

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 2 , mayo 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://doi.org/10.5281/zenodo.15466677>

Índice

Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2025; 28(2)

Novedades sobre la Covid

¿Puede el molnupiravir acelerar la recuperación de la covid-19?: hallazgos del estudio PANORAMIC Salud y Fármacos	1
Efectividad nirmatrelvir-ritonavir en los adultos mayores vacunados que contra la covid 19 Salud y Fármacos	1
Estimaciones de sesgos de salud subyacentes en receptores de la vacuna SARS-CoV-2: un estudio nacional en adultos previamente infectados Uwe Riedmann, Alena Chalupka, Lukas Richter et al.	3
Lecciones de la covid-19: Fortalecimiento de la gestión de antimicrobianos antes y durante las pandemias Rasha Abdelsalam Elshenawy	3

Medicamentos a Evitar

Para ofrecer una mejor atención al paciente: medicamentos a evitar en 2025 Prescrire International 2025; 34 (267): 52 (1) - 52 (11)	4
Principales cambios en la actualización de 2025 de los medicamentos de Prescrire a evitar Prescrire International 2025; 34 (267): 52 (3)	13
Ácido obetecólico (Ocaliva): un medicamento para enfermedades hepáticas que la FDA nunca debió aprobar Worst Pills, Best Pills, febrero de 2025.	14
Baricitinib (Olmiant) para la alopecia areata grave en adultos Prescrire International 2025; 34 (266): 13-14	16
Ritlecitinib (Litfulo) para la alopecia areata grave en adultos y adolescentes Prescrire International 2025; 34 (268): 67-68	17
Secukinumab (Cosentyx) para la hidradenitis supurativa Prescrire International 2025; 34 (266): 16-17	19
Valoctocogén roxaparvovec (Roctavian) para la hemofilia A Prescrire International 2025; 34 (266): 10-11	20
Xanomelina-Trospio (Cobenfy): Un fármaco contra la esquizofrenia con un mecanismo de acción novedoso Worst Pills, Best Pills, marzo de 2025	22

Innovación

Atogepant (Aquipta) para prevenir los ataques de migraña Prescrire International 2025; 34 (267): 38-39	24
Deucravacitinib (Sotyktu) para la psoriasis en placas Prescrire International 2025; 34 (268): 65-67	25
Dostarlimab (Jemperli) para el cáncer de endometrio avanzado o recidivante con defectos de la reparación del ADN Prescrire International 2025; 34 (267): 40-41	27
Dulaglutida (Trulicity) para la diabetes tipo 2 a partir de los 10 años Prescrire International 2025; 34 (267): 36	28
Elacestrant (Orserdu) para el cáncer de mama inoperable o metastásico con una mutación ESR1, como tratamiento de segunda línea o de líneas posteriores Prescrire International 2025; 34 (266): 12	29
Epcoritamab (Tepkinly) como tratamiento de segunda línea o líneas posteriores para el linfoma difuso de células B grandes Prescrire International 2025; 34 (268): 70	30
Eravaciclina (Xerava) para las infecciones intraabdominales con complicaciones Prescrire International 2025; 34 (267): 37-38	31

Evinacumab (Evkeeza) para la hipercolesterolemia familiar homocigótica a partir de los 5 años Prescrire International 2025; 34 (267): 41	32
Lisocabtagén maraleucel (Breyanzi) para algunos linfomas no hodgkinianos recidivantes o refractarios Prescrire International 2025; 34 (267): 42-43	33
Oritavancina (Tenkasi) para las infecciones de la piel o los tejidos blandos de la piel Prescrire International 2025; 34 (267): 46	34
Posaconazol (Noxafil) como tratamiento de primera línea para la aspergilosis invasiva Prescrire International 2025; 34 (268): 71	35
Ruxolitinib en crema (Opzelura) para el vitiligo Prescrire International 2025; 34 (266): 14-15	36
Sacubitrilo + valsartán (Entresto) para la insuficiencia cardíaca crónica en niños Prescrire International 2025; 34 (268): 72	38
Tralokinumab (Adtralza) para el eccema atópico a partir de los 12 años Prescrire International 2025; 34 (268): 69	39
Vacuna VRSPreF (Abrysvo) para prevenir las infecciones por VRS a partir de los 60 años Prescrire International 2025; 34 (266): 8-9	40
Vacuna VRSPreF3/AS01E (Arexvy) para la prevención de las infecciones por VRS a partir de los 60 años Prescrire International 2025; 34 (266): 5-8	41
Vacuna contra el dengue (Dengvaxia) a partir de los 6 años Prescrire International 2025; 34 (266): 17	45

Cannabis Medicinal

Uso de la marihuana (cannabis): actualización de la FDA Worst Pills, Best Pills, febrero de 2025	45
Impacto en la función cerebral del consumo reciente y a lo largo de la vida de cannabis Joshua L. Gowin, Jarrod M. Ellingson, Hollis C. Karoly et al.	47
Cannabis: beneficios médicos, riesgos y preocupaciones regulatorias Salud y Fármacos	48
La situación legal del uso de cannabis en América Latina Salud y Fármacos	50

Resistencia Antimicrobiana

Informe sobre la Vigilancia Global de la Resistencia Antimicrobiana: Perspectivas desde el Seminario del South Centre WAAW 2024 Salud y Fármacos	51
Actividad de ceftolozano/tazobactam y comparadores contra bacilos gramnegativos: Resultados del Estudio de Monitoreo de Tendencias de Resistencia a los Antimicrobianos Amanda Acevedo, Vinicius Lima, Paula de Mendonza et al.	52
Por una producción sostenible de antibióticos sin poner en peligro el acceso equitativo Salud y Fármacos	52
Entendiendo la inequidad del género en la resistencia antimicrobiana (RAMI): el papel de la biología, el comportamiento y las normas de género Deepshikha Batheja, Srishti Goel, Esmita Charan	53
Prevalencia y factores pronósticos de infección confirmada en pacientes tratados empíricamente con antimicrobianos en la unidad de cuidados intensivos: un estudio de cohorte retrospectivo Luis Carlos Maia Cardozo Júnior, Larissa Bianchini, Jakeline Neves Giovanetti et al.	54
Fluoroquinolonas: Antibióticos que se deberían reservar como última opción Salud y Fármacos	54

Prescripción

Documentos médicos de referencia y promoción farmacéutica: una historia de entrelazamiento Lea AS, Khurana JK	55
Documentos judiciales revelan la presencia de un adyuvante “no divulgado” en la vacuna Gardasil Maryanne Demasi, reports	55
Guía: La suplementación rutinaria con vitamina D es innecesaria para prevenir enfermedades en adultos sanos Worst Pills, Best Pills, marzo de 2025	60
Experiencia con tafamidis en la amiloidosis hereditaria por transtiretina con neuropatía periférica en Brasil Luis Felipe Pinto, Marcus V Pinto, Paula Accioli et al	62
Dosis de toxina botulínica en pacientes en tratamiento por espasmo hemifacial: ¿hay que modificarla durante el seguimiento? Fátima de Menezes Dantas, Felipe Olobardi Freire, Agábio Diógenes Pessoa Neto et al.	63
Impacto de suspender tirzepatida: ¿el peso perdido vuelve? Salud y Fármacos	63
Análisis de la eficacia de la premedicación en la prevención de reacciones adversas tempranas al suero antiveneno, de 2017 a 2021: un estudio de cohorte Gustavo Abud Priedols, Jonas Ahler Meira Alves, Jordana Meirelles de Oliveira et al.	64

Diabetes, EPOC y Migraña

Metformina: deficiencia de vitamina B12 Prescrire International 2025; 34 (267): 50	64
Patrones de prescripción de antidiabéticos no insulínicos en Colombia: un estudio transversal Machado-Alba, J; Gaviria-Mendoza, A; Machado-Duque, M; Valladales-Restrepo, L et al	65
Triple terapia para la EPOC: no es fácil interpretar la evidencia Therapeutics Letter 2025;153. ISSN 2369-8691	65
Impacto a largo plazo del uso de corticosteroides inhalados en la salud de pacientes con EPOC Salud y Fármacos	66
Un estudio revela que los nuevos fármacos contra los síntomas de la migraña no son siempre más eficaces que los antiguos Worst Pills, Best Pills, febrero 2025	66

Tratamientos Antivirales

Riesgo de falla viral tras simplificar la terapia eliminando el uso de inhibidores de la integrasa, comparado con el mantenimiento de la terapia antirretroviral triple: una revisión sistemática y metaanálisis Mateus Swarovsky Helfer y Eduardo Sprinz.	68
Los antivirales para tratar la gripe leve aportan pocos beneficios Salud y Fármacos	69

El Dolor

Implicaciones y efectos de las tácticas de la industria farmacéutica para promover el consumo de opioides Salud y Fármacos	69
Analgesia multimodal versus analgesia controlada por el paciente en el tratamiento del dolor espinal agudo postoperatorio: revisión sistemática y metaanálisis Lucas Deligne, Guilherme Baldez Pinheiro, Marcelo de Oliveira Peres, André Moreira Castihlo.	71
Eficacia limitada de las inyecciones epidurales de esteroides en radiculopatías y estenosis espinal: resumen de una revisión sistemática Misha-Miroslav Bačkonja, Viet L. Cai, James Dorman, Christopher Gilligan, Scott A. Heller, Heather M. Silsbee	72

El Adulto Mayor	
Inhibidores de la colinesterasa + AINE: úlceras pépticas Prescrire International 2025; 34 (266): 21	72
¿Cuándo dejar de tomar antihipertensivos? Evidencia en adultos mayores Salud y Fármacos	73
Prevención y tratamiento de la demencia: Prioridades de investigación para acelerar el progreso, 2025 Academias Nacionales de Ciencias, 2025	74
Salud de la Mujer y los Niños	
Gardasil se somete a juicio: ¿Engañó Merck al público respecto a la prevención del cáncer de cuello uterino? Maryanne Demasi, reports	74
Caftores: trastornos de la salud mental en niños Prescrire International 2025; 34 (268): 78	78
Niños expuestos a progestágenos en el útero: ¿más cánceres? Prescrire International 2025; 34 (268): 74-75	78
Situación del sarampión en América Latina (2024-2025) Salud y Fármacos	80
Vacuna materna basada en la proteína prefusión F de RSV — Nacimiento prematuro y otros resultados. Sabine Luik	81
Riesgos para la salud pública de la aprobación de medicamentos para el tratamiento de la obesidad infantil en Brasil Márcia Regina Vítolo, Paola Seffrin Baratto y Sophie Deram	82
Salud Mental	
Deterioro Cognitivo Inducido por Medicamentos Arne Reimers, Per Odin, Hanna Ljung	84
Aripiprazol: ludopatía Prescrire International 2025; 34 (267): 51	86
Evite los antidepresivos serotoninérgicos en personas con trastornos por consumo de alcohol y otras sustancias Therapeutics Letter 2025; 152	86
Duración de los ensayos con antidepresivos versus duración de su uso en la práctica clínica: un análisis sistemático William Ward, Alyson Haslam, Vinay Prasad	87
Prescripción de antidepresivos: El caso de Thomas Kingston Salud y Fármacos	87
Características de los ensayos previos a la aprobación por parte de la FDA de nuevos fármacos psiquiátricos Rosa Y. Ahn-Horst; Erick H. Turner; Aaron S. Kesselheim.	88
Oncología	
En EE UU ¿Cuántas personas son elegibles y responden a los inhibidores de puntos de control? Un análisis empírico Alyson Haslam, Timothée Olivier, Vinay Prasad	93
Pembrolizumab o placebo con quimiorradioterapia seguido de pembrolizumab o placebo para el cáncer de cuello uterino localmente avanzado, de alto riesgo y recién diagnosticado (ENGOT-cx11/GOG-3047/KEYNOTE-A18): resultados de supervivencia global en un ensayo de fase 3, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo Domenica Lorusso, Yang Xiang, Kosei Hasewana, Giovanni Scambia, Manuel Leiva, Pier Ramos-Elias, et al	93

