-161.
10. Boubaker H et al. “Phloroglucinol as an adjuvant analgesic to treat renal colic” *Am J Emerg Med* 2010; **28** (6): 720-723.
11. Afshar K et al. “Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and non-opioids for acute renal colic” (Cochrane Review). In: “The Cochrane Library” John Wiley and Sons, Chichester 2015; issue 6: 105 pages.
12. Blanchard C et al. “Efficacy of phloroglucinol for the treatment of pain of gynaecologic or obstetrical origin: a systematic review of literature of randomised controlled trials” *Eur J Clin Pharmacol* 2020; **76** (1): 1-6.
13. Zhuang Y et al. “The effect of phloroglucinol on pain in first-trimester surgical abortion: a double-blind randomized controlled study” *Contraception* 2010; **81** (2): 157-160.
14. Chassany O et al. “Acute exacerbation of pain in irritable bowel syndrome: efficacy of phloroglucinol/ trimethylphloroglucinol. A randomized, double-blind, placebo-controlled study” *Aliment Pharmacol Ther* 2007; **25** (9): 1115-1123.
15. Blanchard C et al. “Efficacy of phloroglucinol for treatment of abdominal pain: a systematic review of literature and meta-analysis of randomised controlled trials versus placebo” *Eur J Clin Pharmacol* 2018; **74** (5): 541-548.
16. Yuan S et al. “Comparison of the efficacy and safety of phloroglucinol and magnesium sulfate in the treatment of threatened abortion: A meta-analysis of randomized controlled trials” *Medicine* 2019; **98** (24): e16026, 19 pages.
17. ANSM “RCP-Spasfon Lyoc 80 mg” 10 January 2024.
18. Prescrire Editorial Staff “Phloroglucinol: serious allergic reactions” *Prescrire Int* 2010; **19** (109): 218.
19. Prescrire Editorial Staff “Phloroglucinol during pregnancy: poorly defined risks” *Prescrire Int* 2024; **33** (255): 16.
20. ANSM - Comité scientifique permanent reproduction, grossesse et allaitement “Compte rendu de la séance du 6 octobre 2020”: 8 pages.

21. ANSM - Comité scientifique permanent reproduction, grossesse et allaitement "Compte rendu de la séance du 8 décembre 2020": 10 pages.

22. Prescrire Editorial Staff "An approach to preventing adverse drug effects during pregnancy" *Prescrire Int* 2014; **23** (145): 24-26.

Modafinilo. Toxicidad embriofetal y malformaciones congénitas asociadas a *modafinilo* y *armodafinilo*

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2025;28(3)

Tags: advertencia en recuadro (*boxed warnings*) en productos con *modafinilo*, efectos adversos de NUVIGIL, seguridad de *modafinilo*, toxicidad embriofetal *modafinilo* y *armodafinilo*, malformaciones congénitas por exposición intrauterina a medicamentos

El 28 de mayo de 2025 la organización Public Citizen presentó una petición formal a la FDA solicitando medidas regulatorias urgentes para proteger la salud reproductiva de las mujeres en edad fértil expuestas al *modafinilo* (Provigil y genéricos) y *armodafinilo* (Nuvigil y genéricos).

La petición exige que la FDA contraindique el uso de estos medicamentos durante el embarazo y en mujeres con capacidad reproductiva que no utilicen métodos anticonceptivos no hormonales eficaces. Asimismo, se solicita que se incluyan advertencias de recuadro (*boxed warnings*) en el etiquetado/ficha técnica de ambos medicamentos, alertando sobre el riesgo significativo de toxicidad embriofetal y de malformaciones congénitas.

La solicitud se fundamenta en evidencia científica proveniente de estudios en animales que han demostrado toxicidad durante el desarrollo fetal, incluyendo reabsorciones embrionarias, alteraciones viscerales y esqueléticas y disminución del peso fetal. Aunque por razones éticas no se han hecho ensayos clínicos en mujeres embarazadas, múltiples estudios observacionales y datos de la vigilancia post comercialización refuerzan la preocupación.

Los resultados preliminares del Registro de Embarazos de la FDA, obligatorio para estos fármacos, indican una incidencia de malformaciones congénitas mayores entre el 13 y el 17% de los nacimientos de bebés expuestos, muy por encima del 3% observado en la población general. Entre las anomalías más comunes figuran las cardiopatías congénitas, microcefalia, hipospadias y torticollis congénita.

Algunos estudios observacionales realizados en Dinamarca, Reino Unido y otros países han identificado riesgos similares. En ciertos análisis, las mujeres que tomaron *modafinilo* durante el primer trimestre del embarazo presentaron una probabilidad significativamente mayor de tener bebés con malformaciones en comparación con aquellas no expuestas o tratadas con otros estimulantes.

Además, se señala que ha aumentado el uso de estos medicamentos para indicaciones no aprobadas (*off-label*), como el tratamiento del TDAH, fatiga crónica, depresión, esclerosis múltiple y otros trastornos neurológicos o psiquiátricos, lo cual expone a un grupo más amplio de mujeres en edad fértil que podrían no estar utilizando anticonceptivos adecuados o desconocen que están embarazadas, especialmente en las primeras semanas de gestación, cuando el riesgo de daño fetal es mayor.

También se advierte que tanto el *modafinilo* como el *armodafinilo* reducen la eficacia de los anticonceptivos hormonales al inducir las enzimas hepáticas y acelerar su metabolismo, lo que puede provocar embarazos no planificados incluso en mujeres que utilizan métodos anticonceptivos. Esto refuerza la necesidad de exigir métodos anticonceptivos no hormonales (como DIU o preservativos) en mujeres tratadas con estos medicamentos.

A pesar de la amplia evidencia acumulada, la FDA aún no ha tomado acciones regulatorias firmes. En cambio, autoridades sanitarias de países como Australia, Canadá, Irlanda y el Reino Unido ya han contraindicado el uso de *modafinilo* durante el embarazo y han exigido el uso obligatorio de anticonceptivos no hormonales efectivos por las mujeres en edad fértil. Estos países han actualizado los etiquetados/fichas técnicas, han emitido alertas de seguridad y han enviado comunicaciones directas a profesionales de la salud.

Public Citizen considera que la falta de acción por parte de la FDA pone en riesgo la salud pública y contraviene el principio de precaución, recordando que la legislación estadounidense permite exigir cambios urgentes en el etiquetado cuando existe evidencia razonable de riesgo, incluso sin certeza absoluta sobre la causalidad.

El Dr. David Hackney, especialista en medicina materno-fetal de la Universidad Case Western Reserve en Cleveland, afirmó que: "En general, diría que es mejor evitar estos medicamentos durante el embarazo y, como mínimo, se debe informar sobre las preocupaciones existentes y su posible asociación con anomalías congénitas a las pacientes embarazadas o a las personas que podrían quedarse embarazadas que los consumen " y añadió que "es razonable reforzar las advertencias y educar a los profesionales de la salud y al público" [1].

Nikki Zite, MD, MPH, ginecóloga obstetra de la Facultad de Medicina de la Universidad de Tennessee en Knoxville dijo que: "Es necesario que las personas sean conscientes de que muchos medicamentos reducen la eficacia de los anticonceptivos, y de que cuando se consumen medicamentos sin receta médica se exponen al riesgo de que el bebé nazca con defectos congénitos; esa es una mala combinación" [1].

En conclusión, Public Citizen insta a la FDA a emitir de inmediato una contraindicación formal para el uso de *modafinilo* y *armodafinilo* durante el embarazo y en mujeres que puedan quedar embarazadas que no utilizan anticoncepción no hormonales efectivos, así como a incorporar una advertencia clara y destacada en el etiquetado de estos productos. Esto es necesario y urgente para evitar daños graves al feto y para garantizar decisiones informadas por parte de pacientes y profesionales de la salud.