Pembrolizumab con quimiorradioterapia seguido de pembrolizumab para el cáncer de cuello uterino en estadio III-IVa: ¿está cambiando la práctica clínica del ensayo ENGOT-cx11/GOG-3047/KEYNOTE-A18? Bart Penninx, Michael Samson, John Schnog.	94
Vacíos regulatorios y riesgos en la aprobación acelerada de sotorasib Salud y Fármacos	95
Calidad de vida relacionada con la salud según la escala Cervantes de 31 ítems en supervivientes de cáncer de mama sometidas a terapia endocrina adyuvante Clinics 2024; 79 •	95
Alerta sanitaria: riesgos ocultos de las terapias avanzadas no autorizadas Salud y Fármacos	96

Farmacia

Intervenciones en las farmacias para revertir y prevenir las cascadas de prescripción en atención primaria: un estudio de prueba de concepto Mohammad, A; Hugtenbur, J; Ceylan, Y; Kooij, M; Knies, S; et al.	96
Folletos Informativos para el Paciente: rediseñar las estrategias de información para proteger la salud y disminuir los riesgos inherentes al consumo de medicamentos Salud y Fármacos	97
Folletos de inhibidores de la bomba de protones: ¿Incluyen información sobre la desprescripción? Marcus Vinícius Lopes campos, Farah Maria Drumond Chequer, Luanna Gabriella da Silva, et al.	98
El potencial de un modelo de atención farmacéutica integrada con telefarmacia en la adherencia y el conocimiento sobre el tratamiento farmacológico en pacientes con trastornos mentales: Un ensayo clínico Núbia Cristina Burgo Godoi, Ana Carolina Figueiredo Modesto y Mércia Pandolfo Provin	98
China aumenta transparencia de precios de medicamentos con nuevos miniprogramas de comparación spanish.news.cn, 3 de enero 2025	99
EE UU. La Comisión Federal del Comercio afirma que los principales gestores de prestaciones farmacéuticas inflaron los precios de los medicamentos y se apropiaron de US\$7.300 millones en el proceso Shannon Firth	99
Nueva carta de advertencia de la FDA para Amazon Salud y Fármacos	101
Una década de advertencias ignoradas: la historia del colapso de Walgreens Salud y Fármacos	101
Reino Unido. El dilema de las farmacias Salud y Fármacos	102

Utilización

La presión social en redes promueve conductas peligrosas y abuso de medicamentos Salud y Fármacos	103
El manejo y la disposición de fármacos caducos es un problema económico y de salud pública sin datos oficiales Guillermo Cárdenas Guzmán	103
Carga mundial de daños prevenibles relacionados con los medicamentos en la atención de salud: una revisión sistemática WHO, marzo 2024	106
Barreras y facilitadores para la adherencia a la farmacoterapia en enfermedades crónicas: una revisión panorámica Ana Maria Rosa Freato Gonçalves, Marília Silveira Almeida Campos y Leonardo Régis Leira Pereira	106

Novedades sobre la Covid

¿Puede el *molnupiravir* acelerar la recuperación de la covid-19?: hallazgos del estudio PANORAMIC

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2025; 28 (2)

Tags: Covid-19 leve, *molnupiravir*, ensayo PANORAMIC, atención primaria, tratamiento ambulatorio, síntomas persistentes de la covid-19, antivirales orales

Resumen

Resultados en la salud a los 3 y 6 meses de haber recibido tratamiento con *molnupiravir* para la covid-19 en personas con mayor riesgo de enfermedad grave que residen en la comunidad (PANORAMIC): un ensayo controlado aleatorizado.

El ensayo PANORAMIC, consistió en un estudio multicéntrico abierto, aleatorizado, realizado en establecimientos de atención primaria, con múltiples brazos. El objetivo del estudio fue evaluar la efectividad del *molnupiravir* para el tratamiento de la covid-19. El Drugs and Therapeutics Bulletin (DTB) ha publicado un análisis de los resultados de este estudio [1] que se publicaron originalmente en el Lancet [2]. A continuación, traducimos los párrafos que nos han parecido más importantes de la publicación de DTB y hacemos un breve comentario.

Criterios de elegibilidad: pacientes ≥ 50 años (o ≥ 18 años con al menos una comorbilidad), con síntomas continuos de covid-19 que habían comenzado en los últimos 5 días y con una prueba positiva para covid-19. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a recibir atención habitual más *molnupiravir* 800 mg dos veces al día durante 5 días o solo atención habitual.

El criterio primario de valoración fue la hospitalización o muerte a los 28 días. Un análisis adicional evaluó el impacto del *molnupiravir* en el bienestar, los síntomas, las nuevas infecciones, el uso de recursos sanitarios y sociales, y el tiempo de ausencia laboral a los 3 y 6 meses después de la aleatorización.

Un total de 25.783 personas fueron asignadas a los grupos tratados con *molnupiravir* y atención habitual (edad media de 57 años, 58% mujeres, 95% 'blancos', 0,9% no vacunados contra la covid). En el bienestar reportado a los 3 meses se detectó una diferencia muy pequeña a favor del *molnupiravir* (diferencia media ajustada 0,15; intervalo creíble [CrI] del 95%: 0,11 a 0,19) y a los 6 meses (0,12; CrI del 95%: 0,07 a 0,16).

A los tres meses y seis meses, un menor número de pacientes en el grupo de *molnupiravir* informaron síntomas moderadamente graves o peores (diferencia de riesgo ajustada $-1,6\%$; número necesario para tratar [NNT] 63) y ($-1,9\%$; NNT 53), respectivamente. También, menos pacientes en el grupo

molnupiravir informaron síntomas persistentes a los 3 meses (diferencia de riesgo ajustada $-2,1\%$; NNT 48) y a los 6 meses ($-2,5\%$; NNT 40).

A los tres meses, el uso de cualquier servicio sanitario o social fue menor en el grupo *molnupiravir* (diferencia de riesgo ajustada $-1,4\%$; NNT 71) y los pacientes reportaron menos tiempo de ausencia laboral (diferencia de riesgo ajustada $-5,3\%$; NNT 19). A los seis meses, el grupo tratado con *molnupiravir* también informó menos ausencia laboral ($-1,1\%$; NNT 91).

El uso de medicación prescrita a los 3 meses fue menor en el grupo *molnupiravir* (diferencia de riesgo ajustada $-0,5\%$; NNT 200), pero no fue así a los 6 meses. De igual manera, a los tres meses, menos pacientes en el grupo de *molnupiravir* informaron nuevos casos de covid-19 en su hogar (diferencia de riesgo ajustada $-1,9\%$; NNT 53), pero no fue así a los 6 meses. No hubo diferencias en las hospitalizaciones por covid, o cualquier otra causa, entre los grupos tratados y no tratados, ni a los tres ni a los seis meses.

Punto clave

Los resultados del ensayo aleatorizado que evaluó las diferencias en las puntuaciones de bienestar, la presencia de síntomas graves y persistentes, el uso de medicamentos y la utilización de recursos sanitarios entre los pacientes con covid 19 aguda, tratados con *molnupiravir* o con atención habitual a los 3 y 6 meses de haber finalizado el tratamiento, mostraron que la diferencia absoluta entre los grupos fue pequeña, los números necesarios para tratar fueron altos y no hubo diferencias entre los grupos en hospitalizaciones por covid-19 o por cualquier otra causa a los 3 y 6 meses.

Nota de Salud y Fármacos: el estudio PANORAMIC fue financiado por el centro de Investigación e Innovación del Reino Unido (*UK Research and Innovation*) y por el Instituto Nacional de Investigación en Salud y Atención (*National Institute for Health and Care Research*).

Fuente original:

1. Longer-term outcomes after molnupiravir for COVID-19. Drug and Therapeutics Bulletin 2025;63:35.
<https://doi.org/10.1136/dtb.2024.000069>

Referencias

2. Harris V, Holmes J, Gbinigie-Thompson O, et al. Longer-term outcomes after *molnupiravir* for covid-19. *Lancet Infect Dis*. 2024. doi: 10.1016/S1473-3099 /S1473-3099(24)00431-6.

Efectividad *nirmatrelvir-ritonavir* en los adultos mayores vacunados que contra la covid 19

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2025; 28 (2)

Tags: Covid-19 en adultos mayores, *nirmatrelvir-ritonavir*, Paxlovid, Ontario, hospitalización, mortalidad, vacunación, estudio observacional de *nirmatrelvir-ritonavir*, efectividad en el mundo real, tratamiento antiviral

Este ensayo clínico aleatorio se ha publicado en JAMA y según dicha publicación [1] evaluó si el acceso a *nirmatrelvir-ritonavir* (Paxlovid) tuvo un impacto en la reducción de hospitalizaciones

y de la mortalidad por covid-19 entre los adultos mayores vacunados contra la covid 19 que residían en Ontario, Canadá. Los investigadores analizaron los resultados del tratamiento en personas de 65 a 74 años, comparando a aquellos que tuvieron acceso al tratamiento (mayores de 70 años) con los que no lo tuvieron (menores de 70 años).

Antecedentes y objetivo: Ensayos clínicos previos documentaron que el *nirmatrelvir-ritonavir* reducía las hospitalizaciones por covid-19 en pacientes no vacunados, pero su efecto en personas vacunadas seguía siendo incierto. Por otra parte, la mediana de edad de los participantes en los ensayos clínicos era de 42 y 46 años, por lo que se desconocía el efecto de este tratamiento en los adultos mayores, aunque se sabía que la edad avanzada es un factor de riesgo importante para la covid 19 grave.

Este ensayo se hizo para documentar el efecto del tratamiento con *nirmatrelvir-ritonavir* en las tasas de hospitalización y la mortalidad de los adultos mayores vacunados contra la covid 19.

Ontario implementó una política de acceso restringido al antiviral, reservando el *nirmatrelvir-ritonavir* para las personas sintomáticas de 70 años o más que hubieran dado positivo a la prueba para el covid, y solo se podía administrar a pacientes más jóvenes si presentaban comorbilidades, estaban inmunodeprimidos o no habían completado su esquema de vacunación. Esta circunstancia permitió hacer un experimento natural, comparando las tasas de hospitalización y de mortalidad entre los adultos vacunados que recibieron tratamiento con *nirmatrelvir-ritonavir* (mayores de 70 años) y los adultos vacunados que no recibieron el tratamiento (pacientes de 65 a 70 años).

Métodos: Se utilizaron diversas bases de datos de salud de Ontario que estaban vinculadas entre sí para analizar la evolución de la covid en los pacientes de 65 a 74 años diagnosticados entre abril y noviembre de 2022.

Para determinar la asociación entre el tratamiento con *nirmatrelvir-ritonavir* y las hospitalizaciones relacionadas con covid-19 (resultado primario), las hospitalizaciones por todas las causas y la mortalidad por todas las causas, se utilizó un diseño de regresión discontinua difusa, que permitió comparar los resultados en pacientes justo por debajo con los que estaban justo por encima de los 70 años que eran plausiblemente similares, excepto por la exposición a *nirmatrelvir-ritonavir*.

Para validar la premisa de similitud en la composición de los dos grupos, se analizó si había discontinuidad en 25 características de los pacientes a los 70 años, incluyendo el estado de vacunación contra la covid-19 y las comorbilidades, con significancia definida como una tasa de falsos descubrimientos (p corregida $< .10$). También se analizaron los resultados desde un año antes de que *nirmatrelvir-ritonavir* estuviera disponible (2021).

Se utilizaron modelos de regresión lineal multivariados para estimar tendencias de resultados por edad, separando a las personas de 65 a 69 de las de 70 a 74 años.

Resultados: Se incluyó a 1.620.884 pacientes, el 87,5% de ellos había recibido al menos dos dosis de vacuna contra la covid 19.

No se observaron discontinuidades significativas en las características de los pacientes a los 70 años.

Se prescribió *nirmatrelvir-ritonavir* a 19.868 pacientes, y tras la implementación de la política de restricción la probabilidad de prescripción aumentó con la edad, siendo mayor entre los pacientes justo por encima de los 70 años (227,9 prescripciones por cada 100.000 pacientes al mes) que entre los que estaban justo por debajo de los 70 (106,0 por cada 100.000 pacientes al mes) o 121,9 (IC del 95%: 95,7 a 148,1) más prescripciones por cada 100.000 pacientes al mes. Se estimó que la política aumentó las prescripciones de *nirmatrelvir-ritonavir* en un 115%; $p < 0,001$).

Aunque los resultados de hospitalización y mortalidad también aumentaron con la edad, no hubo diferencias significativas entre personas menores y mayores de 70 años (por cada 100.000 pacientes, por mes):

Hospitalizaciones por covid-19: 39,5 vs. 42,9 por 100.000 personas/mes, diferencia absoluta, 3,4; IC del 95 %: -1,3 a 8,1; $P = 0,15$

Hospitalizaciones por cualquier causa: 979,6 vs. 988,4 por 100.000 personas/mes, diferencia absoluta, 8,9; IC del 95 %: -35,0 a 52,7; $P = 0,69$. Mortalidad por cualquier causa: 109,6 vs. 115,7 por 100.000 personas/mes, diferencia absoluta, 6,1; IC del 95 %, -2,7 a 14,9; $P = 0,17$.

Los patrones de hospitalización y mortalidad fueron similares en 2021, un año antes de la aprobación de *nirmatrelvir-ritonavir*, lo que sugiere que la política de acceso no influyó en los desenlaces en salud.

La prescripción de *nirmatrelvir-ritonavir* resultó en un aumento, no significativo, del riesgo de hospitalización relacionado con la covid 19 en 2,8 puntos porcentuales (IC 95%:-1,3 a 6,9 puntos, $p = 0,18$).

El tratamiento tuvo un impacto clínico limitado en la población vacunada: tras adoptar la política, la tasa de prescripción de *nirmatrelvir-ritonavir* aumentó más del doble, pero no se asoció con una reducción de las hospitalizaciones ni de la mortalidad entre los adultos mayores con un alto nivel de vacunación que residían en Ontario.

El estudio estimó que, en el mejor de los casos, el riesgo de hospitalización por covid-19 podría reducirse como máximo en 1,3 puntos porcentuales, un efecto cuatro veces menor al encontrado en estudios previos con adultos de mediana edad no vacunados.

Discusión y conclusiones: El aumento en el uso de *nirmatrelvir-ritonavir* no se asoció con una reducción significativa en las hospitalizaciones o la mortalidad en adultos mayores vacunados; estos hallazgos sugieren que el beneficio de tratar a personas con alta cobertura vacunal podría ser limitado.

Limitaciones del estudio: No se contó con datos individuales de síntomas, adherencia al tratamiento o tiempo exacto de vacunación.

Recomendaciones: Se necesitan ensayos clínicos en subgrupos de alto riesgo para determinar si hay poblaciones específicas de adultos mayores vacunados que puedan beneficiarse significativamente del tratamiento.

Implicaciones: Estos resultados podrían influir en futuras políticas de acceso a *nirmatrelvir-ritonavir*, priorizando su uso en poblaciones con menor inmunidad o con mayor riesgo clínico. En países con alta cobertura de vacunación entre los adultos

mayores, los recursos podrían redirigirse a otras estrategias de prevención o tratamiento.

Fuente Original:

John Mafi, Sitaram Vangala, Moira Kapral, Peter Wu, Manying Cui, Artem Romanov, Katherine Kahn. Hospitalizations and Mortality among older adults with and without restricted access to Nirmatrelvir-Ritonavir. JAMA. 2025;333(13):1172-1175. doi:10.1001/jama.2024.28099 <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2830683>

Estimaciones de sesgos de salud subyacentes en receptores de la vacuna SARS-CoV-2: un estudio nacional en adultos previamente infectados

(Estimates of underlying health biases in SARS-CoV-2 vaccination recipients: a nationwide study in previously-infected adults)

Uwe Riedmann, Alena Chalupka, Lukas Richter, Dirk Werber, Martin Sprenger, Peter Willeit, Marc Rijksen, Julia Lodron
medRxiv 2025.02.19.25322515; doi: <https://doi.org/10.1101/2025.02.19.25322515>

<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2025.02.19.25322515v2> (libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2025; 28 (2)*

Tags: sesgos de salud en personas vacunadas contra la covid, efectividad de las vacunas covid-19, estudios observacionales de vacunas covid, Austria estudio vacunas SARS-CoV-2, efecto del vacunado sano en efectividad de vacunas covid

Resumen

Antecedentes: Los estudios observacionales pueden sobrestimar o subestimar la efectividad de las vacunas contra la covid, dependiendo de si se vacuna más a las personas más saludables (es decir, efecto del vacunado sano) o las personas más enfermas. Para evaluar este tema, comparamos la mortalidad no relacionada con covid-19, por todas las causas, por cáncer y por covid-19 entre las personas vacunadas frente a las no vacunadas.

Métodos: Este es un estudio observacional retrospectivo a nivel nacional que incluye a toda la población adulta de Austria que había tenido una infección documentada por covid y a las que se había dado seguimiento de 2021 a 2023. Se utilizaron análisis de regresión de Cox para calcular las razones de riesgo (HR) según el número de vacunaciones contra covid. También se realizaron análisis apareados, donde para cada día se emparejaron individuos recién vacunados con individuos no vacunados según edad, sexo y residencia en asilo de ancianos.

Resultados: En total, 4,324,485 individuos (edad mediana [RIC]: 46 [33–59] años; 52,56 % mujeres) fueron elegibles; ocurrieron 2,23 muertes no relacionadas con covid-19 por cada 100.000 días-persona. Las diferencias entre grupos en el riesgo de mortalidad no relacionada con covid-19 fueron más marcadas en los primeros períodos (por ejemplo, en el cuarto trimestre de 2021, las razones de riesgo ajustadas [HR e IC 95 %] en vacunados frente a no vacunados fueron 0,69 [0,59–0,81], 0,65 [0,58–0,74] y 0,56 [0,48–0,66] para 1, 2 y 3 dosis de vacunación, respectivamente) y posteriormente disminuyeron. Los análisis apareados durante las dos primeras semanas posteriores a la vacunación mostraron HR por debajo de 0,5 para los vacunados frente a no vacunados, independientemente del número de dosis. Se observaron hallazgos similares para las muertes no relacionadas con covid-19, por todas las causas y por cáncer. En general, las muertes por covid-19 se redujeron significativamente en los individuos vacunados.

Conclusiones: El efecto del vacunado sano para las vacunas contra la covid fue fuerte poco después de la vacunación y disminuyó con el tiempo. El Efecto del Vacunado Sano debe tenerse en cuenta al estimar la efectividad de las vacunas.

Lecciones de la covid-19: Fortalecimiento de la gestión de antimicrobianos antes y durante las pandemias

(Lessons from covid-19: Strengthening Antimicrobial Stewardship Prior and During Pandemics)

Rasha Abdelsalam Elshenawy

South Centre, Policy Brief 136, 25 de febrero de 2025

<https://www.southcentre.int/policy-brief-136-25-february-2025/>

La pandemia de la covid-19 ha tenido un impacto complejo en la pandemia silenciosa de la resistencia a los antimicrobianos (RAM). Mientras que el aumento del uso indebido de antibióticos y la interrupción de los programas de administración de antimicrobianos exacerbaron la RAM en algunos entornos, la mayor concienciación y la mejora de las medidas de prevención de infecciones aplicadas para controlar la covid -19 proporcionaron valiosas lecciones sobre el mantenimiento de estas prácticas en la lucha contra la RAM. Este informe destaca las lecciones aprendidas de la pandemia, como la importancia del acceso a los antimicrobianos y la necesidad urgente de programas

de gestión de antimicrobianos resilientes y sostenibles integrados en la preparación para pandemias, el fortalecimiento de los sistemas de prevención y vigilancia de infecciones, la mejora del acceso y el uso de diagnósticos y la promoción de un enfoque de «Una salud». Al aprovechar estas lecciones, los responsables políticos pueden construir sistemas de salud más resilientes, mantener la eficacia de los antimicrobianos y estar mejor preparados para futuras pandemias, especialmente en los países en desarrollo. Es esencial actuar de inmediato para proteger la salud pública y combatir eficazmente la RAM.

Medicamentos a Evitar

Para ofrecer una mejor atención al paciente: medicamentos a evitar en 2025

(Towards better patient care: drugs to avoid in 2025)

Prescrire International 2025; 34 (267): 52 (1) - 52 (11)

Traducido por Salud y Fármacos, *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2025; 28 (2)

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

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

La revisión de medicamentos a evitar de 2025 incluye a todos los que fueron analizados por *Prescrire* entre 2010 y 2024 y que están autorizados en la Unión Europea o en Francia. Consiste en 106 medicamentos que son más perjudiciales que beneficiosos para todas las indicaciones para las que fueron aprobados.

Para los pacientes afectados, cuando parece que un tratamiento farmacológico es la mejor opción, existen otras con un mejor balance riesgo-beneficio. Y, en algunos casos, lo más prudente es evitar el uso de un medicamento.

Incluso cuando se han agotado todas las opciones para tratar a un paciente gravemente enfermo, no existe justificación para exponerlos a medicamentos con efectos adversos graves cuando no se ha demostrado que mejoren el pronóstico o la calidad de vida. Podría ser aceptable probarlos en ensayos clínicos, siempre que los pacientes en cuestión entiendan bien que existe incertidumbre sobre su balance riesgo-beneficio y sepan por qué están en evaluación continua; esta información se debe adaptar al nivel de entendimiento de los pacientes. Si deciden no participar en un ensayo clínico, se les debe ofrecer un tratamiento sintomático y de apoyo apropiado, para ayudarlos a sobreponerse a la falta de tratamientos farmacológicos eficaces.

Esta es la decimotercera revisión anual consecutiva de *Prescrire* de medicamentos a evitar [1,2]. En ella, se identifican medicamentos que son más perjudiciales que beneficiosos y se proporcionan las referencias pertinentes. Su objetivo es facilitar la elección de tratamientos de gran calidad y prevenir que se dañe a los pacientes o se los exponga a riesgos desproporcionados. Los medicamentos incluidos en la lista (en algunos casos, solo una forma farmacéutica o una dosis específica) se deberían evitar en todas las indicaciones para los que fueron autorizados en Francia o en la Unión Europea.

Una metodología confiable, rigurosa e independiente

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

Nuestra revisión de medicamentos a evitar de 2025 se basa en los medicamentos y las indicaciones que analizamos en nuestra edición en francés entre 2010 y 2024. Algunos fueron analizados por primera vez, mientras que otros fueron reevaluados tras obtener nuevos datos sobre su eficacia o sus efectos adversos.

Uno de los objetivos principales de nuestras publicaciones es proporcionar a los profesionales de la salud (y, por tanto, a sus pacientes) la información clara, independiente, confiable y actualizada que necesitan, libre de cualquier conflicto de interés y que defienda la atención de alta calidad.

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

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

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

No todos los fármacos son iguales, y no todos los nuevos medicamentos representan un avance clínico. Algunos medicamentos son beneficiosos para algunos problemas, ya que ofrecen una ventaja terapéutica sobre otras opciones disponibles. Otros medicamentos son más peligrosos que beneficiosos y no se deberían usar en ningún caso [3].

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

– se priorizan los datos de eficacia para dar más importancia a los estudios que se sustentan en evidencia sólida, es decir, en ensayos clínicos aleatorizados, de doble ciego y controlados;

- el medicamento se compara con el tratamiento de referencia (que puede no ser un medicamento), si existe alguno, después de haber determinado cuidadosamente cuál es el mejor comparador;
- se analizan los resultados que utilizan los criterios de valoración clínica más relevantes para los pacientes afectados (como la mortalidad, los síntomas más problemáticos o la calidad de vida, dependiendo de la situación) o los criterios intermedios o subrogados (como los marcadores de laboratorio o los datos de imágenes) cuando tienen una correlación demostrada con criterios de valoración clínicos relevantes [4,5].