Fuente original:

Public Citizen. Petición de la FDA para exigir la contraindicación del uso de *modafinilo* (PROVIGIL y genéricos) y *armodafinilo* (NUVIGIL) durante el embarazo y en mujeres en edad fértil que no utilizan anticonceptivos no hormonales eficaces, y para añadir advertencias en recuadro sobre la posible toxicidad embriofetal de ambos fármacos. <https://www.citizen.org/wp-content/uploads/2735.pdf>

Referencia relacionada:

1. Robertson, R. These Two Stimulants Should Be Contraindicated During Pregnancy, Group Says. Medpage Today, May 29, 2025. <https://www.medpagetoday.com/obgyn/pregnancy/115812>

Salud Mental

La urgencia de una prescripción psiquiátrica ética y basada en la evidencia

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2025; 28 (3)

Tags: psiquiatría coercitiva incrementa riesgo de suicidio, teoría de “desequilibrio químico” justifica medicalización masiva, origen de enfermedad psiquiátrica y dependencia farmacológica, tratamientos psiquiátricos forzados violan los derechos humanos.

Götzsche plantea que el tratamiento psiquiátrico forzado constituye una violación grave de los derechos humanos y, en determinadas circunstancias es un crimen de lesa humanidad [1]. A partir del Estatuto de Roma y de convenios internacionales, sostiene que prácticas como la hospitalización involuntaria, la administración obligada de fármacos o la aplicación de electrochoques sin consentimiento, son acciones que cumplen con los criterios de persecución, tortura y privación arbitraria de la libertad.

En su análisis, Götzsche destaca que estas políticas estatales no solo lesionan la dignidad humana, sino que añaden sufrimiento a quienes ya se encuentran en situación de vulnerabilidad.

La revisión de la evidencia científica del artículo [1] expone cómo la psiquiatría coercitiva no logra sus objetivos terapéuticos y, por el contrario, incrementa riesgos como el suicidio, la violencia y la discapacidad crónica. También se describe cómo los fármacos y terapias empleadas (antipsicóticos, antidepresivos, estabilizadores del ánimo y la “terapia” con electrochoques), carecen de beneficios clínicamente significativos, presentan daños graves e incluso elevan la mortalidad. Götzsche recuerda que la supuesta teoría del “desequilibrio químico” carece de base científica y ha sido utilizada como un recurso narrativo para justificar la medicalización masiva y mantener a los pacientes dependientes de tratamientos farmacológicos de por vida.

En el plano ético y legal, se resalta que numerosos informes de la ONU, así como fallos judiciales, han calificado estas prácticas como formas de trato cruel e inhumano, e incluso como tortura. Se ha documentado el uso de medidas de contención y medicación forzada como mecanismos de control, más orientados a facilitar la labor del personal que a proteger al

paciente. Además, Götzsche demuestra que, en muchos países, los marcos jurídicos que autorizan la coerción psiquiátrica se vulneran de manera sistemática, sin consecuencias para los responsables.

El texto subraya que el miedo a la coerción constituye un factor de sometimiento que erosiona cualquier posibilidad de relación terapéutica basada en la confianza. Los pacientes son amenazados con medidas de encierro, pérdida de beneficios sociales o exclusión de servicios si rechazan la medicación, lo que perpetúa un círculo de dependencia y sufrimiento.

Frente a ello, el autor propone un cambio de paradigma que elimine las leyes de salud mental que permiten la detención involuntaria y el tratamiento forzado, y que se promuevan modelos de apoyo basados en el respeto a la autonomía, la voluntad y las preferencias de las personas.

Finalmente, Götzsche concluye que la psiquiatría coercitiva no solo fracasa en mejorar la salud mental, sino que constituye una amenaza estructural para la vida y la integridad de los pacientes. Su práctica se convierte en un problema de salud pública, pues amplifica el daño a gran escala y erosiona los principios fundamentales de la medicina y de los derechos humanos.

La invitación del autor es clara y contundente: Debemos trabajar colectivamente para abolir el tratamiento forzado y para construir alternativas terapéuticas centradas en la dignidad, la evidencia científica y la verdadera recuperación de las personas que enfrentan complejas situaciones que amenazan y/o comprometen su salud mental.

Fuente Original:

1. Götzsche, P. Forced treatment in psychiatry is a crime against humanity. Journal of the Academy of Public Health, Jun 30, 2025. <https://publichealth.realclearjournals.org/perspectives/2025/01/forced-treatment-in-psychiatry-is-a-crime-against-humanity/>

Clozapina. Eliminación de la estrategia de evaluación y mitigación de riesgos para la clozapina, un antipsicótico que reduce el recuento de glóbulos blancos (*Elimination of the Risk Evaluation and Mitigation Strategy for Clozapine, an Antipsychotic Drug That Lowers White Blood Cell Counts*)

Worst Pills, Best Pills, mayo de 2025

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2025; 28 (3)*

Tags: efectos adversos de la clozapina

En 1989, la FDA aprobó el fármaco oral *clozapina* (Clozaril, Versacloz y genéricos) para la esquizofrenia resistente al

tratamiento [1]. En 2002, el fármaco también se aprobó para reducir el comportamiento suicida en pacientes con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo.

Las personas que toman *clozapina* corren un mayor riesgo de presentar neutropenia (recuento bajo de glóbulos blancos), que debilita el sistema inmunitario y dificulta la lucha contra infecciones graves o potencialmente mortales. Por este motivo, la prescripción de *clozapina* ha estado sujeta, durante mucho tiempo, a un protocolo de Estrategia de Evaluación y Mitigación de Riesgos, que exige que los pacientes que toman el fármaco se sometan periódicamente a análisis de sangre y a informar sobre su recuento absoluto de neutrófilos (un tipo de glóbulo blanco) para detectar la neutropenia [2].

En febrero de 2025, la FDA anunció que el programa de Estrategias de Evaluación y Mitigación de Riesgos para la *clozapina* finalizaría, aunque la agencia seguía recomendando que los médicos monitorizaran los recuentos absolutos de neutrófilos de los pacientes con la frecuencia indicada en la información para la prescripción del fármaco [3]. La medida de la FDA facilitará que se recete la *clozapina*.

Aunque la FDA señaló que el riesgo de neutropenia grave con *clozapina* no ha cambiado, decidió que el programa de Estrategias de Evaluación y Mitigación de Riesgos "ya no era necesario para garantizar que los beneficios del medicamento compensaran ese riesgo" [4]. La información para la prescripción sigue incluyendo una advertencia de caja negra —la advertencia más contundente de la FDA— sobre la neutropenia grave y otros efectos adversos graves.

Antecedentes de la clozapina

La esquizofrenia es una enfermedad debilitante que suele acompañarse de alucinaciones, delirios, disminución de la expresión verbal y emocional, y otros problemas cognitivos [5]. Si al menos otros dos antipsicóticos (por ejemplo, *quetiapina* [Seroquel y genéricos]) no logran reducir los síntomas y el deterioro funcional a niveles inferiores a moderados [6], se considera que la esquizofrenia es resistente al tratamiento

La *clozapina* es un antipsicótico de segunda generación que se cree que actúa principalmente sobre los sistemas neurotransmisores de la dopamina y la serotonina en el cerebro [7]. La etiqueta destaca dos estudios clínicos.

El primer estudio incluyó a 268 participantes diagnosticados con esquizofrenia, con una puntuación inicial de al menos 45 en la Escala Breve de Calificación Psiquiátrica (*Brief Psychiatric Rating Scale* o BPRS), que no mejoraron tras el tratamiento con el antipsicótico de primera generación *haloperidol* (Haldol y genéricos) y que previamente habían mostrado una respuesta inadecuada a otros tres antipsicóticos [8].

La Escala Breve de Calificación Psiquiátrica oscila entre 0 y 126 —18 ítems puntuados de 0 (ningún síntoma) a 7 (síntomas graves) cada uno—. Los participantes fueron asignados aleatoriamente para recibir durante seis semanas *clozapina* (n=126) o *clorpromazina* (solo genéricos; n=142), un antipsicótico de primera generación. La disminución media de la puntuación en la Escala Breve de Calificación Psiquiátrica fue de 16 en el grupo de *clozapina*, y de 5 en el de *clorpromazina*.