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

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

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

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

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

Enfermedades graves para las que no hay un tratamiento eficaz: se debería informar a los pacientes sobre las consecuencias de las intervenciones. Al enfrentarse a una enfermedad grave para la cual no existe un tratamiento eficaz, algunos pacientes prefieren no recibir ningún tratamiento, mientras que otros están dispuestos a probar cualquier medicamento que ofrezca una mínima posibilidad de obtener alivio, aunque sea temporal, a pesar del riesgo de padecer efectos adversos graves.

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

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

Si bien los medicamentos que están siendo evaluados en ensayos clínicos tienen un balance riesgo-beneficio bastante incierto, los medicamentos que se usan habitualmente deben tener un balance riesgo-beneficio favorable. Por el interés de todos, se deberían otorgar permisos de comercialización únicamente a los medicamentos que han demostrado ser eficaces al compararlos con el tratamiento de referencia y que tienen un perfil de efectos adversos aceptable para el problema que tratan, ya que, en general, una vez que se ha otorgado un permiso de comercialización, se recopila poca o nada de información adicional sobre su eficacia [3]. Y, en los casos raros en los que se retiran medicamentos con un balance riesgo-beneficio desfavorable, el proceso es lento.

106 medicamentos autorizados que son más peligrosos que beneficiosos

Entre los medicamentos analizados por *Prescrire* entre 2010 y 2024, que están autorizados en Francia o en la Unión Europea, 106 son más peligrosos que beneficiosos para todas las indicaciones autorizadas (a).

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

Los 106 medicamentos incluyen:

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

Se explican las razones principales por las que se considera que cada medicamento tiene un balance riesgo-beneficio desfavorable, y se incluyen una o más referencias de *Prescrire*

donde los suscriptores pueden encontrar más detalles, así como las referencias externas en las que se basó nuestro análisis. Cuando existen mejores opciones, se las menciona brevemente, al igual que los problemas (graves o no) para los que no existe un tratamiento adecuado.

Cardiología

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

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

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

- La *ivabradina*, un inhibidor de la corriente If cardíaca, puede provocar alteraciones visuales, trastornos cardiovasculares (incluyendo infarto del miocardio), bradicardia posiblemente grave y otras arritmias. No ofrece ninguna ventaja sobre otras opciones disponibles para tratar la angina de pecho o la insuficiencia cardíaca (*Prescrire Int* n° 88, 110, 111, 118, 155, 165; *Rev Prescrire* n° 403, 413). Los tratamientos establecidos que han demostrado ser eficaces para la angina de pecho incluyen a los betabloqueantes o, como alternativa, a los bloqueantes de los canales de calcio, como el *amlodipino* y el *verapamilo*. También hay opciones mejores para la insuficiencia cardíaca, dependiendo de la situación del paciente, que incluyen abstenerse de agregar otro medicamento a un tratamiento optimizado.

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

- El *olmesartán*, un bloqueador del receptor de angiotensina II (BRA o sartán) que se comercializa solo o en combinación con *hidroclorotiazida* o *amlodipino*, no es más eficaz que otros BRA para tratar las complicaciones de la hipertensión. Sin embargo, puede provocar una enteropatía similar al esprúe que culmine en una diarrea crónica (posiblemente grave) y en pérdida de peso,

hepatitis autoinmune y un posible aumento de la mortalidad cardiovascular (*Prescrire Int* n° 148, 171, 242; *Rev Prescrire* n° 324, 374). De todos los BRA disponibles, es mejor elegir *losartán* o *valsartán*, que no parecen tener estos efectos adversos.

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

- La *trimetazidina*, un medicamento con propiedades inciertas que se usa para tratar la angina de pecho no tiene eficacia demostrada más allá de un efecto modesto sobre los síntomas, que se observa principalmente en las pruebas de esfuerzo. En un ensayo clínico aleatorizado y controlado con placebo en 6000 pacientes con cardiopatía coronaria a quienes se dio seguimiento durante varios años, no fue más eficaz que un placebo para prevenir las crisis anginosas. Sin embargo, la *trimetazidina* puede causar parkinsonismo, alucinaciones, trombocitopenia y reacciones medicamentosas con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome DRESS) (*Prescrire Int* n° 84, 100, 106, 266; *Rev Prescrire* n° 342, 357, 404, 457). Es mejor elegir tratamientos para la angina de pecho que tengan un balance riesgo-beneficio mejor establecido, como algunos betabloqueantes o, como alternativa, bloqueantes de los canales de calcio, como el *amlodipino* o el *verapamilo*.

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

Dermatología y Alergias

- La *finasterida* de 1 mg, un inhibidor de la 5 alfa reductasa, está autorizada para tratar la alopecia androgénica. Tiene una eficacia muy modesta para este problema: aumenta levemente la densidad capilar en la coronilla de la cabeza (en aproximadamente un 10%), pero solo mientras se continúa el tratamiento. Entre los efectos adversos importantes se encuentran la disfunción sexual (disfunción eréctil, trastornos de la eyaculación, disminución de la libido), depresión, pensamientos suicidas y cáncer de mama (*Prescrire Int* n° 175, 196, 248; *Rev Prescrire* n° 335). Cuando se elige un tratamiento farmacológico, el *minoxidil* tópico, usado con precaución, es menos riesgoso (b).

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

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

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

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

Nutrición

Diabetes. Varios hipoglucemiantes tienen un balance riesgo-beneficio desfavorable. Reducen levemente la glucosa en sangre, pero no tienen una eficacia probada contra las complicaciones de la diabetes (episodios cardiovasculares, insuficiencia renal, trastornos neurológicos) y tienen muchos efectos adversos. El hipoglucemiante de elección para la diabetes tipo 2 es la *metformina*. Si la *metformina* sola no tiene suficiente eficacia, se pueden considerar las siguientes opciones: seguir usando *metformina* y añadir un agonista del receptor GLP-1, como *dulaglutida* o *semaglutida* (en inyecciones subcutáneas); añadir una gliflozina, como la *dapagliflozina*, para los pacientes con insuficiencia cardíaca o insuficiencia renal moderada con proteinuria; añadir una insulina cuando evitar el aumento de peso no es una prioridad; o, alternativamente, aumentar ligeramente el nivel deseable de la HbA1c.

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

• La *pioglitazona* también tiene un perfil de efectos adversos molesto, que incluye insuficiencia cardíaca, cáncer de vejiga y fracturas (*Prescrire Int* n° 129, 160).

Pérdida de peso. A principios de 2025, no existen medicamentos que puedan inducir una pérdida de peso permanente sin provocar daños. Lo primordial para lograr una pérdida de peso segura y permanente es hacer cambios en la dieta y hacer actividad física, junto con el apoyo psicológico de ser necesario.

• La combinación de *bupropión* + *naltrexona* se relaciona químicamente con algunas anfetaminas (*bupropión*) y un antagonista del receptor opioide (*Prescrire Int* n° 164, 262).

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

Gastroenterología

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

• Las arcillas medicinales, es decir, la *montmorillonita beidellita*, la *diosmectita*, la *hidrotalcita* y el *caolín*, solas o en productos que las combinan con varios ingredientes, se usan para tratar diferentes trastornos gastrointestinales, incluyendo diarrea, acidez y enfermedad por reflujo gastroesofágico, pero se deberían evitar porque, de forma natural, están contaminadas con plomo. El plomo tiene toxicidad neurológica, hematológica, renal, cardiovascular y reproductiva, y la gravedad de la mayoría de estos efectos tóxicos aumenta con la dosis a la que se expone a los pacientes (*Prescrire Int* n° 203; *Rev Prescrire* n° 429, 430). En los casos de diarrea, la arcilla altera la apariencia de las deposiciones sin reducir la pérdida de fluidos ni el riesgo de deshidratación. Para la enfermedad por reflujo gastroesofágico sin complicaciones, cuando el tratamiento farmacológico parece beneficioso, hay otros medicamentos con un balance riesgo-beneficio favorable, como los tratamientos cortos con dosis moderadas de antiácidos sin arcilla, por ejemplo, el *bicarbonato de sodio* + *alginato de sodio*.

• Los neurolépticos *domperidona*, *droperidol* y *metopimazina* pueden provocar arritmias y muerte súbita; la *domperidona* y la *metopimazina* aumentan, al menos, el riesgo de ictus isquémico. Estos efectos adversos son inaceptables si se consideran los síntomas que deben tratar (náuseas y vómitos, y reflujo gastroesofágico en el caso de la *domperidona*) y su poca eficacia (*Prescrire Int* n° 129, 144, 175, 176, 179, 193, 230, 243, 265;

Rev Prescrire n° 403, 404, 492). Existen otros medicamentos con un balance riesgo-beneficio favorable para la enfermedad por reflujo gastroesofágico, como los antiácidos sin arcilla o, cuando los síntomas son graves o persistentes, el *omeprazol*, como máximo durante algunas semanas, siempre que se planee cómo discontinuarlo antes de iniciar el tratamiento y que el paciente entienda la importancia de cambiar de tratamiento si experimenta síntomas de abstinencia. Para los casos raros en los que el tratamiento con un neuroléptico antiemético parece justificado, la *metoclopramida* tiene un balance riesgo-beneficio más favorable. La *metoclopramida* también provoca episodios cardíacos graves, pero tiene una eficacia probada para tratar las náuseas y los vómitos. Sin embargo, es esencial mantener la exposición al mínimo, evitar el uso continuo, controlar a los pacientes con frecuencia y tomar en cuenta las interacciones.

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

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

- La pomada al 0,4% de *trinitrato de glicerilo*, un nitrato autorizado para tratar la fisura anal, no tiene una eficacia probada más allá de su efecto placebo para curar las fisuras anales crónicas o aliviar el dolor que causan. La cefalea es un efecto adverso muy frecuente y puede ser grave (*Prescrire Int* n° 94). El tratamiento del dolor asociado a la fisura anal se basa en el uso de analgésicos por vía oral, como el *paracetamol*, y, en ocasiones, la *lidocaína* tópica.

Ginecología y Endocrinología

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

Enfermedades infecciosas

- La *moxifloxacina*, un antibiótico del grupo de las fluoroquinolonas que no es más eficaz que otros antibióticos de

esta clase, puede causar necrólisis epidérmica tóxica y hepatitis fulminante, y también se ha asociado a un aumento del riesgo de trastornos cardíacos (*Prescrire Int* n° 62, 103, 117; *Rev Prescrire* n° 371). Otras fluoroquinolonas, como la *ciprofloxacina* o la *ofloxacina*, son una mejor opción.

Neurología

Enfermedad de Alzheimer. A principios de 2025, los medicamentos disponibles para tratar la enfermedad de Alzheimer solo tienen una eficacia mínima y pasajera, y no se ha demostrado que ninguno enlentezca la progresión hacia la dependencia. Tienen efectos adversos graves y, en ocasiones, mortales, y múltiples interacciones farmacológicas que pueden ser peligrosas y especialmente problemáticas porque estos medicamentos se usan a largo plazo (*Prescrire Int* n° 128, 150; *Rev Prescrire* n° 363). Al manejar los casos de Alzheimer, las prioridades son ayudar a organizar la vida diaria del paciente, mantenerlo activo y proporcionar apoyo y ayuda a cuidadores y a miembros de su familia. En Francia, cuando el seguro médico nacional dejó de reembolsar los medicamentos para tratar esta enfermedad, no se observó un aumento del número de consultas ni de las tasas de exposición a psicotrópicos entre los pacientes que previamente habían sido expuestos con regularidad a al menos uno de estos medicamentos a los que se retiró la cobertura (*Prescrire Int* n° 228).