El efecto de la *clozapina* sobre la conducta suicida se demostró en un estudio aleatorizado abierto que comparó la *clozapina* con la *olanzapina* (Zyprexa y genéricos; segunda generación) [9]. En el ensayo participaron 956 pacientes que habían intentado suicidarse o habían sido hospitalizados (en los tres años previos) o con ideación suicida grave y reciente (en la semana anterior).

Los participantes en el ensayo habían sido diagnosticados con esquizofrenia (62%) o trastorno esquizoafectivo (38%), y el 27% de los participantes eran resistentes al tratamiento. En la semana 104 después de iniciar el tratamiento, el grupo de *clozapina* tuvo muchas menos probabilidades que el grupo tratado con *olanzapina* de sufrir un intento de suicidio, una hospitalización o un suicidio consumado (24% y 32%, respectivamente).

Además de la neutropenia, entre los efectos adversos destacados en la advertencia de caja negra de la *clozapina* se incluyen presión arterial y frecuencia cardíaca bajas, síncope (desmayo), convulsiones, miocarditis (inflamación del corazón), cardiomiopatía (debilitamiento del músculo cardíaco), regurgitación de la válvula mitral y aumento de la mortalidad en pacientes ancianos con psicosis relacionada con la demencia [10].

Los efectos adversos más frecuentes asociados a la *clozapina* (que se producen en al menos el 5% de los usuarios) son reacciones del sistema nervioso central, como sedación, mareos/vértigo, cefaleas y temblor; reacciones del sistema nervioso autónomo, como sudoración, hipersalivación y alteraciones visuales; reacciones gastrointestinales, como estreñimiento y náuseas; fiebre; y los síntomas cardiovasculares señalados en la advertencia de caja negra (por ejemplo, frecuencia cardíaca baja).

Antecedentes del programa de Estrategias de Evaluación y Mitigación de Riesgos de la clozapina

Antes del cambio de política de febrero de 2025, el programa de Estrategias de Evaluación y Mitigación de Riesgos, que exigía la FDA, requería que los prescriptores de *clozapina* y las farmacias estuvieran certificados, y que los pacientes cumplieran con los análisis e informes periódicos de los recuentos absolutos de neutrófilos.

Para las personas con recuentos normales de neutrófilos (al menos 1.500/microlitro), antes de iniciar el tratamiento con *clozapina*, se exigían análisis de sangre semanales durante los primeros seis meses, quincenales durante los meses 6-12, y mensuales a partir de entonces [11].

Actualización de los análisis que requiere la FDA por el riesgo de neutropenia

En noviembre de 2024, la FDA convocó a sus Comités Asesores de Seguridad de Medicamentos y Gestión de Riesgos y de Medicamentos Psicofarmacológicos, para considerar si el programa de Estrategias de Evaluación y Mitigación de Riesgos para la *clozapina* debía continuar.

En la reunión, la FDA discutió los estudios observacionales sobre el riesgo de neutropenia causado por la *clozapina* [12, 13]. Una revisión de la literatura identificó 13 estudios publicados hasta julio de 2024 que mostraban que el uso de la *clozapina* se

correlacionaba con un riesgo de neutropenia grave de alrededor del 1% (con una tasa de mortalidad de hasta el 6%, entre aquellos con neutropenia grave).

Otros estudios revisados por el comité asesor conjunto de la FDA incluyeron datos de decenas de miles de usuarios de *clozapina* que recopiló un hospital universitario de Massachusetts, el Sistema Centinela de la FDA y el Departamento de Asuntos de los Veteranos (en inglés Veteran Affairs VA). Por ejemplo, el estudio del VA mostró que entre 6.488 pacientes ambulatorios que entre 1999 y 2023 consumieron *clozapina* se observó neutropenia grave al tercer mes en 9,6 de cada 1.000 pacientes-año revisados, es decir, algo menos del 1%.

En respuesta a la nueva información, el comité votó 14 a 1 para recomendar que la FDA redujera el programa de Estrategias de Evaluación y Mitigación de Riesgos para la *clozapina*, lo que llevó a que la FDA decidiera eliminar el programa en febrero de 2025 [14].

Qué hacer

La *clozapina* solo la debe recetar un psiquiatra, u otro médico con experiencia en trastornos mentales graves, como parte de un tratamiento continuo. Su médico debe controlar su recuento absoluto de neutrófilos antes del tratamiento, y posteriormente con la frecuencia descrita en la información para la prescripción. Póngase en contacto con su médico inmediatamente si experimenta signos o síntomas que pudieran indicar una infección grave [15].

Referencias

1. HLS Therapeutic (USA). Label: clozapine (CLOZARIL). January 2025.

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2025/019758s1061bl.pdf. Accessed March 6, 2025.

2. *Ibid.*

3. Food and Drug Administration. Frequently asked questions | clozapine REMS modification. February 24, 2025. <https://www.fda.gov/drugs/postmarket-drug-safety-information-patients-and-providers/frequently-asked-questions-clozapine-rems-modification>. Accessed March 6, 2025.

4. *Ibid.*

5. Fischer BA, Buchanan RW. Schizophrenia in adults: clinical features, assessment, and diagnosis. *UpToDate*. July 5, 2023.

6. Kane J, Rubio JM, Kishimoto T, Correll CU. Treatment-resistant schizophrenia. *UpToDate*. August 15, 2024.

7. HLS Therapeutic (USA). Label: clozapine (CLOZARIL). January 2025. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2025/019758s1061bl.pdf. Accessed March 6, 2025.

8. *Ibid.*

9. *Ibid.*

10. *Ibid.*

11. *Ibid.*

12. Food and Drug Administration. Transcripts for the joint meeting of the Drug Safety and Risk Management Advisory Committee and the Psychopharmacologic Drug Advisory Committee. November 19, 2024. <https://www.fda.gov/media/185361/download>. Accessed March 6, 2025.

13. LaCivita C. Summary of the studies conducted for FDA's re-evaluation of the clozapine REMS. Drug Safety and Risk Management Advisory Committee and the Psychiatric Drugs Advisory Committee meeting. November 19, 2024. <https://www.fda.gov/media/183654/download>. Accessed March 6, 2025.

14. Duerr HA. FDA committees vote to dismiss clozapine REMS. *Psychiatric Times*. November 21, 2024.

15. HLS Therapeutic (USA). Label: clozapine (CLOZARIL). January 2025. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2025/019758s1061bl.pdf. Accessed March 6, 2025.

Inhibidores Selectivos de Recaptación de Serotonina (ISRS). Aprendizajes tras medio siglo de la medicalización de condiciones humanas cotidianas que afectan la salud mental

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2025; 28 (3)

Tags: riesgos y beneficios de la fluoxetina, medicalización de trastornos depresivos, Prozac tras medio siglo de uso, medicalización de problemas cotidianos

Han transcurrido más de cinco décadas desde el descubrimiento de la *fluoxetina*, primer fármaco del grupo de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), que transformaron el tratamiento de la depresión por su mejor tolerancia y menor riesgo de sobredosis que con los antidepresivos tricíclicos.

Estos fármacos se han prescrito a millones de personas en todo el mundo y siguen siendo relevantes (se estima que en 2021 se produjeron 332 millones de casos de trastorno depresivo mayor) [1, 2]. La utilización de los ISRS se ha acompañado de debates y alertas regulatorias, como la advertencia de la FDA en 2004 sobre un posible aumento del riesgo de suicidio en jóvenes, y el reconocimiento de que su suspensión abrupta puede causar un síndrome de abstinencia prolongado, por lo que hay que reducir la dosis de forma gradual.

La psiquiatra Joanna Moncrieff, profesora de Psiquiatría Crítica y Social en el University College de Londres, plantea tres cuestionamientos centrales en su libro *Chemically Imbalanced*:

1. La magnitud real de su eficacia.
2. El sustento de la hipótesis serotoninérgica como causa de la depresión.
3. La tendencia a medicalizar problemas cotidianos y experiencias humanas como la tristeza o el duelo.

La evidencia sobre su efectividad es contradictoria, con metaanálisis que informan beneficios clínicos mínimos frente a placebo [2] y otros que demuestran ventajas significativas [3].

Según Moncrieff, la hipótesis de un déficit de serotonina (o de la disminución de su actividad en el cerebro), carece de confirmación definitiva como causa del problema [4], aunque algunos clínicos consideran suficiente la eficacia terapéutica sin conocer completamente el mecanismo de acción.

Moncrieff advierte sobre la ampliación del diagnóstico de trastornos mentales que pueden inflar las tasas aparentes de enfermedad y favorecer la prescripción excesiva, especialmente ante la limitada disponibilidad de intervenciones no farmacológicas.

Ha aumentado la tendencia a convertir los estados de tristeza, preocupación, las conductas inadecuadas o las situaciones de miseria en diagnósticos médicos. Un seguimiento en Nueva Zelanda reveló que el 35% de los adolescentes y el 44% de los adultos cumplían criterios para etiquetarlos con un trastorno mental, lo que plantea la duda de si se trata de un incremento real o de una redefinición de lo que se clasifica como enfermedad [5].

Las guías NICE [6] recomiendan no usar antidepresivos como primera opción en casos de depresión leve, priorizando la ayuda guiada y reservando la combinación de terapia psicológica y farmacológica para casos más graves. Sin embargo, la falta de recursos, la escasez de tiempo en atención primaria y la presión por ofrecer soluciones rápidas facilitan el uso extendido de los ISRS sin abordar los factores psicosociales subyacentes.

En la mayoría de los casos los antidepresivos se prescriben sin atender las causas estructurales de los problemas psicosociales que originan el problema. Un estudio en *The Lancet Psychiatry* calcula que alrededor del 9% de las mujeres y cerca del 7% de los hombres con depresión mayor reciben un tratamiento básico (farmacoterapia o psicoterapia), lo que evidencia que hay una gran demanda de atención no cubierta.

A pesar de las controversias, no se propone interrumpir de forma abrupta la prescripción de los ISRS ni su consumo, sino fomentar un uso más racional, basado en la mejor evidencia científica disponible, y complementado con estrategias de atención integral para responder a la elevada necesidad insatisfecha y creciente en salud mental.

Por otra parte, Gøtzsche denuncia la persistencia del mito del “desequilibrio químico” en la información oficial de los prospectos sobre antidepresivos, critica la pasividad de la MHRA ante esta tergiversación de la información que se ofrece a los consumidores y llama a un debate más honesto y riguroso sobre la verdadera naturaleza de la depresión y el rol limitado de los fármacos antidepresivos en su tratamiento [7].

Gøtzsche cuestiona que los prospectos de antidepresivos en el Reino Unido sigan afirmando que la depresión se debe a un

“desequilibrio químico en el cerebro” [7] porque considera que ese tipo de mensajes induce a los pacientes a creer que tienen un desequilibrio neurobioquímico permanente que solo puede corregirse con fármacos antidepresivos, lo cual fomenta la cronificación del tratamiento y refuerza la dependencia farmacológica de personas infelices.

En su artículo, Gøtzsche también enfatiza que no existe evidencia científica sólida que respalde esa teoría, desmentida recientemente en la revisión sistemática y rigurosa liderada por la psiquiatra Joanna Moncrieff y afirma que: “Hay abundante evidencia de que las personas se deprimen porque viven vidas deprimentes. La depresión NO es un trastorno cerebral... Tenemos conocimiento de varias publicaciones recientes que proponen otros mecanismos etiológicos que podrían ser la base de la depresión y afecciones relacionadas. La evidencia en desarrollo continúa bajo revisión exhaustiva y forma parte de las evaluaciones continuas del balance riesgo-beneficio de los medicamentos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina” [7].

Fuente original:

The Lancet. 50 years of SSRIs: weighing benefits and harms. The Lancet, Vol 405(10490), 1641. May 10, 2025.
[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(25\)00981-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(25)00981-X/fulltext)

Referencias relacionadas citadas en el artículo original:

1. Para obtener más información sobre la carga mundial de la depresión, consulte los artículos de Lancet 2024; 403: 2133–61.
2. Estudio que encontró que los efectos de los antidepresivos eran insignificantes en comparación con el placebo, consulte Prev Treat 2002; 5: 23.
3. Metaanálisis de Lancet de 2018, consulte Lancet 2018; 391: 1357–66.
4. Para obtener más información sobre la hipótesis de la serotonina en la depresión, consulte J Pharmacol Exp Ther 1975; 193: 804-11.
5. Estudio longitudinal de la salud mental en Nueva Zelanda disponible en: JAMA Netw Open 2020; 3: e203221.
6. Guías NICE para manejo de la depresión disponibles en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng222>.

Otras referencias:

7. Gøtzsche, P. False Information in UK Package Inserts for Antidepressants About a Chemical Imbalance. Mad in America, Apr 3, 2025.
<https://www.madinamerica.com/2025/04/false-information-uk-antidepressants/>

Manejo médico del TDAH en adultos: parte 1 (*Medical management of ADHD in adults: part 1*)

L. Leaver

BMJ, Drug & Therapeutics Bulletin 2025;63(5), DOI [10.1136/dtb.2024.000019](https://doi.org/10.1136/dtb.2024.000019) abril de 2025

<https://dtb.bmj.com/content/63/5/74>

Traducido por Salud y Fármacos, Publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2025;28(3)

Tags: trastorno por déficit de atención e hiperactividad en adultos, comorbilidades en adultos con TDAH, tratamiento no farmacológico de TDAH; modificaciones ambientales en adultos con TDAH

Resumen

El trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) en adultos es frecuente, incapacitante y, a menudo pasa inadvertido.

La comorbilidad es muy común y puede agravar el impacto del TDAH. Es importante que el diagnóstico de TDAH se realice tras una evaluación de gran calidad. Los síntomas y las consecuencias sociales pueden mejorarse con el tratamiento, especialmente con medicamentos. El tratamiento no farmacológico puede ser más eficaz en quienes también toman medicamentos, y la psicoeducación y las modificaciones ambientales también son

importantes. Los estimulantes como el *metilfenidato* y la *lisdexanfetamina* se recomiendan como medicamentos de primera elección. La elección del fármaco puede adaptarse a las

circunstancias del paciente, especialmente a la duración de acción prevista, y luego ajustarse semanalmente según la respuesta.

Revisión Cochrane: Los antidepresivos ISRS/IRSN son eficaces para el trastorno de ansiedad generalizada (Cochrane Review: *SSRI/SNRI Antidepressants Effective for Generalized Anxiety Disorder*)

Worst Pills, Best Pills junio de 2025

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2025;28(3)*

Tags: precaución en la prescripción de antidepresivos, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), tratamiento de la ansiedad

Según una revisión sistemática de la Biblioteca Cochrane realizada en 2025, los antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y los inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN) son tratamientos seguros y eficaces para el trastorno de ansiedad generalizada (TAG) [1]. Como ejemplos de estos fármacos, cabe citar el ISRS *escitalopram* (Lexapro y genéricos) y los IRSN *venlafaxina* (Effexor XR y genéricos) y *duloxetina* (Cymbalta, Drizalma Sprinkle, y genéricos).

Sin embargo, la evidencia para respaldar esta conclusión se limitaba al uso de los fármacos a corto plazo (siete meses o menos) y no incluía comparaciones con otros fármacos o con psicoterapia (terapia de conversación). En el caso de la depresión, el Grupo de Investigación en Salud de Public Citizen ha clasificado a muchos ISRS e IRSN como fármacos de Uso Limitado o No Usar debido a sus efectos adversos y a su eficacia limitada [2].

Antecedentes

El trastorno de ansiedad generalizada (TAG) es una condición psiquiátrica que implica sentimientos intensos y persistentes de ansiedad que superan las preocupaciones normales [3]. Se desconoce la causa, aunque es probable que los factores genéticos y ambientales contribuyan de forma importante. Aunque no se comprende del todo el mecanismo por el que los antidepresivos actúan sobre la ansiedad, estos fármacos modulan los neurotransmisores noradrenalina (norepinefrina) y serotonina, ambos asociados a los circuitos cerebrales relacionados con el estrés.