- Los inhibidores de la colinesterasa *donepezilo*, *galantamina* y *rivastigmina* pueden provocar trastornos gastrointestinales (incluyendo, en ocasiones, vómitos graves), trastornos neuropsiquiátricos (incluyendo depresión e insomnio) y trastornos cardíacos (incluyendo trastornos del ritmo y la conducción, bradicardia, colapso y síncope). El *donepezilo* también puede causar comportamientos sexuales compulsivos (*Prescrire Int* n° 162, 166, 192, 204, 243, 265; *Rev Prescrire* n° 337, 340, 344, 349, 398, 416).

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

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

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

arterial cervicocéfálica (*Prescrire Int* n° 158, 218; *Rev Prescrire* n° 384, 428).

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

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

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

- La *fenfluramina* es una anfetamina autorizada como complemento del tratamiento antiepiléptico para el síndrome de Dravet y el síndrome de Lennox-Gastaut, dos formas raras y graves de epilepsia infantil. A pesar de una disminución de la frecuencia general de las convulsiones, la *fenfluramina* parece aumentar la incidencia del estado epiléptico convulsivo. Puede provocar valvulopatía e hipertensión arterial pulmonar, por lo que se la dejó de usar como supresor del apetito. También puede provocar trastornos neuropsiquiátricos y otros trastornos cardiovasculares (*Prescrire Int* n° 233, 263).

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

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

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

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

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

Oncología - Trasplante Hematología

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

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

- La *mifamurtida* está autorizada, en combinación con otros medicamentos quimioterapéuticos, para tratar el osteosarcoma, pero no se ha demostrado que alargue la supervivencia, y puede provocar reacciones de hipersensibilidad graves, derrames pleurales y pericárdicos, efectos adversos neurológicos y pérdida de la audición (*Prescrire Int* n° 115; *Rev Prescrire* n° 341). Es más prudente proponer la quimioterapia sin *mifamurtida*.

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

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

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

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

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

• La *vinflunina* tiene una eficacia incierta para tratar el cáncer de vejiga avanzado o metastásico. Un ensayo clínico aportó evidencia de baja calidad para probar que la *vinflunina* alarga la mediana de la supervivencia dos meses, como mucho, en comparación con el tratamiento sintomático. Hay un riesgo alto de efectos adversos hematológicos (incluyendo anemia aplásica) y un riesgo de infecciones graves y trastornos cardiovasculares (*torsades de pointes*, infarto del miocardio, cardiopatía isquémica), que en ocasiones provocan la muerte (*Prescrire Int* n° 112; *Rev Prescrire* n° 360).

Dolor y Reumatología

Algunos antiinflamatorios no esteroides. Aunque los antiinflamatorios no esteroides (AINE) comparten un perfil similar de efectos adversos, algunos exponen a los pacientes a menos riesgo que otros. Cuando el *paracetamol* no es adecuado, las opciones menos riesgosas son el *ibuprofeno* y el *naproxeno*, siempre que se limite al mínimo la exposición del paciente y que se evite el uso continuo.

• El *aceclofenaco* y el *diclofenaco* por vía oral causan más efectos adversos cardiovasculares (incluyendo infarto de miocardio e insuficiencia cardíaca) y más muertes cardiovasculares que otros AINE igual de eficaces (*Prescrire Int* n° 167, 210, 263; *Rev Prescrire* n° 362, 374).

• Los inhibidores del cox-2 (coxibs), es decir, el *celecoxib*, el *etoricoxib* y el *parecoxib* se han asociado a un exceso de episodios cardiovasculares (incluyendo infarto del miocardio y

trombosis) y de reacciones cutáneas en comparación con otros AINE igual de eficaces (*Prescrire Int* n° 167; *Rev Prescrire* n° 344, 361, 374, 409).

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

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

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

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

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

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

Artrosis. Se deberían evitar algunos medicamentos autorizados por su supuesto efecto sobre el proceso que provoca la artrosis, ya que tienen efectos adversos significativos y su eficacia no supera la de un placebo. A comienzos de 2025, no hay medicamentos eficaces para tratar la degeneración articular que tengan un balance riesgo-beneficio favorable.

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

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

Osteoporosis. Dos medicamentos que se usan para tratar la osteoporosis tienen un balance riesgo-beneficio desfavorable. Cuando las medidas no farmacológicas junto con los suplementos de *calcio* y *vitamina D* no tienen suficiente eficacia, el *ácido alendrónico*, o el *raloxifeno* o la *teriparatida* como alternativas, tienen un mejor balance riesgo-beneficio para

reducir la incidencia de las fracturas, a pesar de sus considerables limitaciones. No se conoce un tratamiento satisfactorio para la “pérdida ósea”.

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

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

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

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

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

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

Psiquiatría y Adicción

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

efectos adversos mejor documentado, tomando en cuenta las características individuales del paciente.

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

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

- La *duloxetina*, el *milnaciprán* y la *venlafaxina* son inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina y la noradrenalina (norepinefrina) (IRSN) que, además de provocar los efectos adversos de los antidepresivos ISRS, conllevan un riesgo de trastornos cardíacos debido a su actividad noradrenérgica, incluyendo hipertensión, taquicardia, arritmia y prolongación del intervalo QT. Además, la sobredosis de *venlafaxina* se asocia a un riesgo mayor de paro cardíaco (*Prescrire Int* n° 131, 170, 206, 250; *Rev Prescrire* n° 338; *Interactions Médicamenteuses Prescrire*). La *duloxetina* también puede causar hepatitis y reacciones de hipersensibilidad con efectos adversos de tipo cutáneo, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson (*Prescrire Int* n° 85, 100, 111, 142; *Rev Prescrire* n° 489).

- La *reboxetina* es un inhibidor de la recaptación de la noradrenalina con un efecto más débil sobre la recaptación de la serotonina. Parece ser menos eficaz que otros antidepresivos, incluyendo la *fluoxetina*, y provoca efectos adversos antimuscarínicos, disfunción sexual y pérdida del apetito (*Rev Prescrire* n° 489).

- La *esketamina* en aerosol nasal está autorizada para tratar la depresión “resistente al tratamiento” y la depresión con riesgo alto de suicidio, pero su eficacia es muy incierta. Sus efectos adversos neuropsiquiátricos son frecuentes e incluyen síntomas disociativos. Se notificó un aumento del riesgo de suicidio en las semanas posteriores al tratamiento. La adicción y el uso indebido son probables (*Prescrire Int* n° 222, 238; *Rev Prescrire* n° 494). Para ambos problemas clínicos complejos, es más prudente considerar otras opciones menos riesgosas, incluso si su eficacia es incierta. Por ejemplo, la psicoterapia, en ocasiones con hospitalización, el aumento de la dosis del antidepresivo o el cambio de tratamiento a un antidepresivo de otra clase farmacológica.

- La *tianeptina*, un medicamento que no tiene eficacia probada más allá de su efecto placebo, puede causar hepatitis, reacciones cutáneas que ponen en riesgo la vida (incluyendo exantema ampolloso) y adicción (*Prescrire Int* n°127, 132, 264; *Rev Prescrire* n°349).

Otros psicotrópicos. Otros psicotrópicos con eficacia mínima o sin eficacia demostrada tienen efectos adversos desproporcionados.

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

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

Neumología y Otorrinolaringología

Tos. Algunos medicamentos que se usan para aliviar la tos, un problema que suele ser molesto pero leve, tienen efectos adversos desproporcionados. Cuando parece que se justifica el tratamiento farmacológico para la tos, el opioide *dextrometorfano* es una opción, a pesar de sus limitaciones (*Rev Prescrire* n° 358, 391).

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

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

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

Dolor de garganta. Cuando parece necesario usar un medicamento para aliviar el dolor de garganta junto con medidas no farmacológicas (como tomar agua o comer caramelos), la mejor opción es el *paracetamol* en una dosis apropiada, manteniendo la exposición al mínimo.

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

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

- Los anticongestivos orales o nasales *efedrina*, *nafazolina*, *oximetazolina*, *pseudoefedrina* y *tuaminoheptano*, al igual que la *fenilefrina* y la *xilometazolina*, son vasoconstrictores simpaticomiméticos (f). Pueden provocar trastornos cardiovasculares graves, que incluso pueden poner en riesgo la vida (crisis hipertensiva, ictus y arritmias, incluyendo fibrilación auricular), así como colitis isquémica y neuropatía óptica isquémica. También se han reportado casos de “síndrome de encefalopatía posterior reversible” (SEPR) y “síndrome de vasoconstricción cerebral reversible” (SVCR) con la *pseudoefedrina*. Estos efectos adversos son inaceptables para medicamentos indicados para tratar síntomas leves que se resuelven rápidamente y por sí solos, como los asociados al resfriado (*Prescrire Int* n° 136, 172, 178, 183, 208, 231, 262; *Rev Prescrire* n° 312, 342, 345, 348, 361, 424).

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

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

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

Dejar de fumar

- El *bupropión*, una anfetamina autorizada para ayudar a dejar de fumar, no es más eficaz que la *nicotina*, pero puede provocar trastornos neuropsiquiátricos (incluyendo agresividad, depresión y pensamientos suicidas), reacciones alérgicas que pueden ser graves (incluyendo angioedema y síndrome de Stevens-Johnson), adicción y defectos cardíacos congénitos en los niños expuestos al fármaco en el útero (*Prescrire Int* n° 126, 131; *Rev Prescrire* n° 221, 377). Cuando sea necesario recurrir a un medicamento para dejar de fumar, la *nicotina* es una opción mejor, a pesar de sus limitaciones.

Urología

• El *pentosano polisulfato* por vía oral, un derivado de la heparina autorizado para tratar el síndrome de dolor vesical (cistitis intersticial) tiene una eficacia incierta para aliviar los síntomas de este trastorno, y sus efectos adversos son graves, incluyendo maculopatía pigmentaria con alteraciones visuales y trombocitopenia inmune, que puede provocar trombosis arterial (*Prescrire Int* n° 204, 260; *Rev Prescrire* n° 443). A falta de una alternativa mejor, es más prudente ofrecer a los pacientes analgésicos y medidas no farmacológicas con un riesgo bajo de efectos adversos, como aplicar calor o frío sobre la vejiga o el perineo, y evitar alimentos y actividades que exacerben los síntomas.

Poner al paciente primero

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

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

A comienzos de 2025, no existen motivos válidos para que estos medicamentos, que son más peligrosos que beneficiosos, conserven sus permisos de comercialización.

Principales cambios en la actualización de 2025 de los medicamentos de *Prescrire* a evitar

(Main changes in the 2025 update of *Prescrire's* drugs to avoid)

Prescrire International 2025; 34 (267): 52 (3)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2025; 28 (2)

Prescrire actualiza su revisión de medicamentos a evitar cada año, con el objetivo de mejorar el cuidado del paciente. Debajo se enumeran las principales diferencias entre las versiones de 2024 y 2025.

La fenfluramina vuelve a ser un medicamento a evitar. La *fenfluramina* (Fintepla) es una anfetamina autorizada para tratar formas graves de epilepsia en niños. En la edición de 2024, la retiramos de esta lista mientras evaluábamos su balance riesgo-beneficio para una nueva indicación autorizada: el síndrome de Lennox-Gastaut en niños. El análisis de los datos de las evaluaciones clínicas mostró que la *fenfluramina* tiene un balance riesgo-beneficio desfavorable para tratar este problema (*Prescrire Int*, octubre 2024). Por lo tanto, vuelve a estar en la lista de *Prescrire* de medicamentos a evitar para ofrecer una mejor atención a los pacientes.

a- En esta revisión, se menciona al *nintedanib* dos veces, para el *cáncer pulmonar* (*Vargetef*) y para la *fibrosis pulmonar idiopática* (*Ofev*), pero se lo cuenta como uno de los 106 medicamentos que se deben evitar.

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

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

d- Un medicamento con 120 mg de *denosumab* está autorizado para diferentes problemas, incluyendo el tratamiento de pacientes con *metástasis ósea de tumores sólidos*. Para este problema, el *denosumab* es solo una de varias opciones, pero sus riesgos no superan claramente sus beneficios (*Prescrire Int* n° 130).