El diagnóstico del TAG requiere la detección de una preocupación excesiva que dure al menos seis meses, dificultad para controlar esa preocupación, incapacidad social y laboral significativas y al menos tres de estos síntomas específicos: inquietud, fatiga, falta de atención, tensión muscular, trastornos del sueño o irritabilidad [4]. El diagnóstico es inadecuado si existe una causa física que pueda explicar la ansiedad.

Aproximadamente el 3% de las personas en EE UU afirman haber experimentado TAG en el último año; el trastorno es dos veces más frecuente en mujeres que en hombres [5].

La terapia cognitivo-conductual es un tratamiento de primera línea para el TAG [6]; lo típico son de 10 a 15 sesiones de una hora. Dicha psicoterapia incluye recomendaciones para relajarse y otras estrategias para enfrentar la situación. Si la terapia cognitivo-conductual no funciona o no es una opción debido a

restricciones por el precio o la falta de tiempo, se puede considerar el tratamiento con antidepresivos, junto con otra terapia de conversación o en combinación [7]. También se utilizan terapias de atención plena (o mindfulness) [8].

La revisión Cochrane

La revisión Cochrane [9] evaluó ensayos aleatorizados, controlados, ampliamente difundidos, que se habían concluido para octubre de 2022. Los estudios solo se incluyeron si el TAG era el principal problema médico que se estaba tratando, aunque también podían estar presentes comorbilidades psiquiátricas (por ejemplo, depresión). Se excluyeron los ensayos que incluían el uso regular de benzodiazepinas que a menudo se utilizan para tratar la ansiedad.

La revisión incluyó 37 ensayos únicos, aleatorizados, controlados con placebo, en los que participaron 12.226 personas y cuya duración osciló entre 4 y 28 semanas. Todos los participantes tenían un TAG clasificado como moderado a grave. Quince estudios se realizaron en EE UU y 14 fueron multinacionales.

Los antidepresivos aportaron un beneficio significativo en todos los estudios: redujeron en al menos un 50% la puntuación que obtuvieron los participantes en la Escala de Ansiedad de Hamilton [10], una autoevaluación de 14 reactivos con puntuaciones que oscilan entre 0 (sin signos ni síntomas) y 56 (ansiedad muy grave). En un subconjunto de 7.267 participantes, la probabilidad de que se redujera la puntuación de la escala de ansiedad fue un 41% superior en los que recibieron tratamiento con antidepresivos que en los que recibieron placebo; la evidencia se calificó como de "alta certeza".

En otro subconjunto de 11.793 participantes, el número de pacientes que abandonaron el tratamiento debido a efectos adversos fue significativamente mayor en el grupo tratado con antidepresivos, y se estima que afectó a 1 de cada 17 personas en tratamiento con antidepresivos; la evidencia también se calificó como de "alta certeza". Se calcula que uno de cada siete participantes tratados con antidepresivos logró al menos una mejora del 50% en la escala de valoración.

En consecuencia, los autores de Cochrane concluyeron que "tienen un alto grado de confianza en que los antidepresivos son más eficaces que el placebo". Estos autores advirtieron, sin embargo, que la "evidencia no es lo suficientemente contundente como para convertirse en una guía clínica" para aquellas personas con otras condiciones médicas concurrentes, ya que tales individuos no se incluyeron en los análisis.

Los eventos adversos que se consideraron en los ensayos incluyeron somnolencia o adormecimiento; agitación o ansiedad; y deseos, gestos o acciones suicidas. Ninguno de los ensayos

evaluó caídas, hipotensión (presión arterial baja), deterioro de la memoria o síntomas de abstinencia. El riesgo de sesgo fue "incierto" en 21 de los estudios incluidos, porque el financiador o el papel del financiador no estaba claro y fue "alto" en 15 estudios, porque el ensayo había sido patrocinado por una compañía farmacéutica. Aunque la revisión incluyó datos sobre ocho clases diferentes de antidepresivos, esencialmente todos los estudios se referían solo a los ISRS y los IRSN.

En las etiquetas recientes de los productos *escitalopram* [11], *duloxetine* [12] y *venlafaxina* [13] se enumeran los siguientes efectos adversos frecuentes: sequedad de boca, insomnio, somnolencia, estreñimiento, disminución del apetito, hiperhidrosis (sudoración), náuseas, eyaculación anormal, impotencia, disminución de la libido y anorgasmia (no alcanzar el orgasmo). Cada uno de estos efectos adversos se produjo al menos un 5% de las veces y con una frecuencia dos veces mayor con el uso del fármaco que con el placebo.

Qué hacer

Si padece ansiedad grave y constante, consulte a un especialista en salud mental sobre el diagnóstico y las opciones de tratamiento, incluyendo los fármacos ISRS e IRSN pueden ser de ayuda. Los efectos adversos de los fármacos ISRS e IRSN son motivo de preocupación y su seguridad y eficacia a largo plazo para tratar el TAG aún no se han establecido. Además, estos fármacos no se han comparado rigurosamente con la terapia cognitivo-conductual, ya sea sola, o en combinación con otros medicamentos.

Referencias

1. Kopcalic K, Arcaro J, Pinto A, et al. Antidepressants versus placebo for generalised anxiety disorder (GAD). *Cochrane Database Syst Rev*. 2025;1(1):CD012942.

2. Do Not Use: duloxetine (CYMBALTA). *Worst Pills, Best Pills News*. June 2012. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/795>. Accessed April 10, 2025.
3. National Institute of Mental Health. Generalized Anxiety Disorder: When Worry Gets Out of Control. U.S. Department of Health and Human Services. NIH Publication No. 22-MH-8090. Revised 2022.
4. Munir S, Takov V. Generalized anxiety disorder. *StatPerls*. October 17, 2022.
5. Baldwin D. Generalized anxiety disorder in adults: epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, course, assessment, and diagnosis. *UpToDate*. January 10, 2025.
6. Craske M. Generalized anxiety disorder in adults: cognitive behavioral therapy and other psychotherapies. *UpToDate*. May 1, 2024.
7. Craske M, Bystritsky A. Generalized anxiety disorder in adults: management. *UpToDate*. March 28, 2024.
8. Mindfulness as an alternative to the antidepressant medication escitalopram for anxiety disorder. *Worst Pills, Best Pills News*. July 2023. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/1540>. Accessed April 8, 2025.
9. Kopcalic K, Arcaro J, Pinto A, et al. Antidepressants versus placebo for generalised anxiety disorder (GAD). *Cochrane Database Syst Rev*. 2025;1(1):CD012942.
10. Hamilton Anxiety Rating Scale. <https://psychology-tools.com/test/hamilton-anxiety-rating-scale>. 2025. Accessed April 8, 2025.
11. AbbVie Inc. Label: escitalopram (LEXAPRO). October 2023. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/021323s0581bl.pdf. Accessed April 10, 2025.
12. Eli Lilly and Company. Label: duloxetine (CYMBALTA). August 2023. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/021427s055s0571bl.pdf. Accessed April 8, 2025.
13. Norwich Pharmaceutical, Inc. Label: venlafaxine extended-release tablets https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/215429s0001bl.pdf. Accessed April 8, 2025.

Farmacia

Argentina. Farmacias deberán exhibir un código QR con la lista de precios de todos sus medicamentos

Administración Nacional de Medicamentos y Tecnología Médica (ANMAT), 4 de abril de 2025

<https://www.argentina.gob.ar/noticias/farmacias-deberan-exhibir-un-codigo-qr-con-la-lista-de-precios-de-todos-sus-medicamentos>

Es una nueva herramienta para que los ciudadanos puedan comparar valores libremente.

La Resolución conjunta 2/2025, publicada hoy en el Boletín Oficial y elaborada conjuntamente por las Secretarías de Gestión Sanitaria y de Industria y Comercio, establece que todas las farmacias deberán exhibir un código QR que permita a los consumidores acceder a la lista de precios completa de los medicamentos que comercializan.

Esta iniciativa, que representa un avance significativo en el proceso de digitalización sanitaria, tiene como objetivo contribuir a que los ciudadanos puedan tomar decisiones informadas y autónomas, eliminando la dependencia de intermediarios y la burocracia innecesaria.

La utilización del código QR se presenta como una solución tecnológica accesible y práctica para la vida cotidiana. Deberá ubicarse en un lugar visible dentro del local de modo tal que los consumidores puedan escanearlo desde sus celulares y visibilizar

la información de manera rápida y simple. El mismo se colocará en un cartel con la leyenda "Consulte aquí la lista de precios de medicamentos".

La medida responde a lo establecido por la Resolución N° 4/2025 de la Secretaría de Industria y Comercio del Ministerio de Economía respecto a que la exhibición de precios debe efectuarse en forma clara y que cuando se realice mediante listas, éstas deberán exponerse en los lugares de acceso, de venta o atención, a la vista del público en formato físico y/o digital.

"La Resolución 4/25 de la Secretaría de Comercio a cargo de Esteban Marzorati le permite dar un gran paso (que nadie se había animado a dar) al Ministro de Salud Mario Lugones: que los consumidores puedan comparar los precios de los medicamentos que compran", destacó al respecto el Ministro de Desregulación y Transformación del Estado, Federico Sturzenegger.

Esta normativa busca garantizar la transparencia en la información de precios y facilitar el acceso del consumidor a datos esenciales, promoviendo así una mayor autonomía en la

toma de decisiones de compra. Los comercios contarán con un plazo de 30 días a partir de la publicación de la resolución para implementar esta medida.

Argentina. Las farmacias reafirmadas como garantes de la seguridad en la dispensación de medicamentos Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2025; 28 (3)

Tags: tensiones existentes entre la desregulación económica y la protección de la salud pública en Argentina; función farmacéutica en la orientación, conservación, seguridad y entrega de medicamentos

La Cámara Federal argentina suspendió artículos centrales del DNU 70/2023 que habilitaban la venta libre de medicamentos fuera del circuito farmacéutico. La medida responde a una acción presentada por la Confederación Farmacéutica Argentina (COFA) y la Federación Farmacéutica de la República Argentina (FEFARA), que advirtieron los riesgos sanitarios y profesionales de la desregulación impulsada por el Gobierno Nacional.

El fallo restituye el esquema previo que exige que todo medicamento, incluso de venta libre, se dispense en farmacias habilitadas y bajo supervisión de un farmacéutico. Asimismo, quedó sin efecto la norma que permitía a un profesional dirigir más de un establecimiento, práctica que, según el tribunal, comprometía la función sanitaria.

Los jueces enfatizaron que la actividad farmacéutica trasciende a lo comercial y forma parte integral del sistema de salud. Tanto la

COFA como la FEFARA celebraron la resolución por reafirmar el carácter indelegable de la función farmacéutica en la orientación, conservación, seguridad y entrega de medicamentos.

El fallo además evidencia las tensiones existentes entre la desregulación económica y la protección de la salud pública. Mientras algunas jurisdicciones se adhirieron a la flexibilización, provincias como Santa Fe nunca permitieron la venta de fármacos fuera de las farmacias, consolidando la relevancia de un marco legal que priorice la seguridad de los pacientes.

En conclusión, la sentencia reafirma que la prescripción y la dispensación de medicamentos son actos sanitarios esenciales y no simples transacciones comerciales, protegiendo la farmacia como institución de salud pública.

Fuente original:

Redacción Casilda Plus. La justicia suspendió la venta de medicamentos fuera de las farmacias. 26 de abril de 2025.

https://www.casildaplus.com/actualidad/sociedad/la-justicia-suspendio-la-venta-de-medicamentos-fuera-de-las-farmacias_a680cd9c076df5dab0d12b7e7

EE UU. Los farmacéuticos como centinelas de la seguridad del paciente ante las falencias regulatorias

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2025; 28 (3)

Tags: funciones de los farmacéuticos, farmacovigilancia de medicamentos contaminados, medicamentos procedentes de plantas de manufactura cuestionadas

Una investigación de ProPublica ha revelado prácticas preocupantes de la FDA al otorgar exenciones confidenciales a más de 20 plantas farmacéuticas con antecedentes de incumplimiento de las buenas prácticas de manufactura, permitiendo la entrada a EE UU de al menos 150 medicamentos fabricados en condiciones deficientes, principalmente en India.

Los esfuerzos de los países por garantizar el abastecimiento de fármacos deben centrarse en asegurar la calidad del producto, para así proteger a los consumidores. Llama la atención que los funcionarios de la FDA, en algunos casos, hayan priorizado la disponibilidad sobre la calidad, y se haya aceptado la importación de productos que los inspectores de la misma agencia habían puesto bajo alerta de importación por haber detectado falta de adherencia a las buenas prácticas de manufactura.

Entre los casos más notorios se encuentran Sun Pharma e Intas Pharmaceuticals, cuyos productos, a pesar de estar involucrados en reportes de eventos adversos graves, continuaron distribuyéndose en el mercado estadounidense bajo excepciones a las alertas de importación.

Los medicamentos implicados incluyeron tratamientos críticos como: antiepilépticos (*clonazepam*), sedantes (*flibanserín*), antidepresivos (*bupropión*), agentes inmunosupresores e inyectables estériles como *bromuro de vecuronio*, asociado a quejas por contaminación con partículas de vidrio.

Se reportaron más de 600 eventos adversos directamente vinculados a productos eximidos, incluyendo hospitalizaciones y muertes sin que la FDA iniciara investigaciones sistemáticas ni fortaleciera la vigilancia posterior, según el reportaje [1].

Ante la fragilidad del sistema regulatorio descrita, los farmacéuticos, especialmente aquellos en farmacias comunitarias, hospitales y centros ambulatorios, pueden tener un rol crítico como primera línea de defensa para proteger la salud y la vida de los pacientes.

Los farmacéuticos con su conocimiento técnico y cercanía con los pacientes están en una posición única para compensar la debilidad institucional mediante vigilancia activa, criterio clínico informado y una actitud proactiva ante la incertidumbre regulatoria.

El informe periodístico [1] ofrece una lista de funciones que los farmacéuticos podrían realizar como centinelas de la seguridad farmacéutica en:

- Detectar señales tempranamente: los farmacéuticos pueden, mediante la inspección visual y entrevistas farmacoterapéuticas, identificar fármacos de calidad comprometida o efectos adversos potencialmente atribuibles a medicamentos de origen incierto.
- Educar al paciente sobre la calidad y el riesgo: informar sobre posibles alteraciones en el olor, color, forma de los medicamentos o eficacia reducida en medicamentos genéricos y verificar si son provenientes de plantas bajo investigación o sanción regulatoria.
- Participar en la notificación activa de eventos adversos: promover y facilitar el reporte de los eventos adversos a los sistemas de farmacovigilancia de cada país, incluso cuando la información no sea concluyente.
- Hacer una revisión crítica de terapias importadas: Verificar la fuente, el fabricante y el estado regulatorio de los medicamentos, especialmente si se han adquirido a proveedores externos o cuando hay cambios inesperados en la respuesta del paciente.

- Colaborar con otros profesionales de la salud: ante síntomas atípicos, contribuir al diagnóstico diferencial y evitar continuar terapias potencialmente dañinas asociadas a lotes o marcas específicas.

Implicaciones regulatorias y éticas

Según el informe [1] la agencia no realizó pruebas rutinarias de los medicamentos procedentes de fuentes dudosas para garantizar su seguridad, y el público no ha sido informado de forma proactiva cuando los medicamentos quedaron exentos de las prohibiciones de importación.

Esta situación evidencia una tensión persistente entre asegurar el acceso a medicamentos esenciales y garantizar su calidad y seguridad, una tensión que pone a prueba los fundamentos de la farmacovigilancia y la confianza pública en las autoridades sanitarias.