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

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

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

Lectura adicional

1. *Prescrire* Editorial Staff “Towards better patient care: drugs to avoid in 2024” *Prescrire Int* 2024; **33** (256): 50-53.
2. *Prescrire* Editorial Staff “Towards better patient care: drugs to avoid in 2013” *Prescrire Int* 2013; **22** (137): 108-111.
3. *Prescrire* Rédaction “Des médicaments à écarter pour mieux soigner: pourquoi?” *Rev Prescrire* 2013; **33** (360): 792-795.
4. *Prescrire* Editorial Staff “Determining the harm-benefit balance of an intervention: for each patient” *Prescrire Int* 2014; **23** (154): 274-277.
5. *Prescrire* Editorial Staff “Treatment goals: discuss them with the patient” *Prescrire Int* 2012; **21** (132): 276-278.

Un nuevo medicamento a evitar: la *reboxetina*

La *reboxetina*, que analizamos como parte de una revisión sistemática de opciones de tratamiento para adultos con depresión, es un inhibidor de la recaptación de la noradrenalina con un efecto más débil sobre la recaptación de la serotonina. Parece ser menos eficaz que otros antidepresivos y provoca efectos adversos antimuscarínicos, disfunción sexual y pérdida del apetito.

Un medicamento ya no está en la lista de *Prescrire* de medicamentos a evitar: el *ulipristal* de 5 mg

El *ulipristal* de 5 mg (*Esmya*), un antagonista y agonista parcial del receptor de progesterona que se usa para los miomas uterinos fue eliminado de la lista de *Prescrire* de medicamentos a evitar después de que se le retirara el permiso de comercialización en la Unión Europea. Se lo retiró por solicitud de la farmacéutica que

comercializa el medicamento (*Prescrire Int*, marzo 2025). El *ulipristal* puede provocar lesión hepática grave, que en algunos casos requiere un trasplante de hígado.

Ácido obetecólico (Ocaliva): un medicamento para enfermedades hepáticas que la FDA nunca debió aprobar
(*Obeticholic Acid [OCALIVA]: A Liver Disease Drug the FDA Never Should Have Approved*)

Worst Pills, Best Pills, febrero de 2025.

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2025; 28 (2)*

Tags: seguridad y efectividad de *ácido obetecólico*, Ocaliva, interacciones farmacológicas de *ácido obetecólico*, reductor de síntesis de ácidos biliares, Ocaliva para la colangitis biliar primaria, *ácido obetecólico* para la colangitis biliar primaria, trasplante de hígado, cirrosis hepática

En mayo de 2016, la FDA concedió la aprobación acelerada al *ácido obetecólico* (Ocaliva) —un fármaco oral que reduce la síntesis de ácidos biliares— como tratamiento de segunda línea para adultos que padecen una enfermedad hepática conocida como colangitis biliar primaria [1]. En septiembre de 2024, más de ocho años después, un comité asesor de la FDA votó casi por unanimidad que la evidencia disponible tras su comercialización no respaldaba el beneficio del *ácido obetecólico* en la clínica. El comité también se mostró preocupado por los problemas significativos de seguridad asociados a este costoso fármaco (con un precio aproximado de US\$85.000 al año) [2].

La colangitis biliar primaria (antes denominada cirrosis biliar primaria) es una enfermedad autoinmune crónica poco frecuente que se caracteriza por la destrucción gradual de los pequeños conductos biliares [3], los cuales transportan la bilis (un líquido amarillo verdoso que ayuda a digerir las grasas) desde el hígado hasta los intestinos. El daño de los conductos biliares provoca la acumulación de bilis en el hígado, lo que causa inflamación y cicatrización. La cicatrización progresiva puede resultar en cirrosis e insuficiencia hepática.

Al menos el 90% de los pacientes con colangitis biliar primaria son mujeres, y la mayoría se diagnostican entre los 30 y los 60 años. Cuando se diagnostica por primera vez, hasta el 60% de los pacientes afectados no presenta ningún síntoma. La fatiga y el picor (prurito) son los síntomas más frecuentes.

El fármaco de primera línea para el tratamiento de la colangitis biliar primaria es el ácido ursodesoxicólico, comúnmente conocido como *ursodiol* (Actigall, Urso 250, Urso Forte y genéricos), que suele ser bien tolerado [4].

Antecedentes regulatorios del ácido obetecólico

La FDA aprobó el *ácido obetecólico* por la vía acelerada, basándose en un pequeño ensayo clínico aleatorizado en el que participaron 216 sujetos (143 de los cuales recibieron al menos una dosis del fármaco; los restantes recibieron un placebo) [5]. El criterio de valoración principal de este ensayo fue un marcador de laboratorio compuesto por los niveles sanguíneos de fosfatasa alcalina y bilirrubina total, un criterio de valoración indirecto que se consideró "que tenía una probabilidad razonable" de predecir el beneficio clínico.

Tras 12 meses de seguimiento, alrededor del 47% de los sujetos tratados con *ácido obetecólico* alcanzaron una respuesta favorable en el criterio de valoración indirecto, en comparación

con el 10% de los sujetos que recibieron placebo. Los efectos adversos más frecuentes relacionados con el *ácido obetecólico* fueron la toxicidad hepática y el empeoramiento del prurito (incluido el prurito grave que requirió el uso de productos antipruriginosos), la reducción de la dosis o la interrupción del fármaco, y los períodos de descanso o la interrupción del fármaco. Aunque el 92% de los sujetos del ensayo padecían cirrosis biliar primaria en fase inicial, la FDA aprobó el fármaco para todos los pacientes con la enfermedad, independientemente de su gravedad.

En febrero de 2018, la FDA agregó una advertencia de caja negra (la advertencia más prominente que la agencia puede requerir) al etiquetado/ficha técnica del *ácido obetecólico* para resaltar que, en pacientes con colangitis biliar primaria, de moderada a grave, que recibieron dosis del medicamento más altas que las recomendadas conlleva un mayor riesgo de muerte y lesión hepática grave [6]. La FDA adoptó esta medida tras recibir informes de efectos adversos espontáneos relacionados con el medicamento.

Posteriormente, la FDA recibió más informes de lesiones hepáticas graves que provocaron descompensación o insuficiencia hepática debido al uso de dosis de *ácido obetecólico* en pacientes con cirrosis avanzada (incluso con dosis adecuadas). Esto condujo a que, en 2021, la agencia restringiera el uso del *ácido obetecólico* únicamente a los adultos con colangitis biliar primaria sin cirrosis hepática avanzada o con cirrosis compensada (leve) pero sin hipertensión portal (menos del 50% de las personas inicialmente candidatas a recibir el fármaco, en lo sucesivo denominada "población actualmente indicada") [7].

Evidencias posteriores a la comercialización

En septiembre de 2024, la FDA convocó una reunión del comité asesor para discutir si las evidencias posteriores a la comercialización mostraban que el *ácido obetecólico* aporta beneficios clínicos para la población en la que está actualmente indicado, que es más reducida [8].

El comité revisó la evidencia de dos estudios: un ensayo clínico post comercialización, que la FDA solicitó, y un estudio observacional (no intervencional) que Intercept Pharmaceuticals (el fabricante del fármaco) llevó a cabo de manera voluntaria.

En el ensayo clínico posterior a la comercialización participaron 334 sujetos aleatorizados en una proporción 1:1 para recibir *ácido obetecólico* o placebo [9]. El ensayo no demostró que el fármaco aportara beneficio clínico, según el criterio de valoración clínico primario (una combinación de trasplante de hígado, muerte y descompensación hepática), ni en todos los sujetos, ni en el subconjunto de 149 sujetos que cumplían los criterios de la población para la que estaba actualmente indicado.

En este último grupo, 11 sujetos que recibieron *ácido obetecólico* murieron o se tuvieron que someter a un trasplante de hígado, en comparación con solo dos sujetos del grupo placebo. Este hallazgo indica que los sujetos que recibieron *ácido obetecólico* tenían menos probabilidades de sobrevivir sin un trasplante de hígado que los que recibieron placebo.

Además, seis de los ocho sujetos que recibieron *ácido obetecólico* y se tuvieron que someter a un trasplante de hígado no padecían cirrosis hepática antes del ensayo y no se esperaba que necesitaran un trasplante durante el mismo. Estos resultados llevaron a los científicos de la FDA a concluir que el *ácido obetecólico* conlleva una toxicidad hepática similar a la causada por la progresión de la colangitis biliar primaria.

El estudio observacional combinó datos retrospectivos de facturas administrativas de seguros médicos y otras fuentes, para comparar los resultados clínicos durante el tratamiento con *ácido obetecólico*, con los de pacientes que no recibieron tratamiento. La FDA determinó que el análisis de este estudio era defectuoso por varias razones, entre ellas el uso de métodos cuestionables para vincular los datos de las facturas con fuentes de datos externas y la dependencia de códigos de diagnóstico para la colangitis biliar primaria, sin confirmar que los pacientes tuvieran la enfermedad.

Aunque el criterio de valoración del estudio incluía dos resultados objetivos (muerte y trasplante de hígado), también incluyó la descompensación hepática, que se puede codificar erróneamente. De hecho, la FDA hizo un análisis por separado del estudio observacional que excluía la descompensación hepática del criterio de valoración primario, y encontró que el *ácido obetecólico* no aportó ningún beneficio clínico a los pacientes que lo recibieron, en comparación con pacientes similares que no lo recibieron.

Por lo tanto, el comité asesor de la FDA votó 13-1 que la evidencia disponible no verifica el *ácido obetecólico* aporte beneficios en los resultados clínicos en la población indicada [10]. Del mismo modo, el comité votó 10-1 (con tres abstenciones), que el *ácido obetecólico* tenía una relación beneficio-riesgo desfavorable.

En noviembre de 2024, Intercept Pharmaceuticals anunció que la FDA había denegado la aprobación regular del *ácido obetecólico*, para el tratamiento de la colangitis biliar primaria [11]. El 12 de diciembre de 2024, la agencia emitió un comunicado de seguridad del fármaco para alertar a médicos y pacientes sobre el riesgo de lesión hepática, que podría desembocar en un trasplante de hígado, en pacientes para los que estaba indicado el fármaco [12]. La FDA también instó a los médicos a monitorear con frecuencia las pruebas de hígado en pacientes tratados con *ácido obetecólico*.

A finales de diciembre de 2024, la FDA seguía manteniendo el *ácido obetecólico* en el mercado estadounidense al conservar su estatus de aprobación acelerada. Dado que la FDA nunca debió aprobar el *ácido obetecólico* con base en datos de laboratorio, el Grupo de Investigación en Salud de Public Citizen insta a la agencia a anular inmediatamente su aprobación acelerada para el *ácido obetecólico*, como lo hizo la Agencia Europea de Medicamentos en junio de 2024 [13].

¿Qué hacer?

Si padece colangitis biliar primaria, absténgase de beber alcohol; manténgase al día con las vacunas contra los virus de la hepatitis A y B, según proceda; y comente las opciones de tratamiento con su médico [14]. Si necesita tratamiento con medicamentos, considere tomar *ursodiol* y no tome *ácido obetecólico*. Esté alerta a los síntomas de toxicidad hepática y póngase en contacto con su médico inmediatamente si experimenta ciertos síntomas, incluyendo:

- hinchazón abdominal;
- heces sanguinolentas o negras;
- tos o vómitos con sangre;
- cambios en el estado mental, como confusión, dificultad para hablar, cambios de humor, cambios de personalidad o aumento de la somnolencia o dificultad para despertarse; y
- ojos o piel amarillentos [15].