Fuente Original:

1. Cenziper, D; Rose, M; Roberts, B; Hwang, I. Threat in Your Medicine Cabinet: The FDA's Gamble on America's Drugs. ProPublica. Jun 17, 2025. <https://www.propublica.org/article/fda-drug-loophole-sun-pharma>

Visitas al servicio de urgencias por eventos relacionados con la medicación con o sin intervención del farmacéutico: el estudio aleatorizado URGEIM (*Emergency Department Visits for Medication-Related Events With vs Without Pharmacist Intervention: The URGEIM Randomized Clinical Trial*)

M. Villet, M. Laureau, D. Perier, et al.

JAMA Intern Med. 2025;185(6):669–678. doi:10.1001/jamainternmed.2025.0640

<https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/article-abstract/2833309>

Traducido por Salud y Fármacos, Publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2025; 28 (3)

Tags: transición de la atención dirigida por farmacéuticos, reducir visitas a urgencias por eventos relacionados con medicamentos, disminución de hospitalizaciones por reacciones adversas a medicamentos

Resumen

Importancia: Los eventos relacionados con medicamentos (ERM) son una causa frecuente de visitas al servicio de urgencias (SU) y de daño a los pacientes.

Objetivo: Evaluar la eficacia de un programa de transición de atención dirigido por farmacéuticos para reducir las visitas a urgencias relacionadas con el mismo ERM en los próximos seis meses, en comparación con la atención habitual.

Diseño, Entorno y Participantes: Este ensayo clínico prospectivo, abierto y aleatorizado de grupos paralelos se llevó a cabo entre noviembre de 2018 y julio de 2021 en el SU del Hospital Universitario de Montpellier, Francia, con un período de seguimiento de 6 meses.

Se incluyeron pacientes adultos con un ERM detectado al ingreso en SU. Los ERM incluyeron eventos adversos a medicamentos con o sin uso inapropiado e incumplimiento de la medicación, así como falta de adherencia al tratamiento asociada a una evolución clínica desfavorable. Los desenlaces se evaluaron de forma ciega,

sin conocer al brazo al que habían sido aleatorizados. Los datos se analizaron de enero de 2022 a marzo de 2024.

Los participantes en la intervención fueron asignados aleatoriamente a un programa de transición de atención dirigido por un farmacéutico o a la atención habitual. La atención habitual incluía la elaboración de un historial de medicación por parte del farmacéutico de urgencias.

En el grupo de transición de la atención, tras dar de alta al paciente, los farmacéuticos de urgencias realizaron una llamada telefónica a su médico de cabecera y a su farmacéutico comunitario, junto con una carta, para informarles sobre el tipo de ERM, la medicación sospechosa y las recomendaciones de tratamiento.

Principales resultados y mediciones: El resultado primario fue la proporción de pacientes que acudieron a urgencias por el mismo ERM a los 6 meses (mismo síntoma y medicación). Los resultados secundarios incluyeron la proporción de visitas a urgencias por todas las causas y las causas relacionadas con ERM, hospitalizaciones, fallecimientos y visitas a la consulta médica.

Resultados: De los 330 pacientes analizados, 187 (56,7%) eran mujeres, la mediana de edad (RIC) fue de 71 (50-83) años y la

mediana del número de medicamentos para consumir en su domicilio (RIC) fue de 6 (3-10). Un total de 167 pacientes fueron asignados aleatoriamente al grupo de transición de atención y 163 al grupo control.

A los 6 meses, menos participantes en el grupo de transición de atención hicieron visitas al departamento de emergencias relacionadas con el mismo ERM (5 [3,0%] frente a 36 [22,1%]; diferencia de riesgo [DR], -19,1 puntos porcentuales; IC del 95%: -26,0 a -12,2; $P < 0,001$); visitas al departamento de emergencias por todas las causas (35 [21,0%] frente a 57 [35,0%]; DR de -14,0 puntos porcentuales; IC del 95%: -23,6 a -4,4); hospitalización relacionada con el mismo ERM (3 [1,8%] frente a 29 [17,8%]; DR de -16,0 puntos porcentuales; IC del 95%: -22,2 a -9,8) y más visitas al consultorio del médico de cabecera (88 de 158 [55,7%] frente a 26 de 146 [17,8%]; DR de 37,9 puntos porcentuales; IC del 95%: 28,0 a 47,8) y las visitas a consultorios especializados (67 de 158 [42,4%] frente a 35 de 146 [24,0%]; DR de 18,4 puntos porcentuales; IC del 95%: 8,1 a

28,8) se relacionaron con la misma ERM. La hospitalización por cualquier causa y la mortalidad fueron similares entre los grupos.

Conclusiones y relevancia: En este ensayo clínico aleatorizado, una intervención de cuidados transicionales gestionada por farmacéuticos en el servicio de urgencias y dirigida a pacientes con ERM, redujo significativamente las visitas a urgencias y las hospitalizaciones por el mismo ERM. Esta estrategia ofrece un enfoque novedoso para reducir los daños relacionados con los fármacos si se replica en ensayos posteriores.

Significado: Una intervención de transición de la atención dirigida por farmacéuticos para pacientes que acudieron al servicio de urgencias con ERM resultó en una importante reducción de las visitas posteriores al servicio de urgencias relacionadas con ERM.

Registro del ensayo: ClinicalTrials.gov. Identificador: NCT03725046

Utilización

Uso de estimulantes sexuales en la tercera edad: riesgos y consecuencias en el sistema cardiovascular (Uso de estimulantes sexuais na população de homens longevos: riscos e consequências ao sistema cardiovascular)

B. da Sila Sousa, A. de Amorim, C. Leal Cardoso, E. Neuhauss, R. Carvalho da Silva, et al

Revista Diálogos em Gerontologia 2025;1(1), 11 de marzo de 2025.

<https://revista.redegeronto.com.br/index.php/dialogos/article/view/40>

Traducido por Salud y Fármacos, Publicado en Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2025; 28 (3)

Tags: salud sexual en el adulto mayor; riesgos de automedicación de estimulantes sexuales en adultos mayores, barreras de acceso a información segura que mejore la salud sexual en adultos mayores

Introducción: El proceso de envejecimiento suele asociarse con la aparición de enfermedades crónicas. En los últimos años, se ha observado un aumento en la incidencia de enfermedades de transmisión sexual (ETS) en la tercera edad, así como en el uso de estimulantes sexuales. Este aumento está estrechamente relacionado con la búsqueda del placer sexual. El uso indiscriminado de estimulantes sexuales puede afectar directamente la función cardiovascular.

Si bien el Ministerio de Salud está implementando campañas preventivas para informar sobre los riesgos de las ETS, estas iniciativas carecen de una estrategia que aborde los riesgos para los sistemas corporales.

Objetivo: Resaltar y analizar la relevancia del debate sobre la sexualidad en la población adulta mayor, con especial atención a sus impactos en el sistema cardiovascular y la necesidad de incluir este enfoque en las campañas públicas.

Método: Se realizó una revisión bibliográfica en las plataformas de investigación del Centro Latinoamericano y del Caribe de Información en Ciencias de la Salud (BIREME) y de la Biblioteca Electrónica Científica en Línea (SciELO), utilizando las palabras clave "persona mayor", "enfermedad cardiovascular", "disfunción eréctil" y "automedicación".

Los criterios de elegibilidad fueron artículos publicados en los últimos cinco años, en inglés y portugués, que abordaran el uso

indebido de medicamentos y la administración de medicamentos para la estimulación sexual, sin prescripción médica.

Se encontraron 34 artículos, cinco de los cuales se excluyeron por duplicación y diez por no presentar daños cardiovasculares directos. Tras la lectura de los títulos y resúmenes, se incluyeron 19 artículos para el análisis de texto completo.

Resultados: Los estimulantes sexuales facilitan las relaciones sexuales y la obtención del placer. Sin embargo, su uso no debe combinarse con medicamentos para la hipertensión, la enfermedad de Parkinson, las enfermedades articulares y la incontinencia urinaria, sin acompañarse de una prescripción médica rigurosa y un análisis exhaustivo de los riesgos de estas combinaciones.

Cabe destacar que algunas personas mayores se sienten avergonzadas de pedir medicamentos a su médico, recurriendo así al uso indiscriminado de estos estimulantes, lo que contribuye al desarrollo de arritmias cardíacas, hipertensión, dependencia psicológica y, en casos más graves, infarto agudo de miocardio durante o después de las relaciones sexuales.

Las campañas públicas no abordan adecuadamente los riesgos asociados al uso de estos medicamentos sin orientación, ni a su combinación sin conocimiento previo. Además, no son accesibles, lo que repercute negativamente en la salud de las personas mayores y la falta de concienciación sobre los peligros de la automedicación.

Conclusión: Por lo tanto, es factible considerar la sexualidad de las personas mayores en la formulación de políticas públicas y

campañas de salud, ya que las relaciones sexuales, cuando se realizan de forma imprudente, se asocian con posibles enfermedades y un mayor riesgo cardiovascular. Asimismo, es

fundamental que los profesionales de la salud enfatizen la importancia del cuidado del sistema cardiovascular y las repercusiones negativas que puede causar la automedicación.

Suplementos herbales. Estimación de la exposición de los adultos estadounidenses a 6 productos botánicos potencialmente hepatotóxicos (*Estimated Exposure to 6 Potentially Hepatotoxic Botanicals in US Adults*)

A. Linkhitsup, V. Chen, R. Fontana
JAMA Netw Open 2024;7;(8):e242582.
 Doi:10.1001/jamanetworkopen.2024.25822

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2025;28(3)

Tags: toxicidad hepática por consumo de suplementos herbales, falla hepática relacionada con suplementos naturales, riesgo de daño hepático relacionado con consumo de cúrcuma ashwagandha, seguridad de productos naturales y lesiones hepáticas

Puntos clave

Pregunta. ¿Qué porcentaje de adultos estadounidenses consumen al menos 1 de 6 productos botánicos potencialmente hepatotóxicos?

Resultados. Este estudio analizó una muestra nacional de 9.685 adultos estadounidenses, el 4,7 % reportaron exposición a seis productos botánicos potencialmente hepatotóxicos. La cúrcuma fue la más frecuentemente reportada, seguida por el té verde, la ashwagandha, la garcinia cambogia, el arroz de levadura roja y los productos de cimicífuga negra (*black cohosh*). Los usuarios de productos botánicos eran significativamente mayores, con mayor nivel educativo y mayor probabilidad de padecer artritis en comparación con quienes no los usaban.

Resumen

Los suplementos dietéticos y herbales (HDS por su sigla en inglés) representan una proporción creciente de casos de hepatotoxicidad por fármacos. La cúrcuma o curcumina, el extracto de té verde, la garcinia cambogia, la cimicífuga negra, el arroz de levadura roja y la ashwagandha son los productos botánicos hepatotóxicos más frecuentemente reportados, pero se desconoce su prevalencia y las razones de su uso en la población general.

Objetivo. Evaluar la prevalencia y las características clínicas de consumidores adultos de seis productos botánicos potencialmente hepatotóxicos.

Diseño, entorno y participantes. Este estudio analizó datos representativos de la Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición (National Health and Nutrition Examination Survey o NHANES), una encuesta transversal representativa a nivel nacional de la población general estadounidense.

Se analizaron datos sobre la exposición a medicamentos de venta con receta y a HDS en los últimos 30 días, y se utilizaron datos del censo de EE UU de 2020 para las estimaciones de población. Los datos se analizaron del 1 de julio de 2023 al 1 de febrero de 2024.

Exposición. Adultos participantes de la NHANES inscritos entre enero de 2017 y marzo de 2020.

Resultados y mediciones principales. Se compararon las características basales ponderadas de los usuarios de HDS y de

seis productos botánicos potencialmente hepatotóxicos con las de los no usuarios de HDS. Se realizó un análisis multivariado para identificar los factores asociados con el uso de HDS o el uso de riesgo de productos botánicos.

Resultados. Entre los 9.685 adultos inscritos en esta cohorte de NHANES la edad promedio fue de 47,5 (0,5) años y el 51,8% (IC del 95%, 50,2%-53,4%) fueron mujeres. La prevalencia general del uso de productos HDS fue del 57,6% (IC del 95%, 55,9%-59,4%), mientras que la prevalencia del uso de los 6 productos botánicos de interés fue del 4,7% (IC del 95%, 3,9%-5,7%).

Los productos botánicos que contienen cúrcuma fueron los más utilizados (n = 236), seguidos de los productos que contienen té verde (n = 92), ashwagandha (n = 28), garcinia cambogia (n = 20), arroz de levadura roja (n = 20) y cimicífuga negra (n = 19). Los consumidores de estos seis productos botánicos eran significativamente mayores (odds ratio ajustado [AOR] 2,36 [IC del 95%, 1,06-5,25]; $P = ,04$ para 40-59 años de edad y AOR 3,96 [IC del 95 %, 1,93-8,11]; $P = ,001$ para ≥ 60 años de edad) y tenían un nivel educativo más alto (AOR, 4,78 [IC del 95 %, 2,62-8,75]; $P < ,001$), era más probable que tuvieran artritis (AOR, 2,27 [IC del 95 %, 1,62-3,29]; $P < ,001$) en comparación con los que no usaban HDS.

Se estima que 15.584.599 (IC del 95%, 13.047.571-18.648.801) adultos estadounidenses consumieron al menos uno de los seis productos botánicos en los últimos 30 días, cifra similar a la de pacientes a los que se les recetaron fármacos potencialmente hepatotóxicos como *simvastatina* (14.036.024 [IC del 95%, 11.202.460-17.594.452]) y antiinflamatorios no esteroideos (14.793.837 [IC del 95 %, 13.014.623-16.671.897]).

El motivo más común para consumir cúrcuma y té verde fue mejorar o mantener la salud.

Conclusiones y relevancia. En este estudio se estimó que 15,6 millones de adultos estadounidenses consumieron al menos un producto botánico con riesgo de provocar daño hepático en los últimos 30 días, cifra comparable a la de quienes consumieron antiinflamatorios no esteroideos y un frecuente hipolipemiente de venta bajo prescripción.

Dada la falta de supervisión regulatoria sobre la fabricación y el análisis de productos botánicos, los profesionales sanitarios deben estar al tanto de los posibles efectos adversos derivados del consumo de estos productos, en gran medida no regulados.

Comentario de Salud y Fármacos

La falta de controles previos a la comercialización, la percepción culturalmente difundida de que lo natural es inofensivo y el uso de suplementos sin supervisión médica debe ser motivo de alarma, y debería resultar en intervenciones de salud pública que alerten sobre el riesgo de hepatotoxicidad y disminuyan la exposición.

Villalobos [1] comenta el caso de Robert Grafton de Nueva Jersey, un radiólogo retirado de 54 años quien, tras consumir regularmente productos con cúrcuma, ashwagandha y otros compuestos, desarrolló una insuficiencia hepática que requirió hospitalización.

Villalobos [1] también menciona que los casos de fallo hepático vinculados a suplementos se multiplicaron por ocho entre 1995 y 2020, mientras que aproximadamente el 20% de las toxicidades hepáticas en adultos estadounidenses se asocian a los seis productos herbales o dietéticos evaluados por Linkhitsu et al.

La FDA no evalúa la seguridad ni la eficacia de los suplementos antes de su venta, interviene cuando se detecta un riesgo concreto. Esta situación sumada a la creencia de que “lo natural es seguro”, ha favorecido un consumo indiscriminado: cerca del 75% de los adultos afirman usar suplementos herbales, muchos sin consultar al médico [1].

Se resalta que dosis elevadas o la combinación de múltiples suplementos pueden saturar la capacidad del hígado para metabolizarlos, generando daños graves por lo que es prudente considerar el asesoramiento profesional previo a su consumo, especialmente en personas que además consumen medicamentos.

Referencia:

Villalobos, A. El consumo de suplementos herbales dispara los casos de daño hepático en Estados Unidos. Infobae, mayo 27, 2025.

<https://www.infobae.com/estados-unidos/2025/05/28/el-consumo-de-suplementos-herbales-dispara-los-casos-de-dano-hepatico-en-estados-unidos/>