Referencias

1. Intercept Pharmaceuticals. Label: obeticholic acid (OCALIVA). February 2022. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/07999s008lbl.pdf. Accessed November 26, 2024.
2. Wehrwein P. ICER gives NASH drug resmetirom high marks, formulary watch (USA). *Formul Watch*. February 20, 2023.
3. Poupon R. Clinical manifestations, diagnosis, and prognosis of primary biliary cholangitis (primary biliary cirrhosis). Updated October 2024. *UpToDate*.
4. Poupon R. Overview of the treatment of primary biliary cholangitis (primary biliary cirrhosis). Updated October 2024. *UpToDate*.
5. Food and Drug Administration. FDA briefing document for the Gastrointestinal Drugs Advisory Committee (GIDAC) meeting regarding obeticholic acid (NDA# 207999). September 13, 2024. <https://www.fda.gov/media/181747/download>. Accessed November 26, 2024.
6. Food and Drug Administration. FDA adds boxed warning to highlight correct dosing of Ocaliva (obeticholic acid) for patients with a rare chronic liver disease. February 1, 2018. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-adds-boxed-warning-highlight-correct-dosing-ocaliva-obeticholic-acid-patients-rare-chronic-liver>. Accessed November 26, 2024.
7. Food and Drug Administration. Due to risk of serious liver injury, FDA restricts use of Ocaliva (obeticholic acid) in primary biliary cholangitis (PBC) patients with advanced cirrhosis Adding and updating warnings. May 26, 2021. <https://www.fda.gov/media/149516/download?attachment>. Accessed November 26, 2024.
8. Food and Drug Administration. Final summary minutes of the Gastrointestinal Drugs Advisory Committee meeting regarding obeticholic acid (NDA# 207999). October 10, 2024. <https://www.fda.gov/media/182630/download>. Accessed November 26, 2024.
9. Food and Drug Administration. FDA briefing document for the Gastrointestinal Drugs Advisory Committee (GIDAC) meeting regarding obeticholic acid (NDA# 207999). September 13, 2024. <https://www.fda.gov/media/181747/download>. Accessed November 26, 2024.
10. Food and Drug Administration. Final summary minutes of the Gastrointestinal Drugs Advisory Committee meeting regarding obeticholic acid (NDA# 207999). October 10, 2024. <https://www.fda.gov/media/182630/download>. Accessed November 26, 2024.
11. Intercept Pharmaceuticals. Press release. Intercept receives complete response letter from FDA addressing Ocaliva supplemental new drug application (sNDA). November 12, 2024. <https://www.interceptpharma.com/about-us/news/?id=2979130>. Accessed November 26, 2024.

12. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication. Serious liver injury being observed in patients without cirrhosis taking Ocaliva (obeticholic acid) to treat primary biliary cholangitis. December 12, 2024. <https://www.fda.gov/media/184316/download?attachment>. Accessed December 29, 2024.
13. European Medicines Agency. EMA recommends revoking conditional marketing authorisation for Ocaliva. June 28, 2024. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-revoking-conditional-marketing-authorisation-ocaliva>. Accessed November 26, 2024.
14. Poupon R. Overview of the treatment of primary biliary cholangitis (primary biliary cirrhosis). Updated October 2024. *UpToDate*.
15. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication. Serious liver injury being observed in patients without cirrhosis taking Ocaliva (obeticholic acid) to treat primary biliary cholangitis. December 12, 2024. <https://www.fda.gov/media/184316/download?attachment>. Accessed December 29, 2024.

Baricitinib (Olumiant) para la alopecia areata grave en adultos

(*Baricitinib (OLUMIANT®) in severe alopecia areata in adults*)

Prescrire International 2025; 34 (266): 13-14

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2025; 28 (2)

Tags: seguridad y efectividad de baricitinib, interacciones farmacológicas de baricitinib, Inmunosupresor; inhibidor de la Janus quinasa (JAK), indicaciones de baricitinib para la alopecia areata grave.

No es aceptable

En dos ensayos clínicos aleatorizados, aproximadamente un 25% de los pacientes en el grupo *baricitinib* lograron una cobertura casi completa del cuero cabelludo con pelo después de 36 semanas, versus el 2% en el grupo placebo. Pero los datos a mayor plazo muestran que aproximadamente un 70% de los pacientes sufrieron una recaída después de interrumpir el tratamiento, lo que los incitaría a tomar el medicamento durante más tiempo. Los numerosos efectos adversos posibles de este inmunosupresor, que incluyen cánceres, parecen desproporcionados para un problema clínico que puede ser angustioso para los pacientes, pero que no tiene consecuencias físicas graves. A pesar de sus limitaciones, las medidas no farmacológicas, como los tratamientos cosméticos y el acompañamiento psicológico, son opciones más seguras.

OLUMIANT - *baricitinib* comprimidos

• 2 mg o 4 mg de *baricitinib* por comprimido

Lilly

■ **Inmunosupresor; inhibidor de la Janus quinasa (JAK)**

■ **Nueva indicación:** “*alopecia areata grave en pacientes adultos*”. [procedimiento centralizado UE]

■ **Dosis:** 2 a 4 mg una vez al día.

La alopecia *areata* es una enfermedad inflamatoria autoinmune que afecta el cuero cabelludo y el vello corporal. Aproximadamente un 2% de las personas la padecerán al menos una vez durante su vida, ya sea como un episodio aislado o como un problema recurrente. La media de la edad en que se presenta es alrededor de los 35 años [1-3].

La alopecia *areata* se presenta como una o más zonas definidas donde se pierde por completo el cabello, en una parte o en todo el cuero cabelludo. También puede afectar las pestañas, las cejas y el vello corporal. Se considera grave si afecta al menos la mitad de la superficie del cuero cabelludo. Aproximadamente un 10% de los pacientes pierden completamente el cabello o, en algunos casos, todo el vello corporal [1-3].

La enfermedad puede tener un impacto psicológico (debido al cambio en la apariencia) y funcional, dado que el vello protege al

cuerpo (por lo que provoca problemas y aumenta la sensibilidad a eritemas solares, trastornos oculares asociados a la presencia de cuerpos extraños y estornudos). La evolución clínica es variable: en la mitad de los pacientes, el cabello vuelve a crecer espontáneamente en pocos meses (aunque algunos tienen recaídas), pero en otros, la alopecia empeora o persiste varios años y se puede volver permanente [1-3].

Por lo general, se usan medidas no farmacológicas. Se suele ofrecer a los pacientes tratamientos cosméticos, como afeitarse la cabeza, usar una peluca o usar pestañas postizas. En algunos casos, el acompañamiento psicológico es útil. Si se decide recurrir a un tratamiento farmacológico, la primera opción es aplicar un corticoesteroide sobre la piel o en una inyección subcutánea en las zonas con alopecia. Para los pacientes con la enfermedad grave, se suele recomendar un inmunosupresor sistémico, como un corticoesteroide o *ciclosporina*. Sin embargo, las evaluaciones clínicas de estos medicamentos para tratar este problema han aportado únicamente evidencia de baja calidad, ya que se basaron principalmente en estudios retrospectivos, estudios observacionales o ensayos clínicos comparativos en algunas docenas de pacientes [3-5].

Baricitinib: evaluación en dos ensayos clínicos controlados con placebo.

El *baricitinib* es un inmunosupresor de la clase de los inhibidores de la Janus quinasa (JAK). Ya estaba autorizado para tratar a algunos pacientes con artritis reumatoide o dermatitis atópica, y recientemente se convirtió en el primer medicamento autorizado en la Unión Europea para tratar la alopecia areata grave [3,4].

Para este problema, se evaluó al *baricitinib* en dos ensayos clínicos aleatorizados, de doble ciego y controlados con placebo con protocolos similares [3,4,6]. Incluyeron a un total de 1200 adultos con una media de edad de 37 años. Al inicio, los pacientes padecían un episodio grave de alopecia areata de al menos seis meses de duración, con una media de la duración de cuatro años. En la mitad de los pacientes, al menos el 96% de la superficie del cuero cabelludo estaba afectada, y el 44% ya no tenía cabello ni vello corporal. El 90% de los pacientes ya había recibido un medicamento para tratar la alopecia areata. Casi todos habían suspendido el medicamento antes del comienzo del ensayo clínico [3,4,6].

Crecimiento casi completo del cabello en aproximadamente un 25% de los pacientes, con recaídas muy frecuentes

después de interrumpir el tratamiento. El criterio principal de valoración fue la proporción de pacientes con una cobertura del cuero cabelludo con cabello de al menos un 80% después de 36 semanas. Esta proporción fue del 34% en los grupos que recibían 4 mg de *baricitinib* por día, versus el 20% en los grupos que recibían 2 mg por día, versus el 4% en los grupos placebo ($p < 0,001$ en cada uno de los grupos *baricitinib* en comparación con los grupos placebo) [3].

Después de 36 semanas, la proporción de pacientes con una cobertura de al menos un 90% del cuero cabelludo con pelo (un criterio de valoración que probablemente refleja mejor las expectativas del paciente) fue del 25% en los grupos de 4 mg de *baricitinib*, versus el 12% en los grupos de 2 mg, versus el 2% en los grupos placebo ($p < 0,001$ en cada uno de los grupos *baricitinib* en comparación con los grupos placebo) [4].

La eficacia del *baricitinib* sobre las pestañas y las cejas pareció ser similar [4]. Estos ensayos clínicos no se diseñaron para evaluar la eficacia del *baricitinib* para mejorar la calidad de vida de los pacientes [3].

De acuerdo con los datos que se obtuvieron después de las 36 semanas de tratamiento (hasta dos años), aproximadamente un 10% de los pacientes padeció una recaída a pesar de continuar el tratamiento con *baricitinib*. Además, aproximadamente un 70% padeció una recaída después de interrumpir el tratamiento, lo que alentaría a los pacientes a tomar el medicamento durante períodos más largos [3,4].

Los efectos adversos graves de los inhibidores de la Janus quinasa. Al igual que los demás inhibidores de la Janus quinasa, el *baricitinib* puede provocar los efectos adversos que comparte con todos los inmunosupresores, en particular infecciones y cánceres. Sus efectos adversos también pueden incluir: trastornos cardiovasculares, incluyendo tromboembolismo arterial y

venoso, e hipertensión; enfermedad pulmonar intersticial; diverticulitis y perforación gastrointestinal; hipercolesterolemia; aumento de peso; trastornos hematológicos; hemorragias; trastornos cutáneos, incluyendo acné y foliculitis; y fracturas.

No se reportaron efectos adversos previamente desconocidos en ninguno de los dos ensayos clínicos mencionados arriba. Se reportó un evento adverso grave en aproximadamente un 2,5% de los pacientes en los grupos *baricitinib*, versus el 1,6% en los grupos placebo [3,4]. Los ensayos clínicos fueron demasiado cortos para detectar algunos efectos adversos graves, como el cáncer.

Los estudios en animales mostraron que el *baricitinib* es teratogénico y fetotóxico [7]. Las mujeres que están o que pudieran quedar embarazadas no deberían usar este medicamento [3].

Revisión de la literatura hasta el 30 de mayo de 2024

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

1. Prescrire Editorial Staff “Drug-induced hair loss” *Prescrire Int* 2016; **25** (171): 127-129.
2. Messenger A et al. “Alopecia areata: Clinical manifestations and diagnosis” UpToDate. www.uptodate.com accessed 20 March 2024: 49 pages.
3. HAS - Commission de la Transparence “Avis- Olumiant” 25 October 2023: 33 pages.
4. EMA - CHMP “Public assessment report for Olumiant. EMEA/H/C/004085/ II/0029/G” 19 May 2022: 138 pages.
5. Messenger A et al. “Alopecia areata: Management” UpToDate. www.uptodate.com accessed 11 April 2024: 52 pages.
6. King B et al. “Two phase 3 trials of baricitinib for alopecia areata” *N Engl J Med* 2022; **386** (18): 1687-1699 + appendix: 77 pages.
7. Prescrire Rédaction “Inhibiteurs de Janus kinases: ruxolitinib, tofacitinib, etc.” *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2024.

Ritlecitinib (Litfulo) para la alopecia areata grave en adultos y adolescentes (*Ritlecitinib* (LITFULO®) in severe alopecia areata in adults and adolescents)

Prescrire International 2025; 34 (268): 67-68

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2025; 28 (2)

Tags: *ritlecitinib* para la alopecia areata grave en adultos y adolescentes, medicamento inmunosupresor e inhibidor de diferentes tirosinas quinasas para el tratamiento de alopecia areata grave, efectos adversos graves de Litfulo, trastornos cardiovasculares relacionados con *ritlecitinib*, recaídas tras la suspensión del tratamiento con *ritlecitinib*

No es aceptable

Un ensayo clínico de seis meses controlado con placebo en pacientes con alopecia areata grave, que incluyó a un número muy pequeño de adolescentes, mostró que el *ritlecitinib* fue eficaz en solo uno de cada nueve pacientes, y no tuvo eficacia demostrada en los pacientes con pérdida total del cabello. Después de interrumpir el tratamiento, las recaídas parecen ocurrir en la mayoría de los pacientes. Los efectos adversos previsibles (que incluyen trastornos cardiovasculares, infecciones y cánceres) son, por tanto, desproporcionados para tratar un problema que puede ser muy angustiante, pero que no tiene

consecuencias físicas graves. A pesar de sus limitaciones, las medidas no farmacológicas son opciones mejores.

LITFULO - *ritlecitinib* cápsulas duras

• **50 mg** de *ritlecitinib* por cápsula dura
Pfizer

■ **Inmunosupresor; inhibidor de diferentes tirosinas quinasas, incluyendo a la Janus quinasa**

■ **Indicación:** “alopecia areata grave en adultos y adolescentes de 12 años y mayores”. [procedimiento centralizado UE]

■ **Dosis:** 50 mg una vez por día.

La alopecia areata es una enfermedad inflamatoria autoinmune que afecta el cabello y, en algunos casos, el vello corporal, incluyendo las cejas y las pestañas [1]. Se presenta como una o más zonas claramente definidas donde se pierde completamente el cabello. Se considera grave cuando afecta al menos la mitad de la superficie del cuero cabelludo. Puede provocar la pérdida total del cabello, en algunos casos incluyendo todo el vello corporal,

pero no tiene consecuencias físicas graves. El tratamiento se basa principalmente en opciones cosméticas y en el acompañamiento psicológico [1].

A comienzos de 2025, no existe un medicamento de referencia para tratar la alopecia areata grave [1]. En la Unión Europea, el *baricitinib*, un inmunosupresor de la clase de los inhibidores de la Janus quinasa, está autorizado para tratar la alopecia areata grave solo en adultos. Tiene un balance riesgo-beneficio desfavorable para este problema debido a sus efectos adversos graves, su eficacia modesta y el riesgo alto de recaídas después de interrumpir el tratamiento. En ocasiones, se usan otros medicamentos fuera de indicación, incluyendo corticoesteroides, pero su evaluación aportó evidencia de baja calidad [1].

El *ritlecitinib* es un inmunosupresor que inhibe diferentes quinasas, incluyendo la Janus quinasa [2]. En la Unión Europea, se lo autorizó para tratar la alopecia areata grave en adultos y adolescentes.

En la dosis autorizada, una evaluación comparativa en un número pequeño de pacientes. Para este problema, el *ritlecitinib* se evaluó principalmente en un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en 718 pacientes [2,3]. Estos pacientes habían padecido alopecia areata grave durante al menos seis meses (media de la duración de tres años), y aproximadamente la mitad había perdido todo el cabello. Casi un 70% de los pacientes habían recibido previamente un medicamento para tratar la alopecia areata, y casi todos habían interrumpido el medicamento antes del ensayo clínico, pero no se proveyó información sobre las causas de la interrupción. Entre los 587 pacientes que recibieron *ritlecitinib*, solo 130, incluyendo a 18 adolescentes, recibieron la dosis de 50 mg por día, como se recomienda en el resumen de las características del producto (RCP). Esta revisión aborda únicamente los datos de la eficacia que se recolectaron de este grupo y del grupo placebo [2,3].

Crecimiento casi completo del cabello en aproximadamente uno de cada nueve pacientes. El criterio principal de valoración fue la proporción de pacientes con al menos un 90% de cobertura del cuero cabelludo con cabello tras 24 semanas [2,3]. Esta proporción fue del 13% en el grupo *ritlecitinib*, versus el 2% en el grupo placebo (diferencia estadísticamente significativa). En los pacientes con pérdida total del cabello (un subgrupo que se formó antes de la aleatorización), no se demostró la eficacia del *ritlecitinib*. Este ensayo clínico no se diseñó para evaluar la calidad de vida [2,3].

Los datos obtenidos en otro ensayo clínico en 22 pacientes que se consideró que habían “respondido” al *ritlecitinib* mostró que 15 de ellos (aproximadamente un 68%) padecieron una recaída después de interrumpir el tratamiento, tras una mediana de 16 semanas [2].

Efectos adversos graves, incluyendo los de los inhibidores de la Janus quinasa. Los efectos adversos previsibles del *ritlecitinib* incluyen a los que son frecuentes con los inmunosupresores, en particular infecciones y cánceres, así como los de los inhibidores de la Janus quinasa, a saber: trastornos cardiovasculares, incluyendo tromboembolismo venoso y arterial e hipertensión; enfermedad pulmonar intersticial; diverticulitis y perforación gastrointestinal; hipercolesterolemia; aumento de

peso; trastornos hematológicos; hemorragias; trastornos cutáneos, incluyendo acné y foliculitis; y trastornos neurológicos [2,4].

En el ensayo clínico descrito arriba, el 10% de los pacientes en el grupo que recibió 50 mg de *ritlecitinib* por día interrumpió temporalmente el tratamiento debido a un evento adverso, versus el 4% en el grupo placebo [2]. Aproximadamente un 2% de los pacientes interrumpió el medicamento permanentemente debido a un evento adverso, sin diferencia entre los dos grupos [2].

Los principales eventos adversos que se reportaron con más frecuencia en el grupo que recibió 50 mg de *ritlecitinib* por día que en el grupo placebo fueron: infecciones (en el 33% versus el 31% de los pacientes), con una incidencia más alta de covid-19, foliculitis y herpes zóster; diarrea (9% versus 4%); trastornos cutáneos, incluyendo erupciones (4% versus 1%), urticaria (5% versus 1%) y eccema (2% versus 0,5%); niveles elevados de creatina fosfoquinasa que aumentaron a más de cinco veces el límite máximo de lo normal (4% versus 1%); mareos (2,3% versus 1,4%); y pérdida de la audición (0,8% versus 0%) [2,3,5].

Con un seguimiento más largo y con dosis un poco diferentes, se han atribuido al *ritlecitinib* casos de pérdida de la audición, en ocasiones irreversibles [2]. En estudios con animales, se ha reportado deterioro neuronal, en particular con pérdida de la audición [2].

El ensayo clínico fue demasiado corto y no incluyó a suficientes pacientes para evaluar los efectos del medicamento sobre el crecimiento y el desarrollo en adolescentes, o ciertos efectos adversos como cánceres y eventos cardiovasculares o tromboembólicos. En los pacientes que habían participado en otros ensayos clínicos, se consideró que una embolia pulmonar y tres cánceres (incluyendo al menos dos cánceres no cutáneos) se relacionaron con el *ritlecitinib* [2].

Los estudios en animales han mostrado que el *ritlecitinib* es teratogénico y fetotóxico [2,3]. Este medicamento no se debería usar en mujeres que están o que pudieran quedar embarazadas [2,3].

El *ritlecitinib* inhibe a las isoenzimas CYP3A4 y CYP1A2 del citocromo P450, y al transportador de catión orgánico OCT1 [5]. Es probable que ocurran muchas interacciones farmacológicas. Como precaución, se debería evitar el uso de vacunas vivas atenuadas durante el tratamiento con *ritlecitinib* [5].

Revisión de la literatura hasta el 2 de agosto de 2024

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

Referencias:

1. Prescrire Editorial Staff “Baricitinib (Olmiant®) in severe alopecia areata in adults” *Prescrire Int* 2025; **34** (266): 13-14.
2. EMA - CHMP “Public assessment report for Litfulo. EMEA/H/C/006025/0000” 20 July 2023: 191 pages.
3. HAS - Commission de la Transparence “Avis-Litfulo” 27 March 2024: 21 pages.
4. Prescrire Rédaction “Inhibiteurs de Janus kinases: ruxolitinib, tofacitinib, etc.” *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2024.
5. EMA “SmPC-Litfulo” 6 June 2024.

Secukinumab (Cosentyx) para la hidradenitis supurativa*(Secukinumab (COSENTYX®) in hidradenitis suppurativa)**Prescrire International 2025; 34 (266): 16-17*Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2025; 28 (2)*

Tags: seguridad y efectividad de secukinumab, interacciones farmacológicas de secukinumab, Inmunosupresor; inhibidor de la interleucina 17A, indicaciones de secukinumab para la hidradenitis supurativa.

No es aceptable

En dos ensayos clínicos controlados con placebo en un total de 1084 pacientes, se reportó la resolución total de las lesiones después de 16 semanas en aproximadamente un 11% de los pacientes en los grupos *secukinumab*, versus el 5% en los grupos placebo. La eficacia del *secukinumab* no parece superar los posibles efectos adversos graves relacionados con la inmunosupresión. A pesar de sus limitaciones, lo más seguro es seguir usando los tratamientos habituales.

COSENTYX - *secukinumab* solución para inyección subcutánea
 • 150 mg o 300 mg de *secukinumab* por jeringa o pluma (a)
 Novartis Pharma

■ **Inmunosupresor; inhibidor de la interleucina 17A**

■ **Nueva indicación:** “*hidradenitis suppurativa activa, de moderada a grave, en adultos con una respuesta inadecuada al tratamiento sistémico convencional para la hidradenitis suppurativa*”. [procedimiento centralizado UE]

■ **Dosis:** 300 mg una vez por semana durante cinco semanas seguidas; posteriormente, una vez por mes o, en algunos casos, una vez cada dos semanas.

La hidradenitis supurativa (también conocida como acné inverso) es una enfermedad inflamatoria crónica de las glándulas sudoríparas caracterizada por brotes intermitentes que se alternan con períodos de remisión. Esta enfermedad rara afecta principalmente a mujeres jóvenes. Se caracteriza por la aparición de nódulos subcutáneos aislados, principalmente en la zona inguinal y axilar, que se inflaman y provocan dolor. Estos nódulos suelen aumentar de tamaño y formar abscesos, que en algunos casos provocan que se formen fistulas (también conocidas como tracto sinusal o tracto sinusal dérmico), producción crónica de pus y cicatrices hipertróficas. Los pacientes tienen un riesgo mayor de padecer infecciones en los tejidos circundantes. La enfermedad puede afectar considerablemente la calidad de vida [1].

Por lo general, se ofrece a los pacientes el tratamiento sintomático, que puede incluir medicamentos antiinfecciosos, retinoides y cirugía. Se suelen usar analgésicos y, en algunos casos, corticoesteroides. El *adalimumab*, un inhibidor del FNT alfa que se administra en inyecciones subcutáneas, tiene un balance riesgo-beneficio desfavorable para este problema. Dos ensayos clínicos han mostrado que este medicamento tiene una eficacia transitoria y débil para reducir el número de nódulos, no tiene efectos demostrados sobre los demás tipos de lesiones y tiene efectos adversos graves, como infecciones, insuficiencia cardíaca, cánceres, trastornos hematológicos y trastornos autoinmunes [1].

Dos ensayos clínicos de secukinumab versus placebo. El *secukinumab*, un inmunosupresor de la clase de los inhibidores

de la interleucina 17A, ya estaba autorizado en la Unión Europea para tratar diferentes enfermedades inflamatorias [2,3].

Recientemente, también se lo autorizó para tratar a adultos con hidradenitis supurativa en quienes otros tratamientos no han tenido suficiente eficacia.

Para este problema, su evaluación clínica se basa en dos ensayos clínicos aleatorizados, de doble ciego y controlados con placebo de 16 semanas de duración que tuvieron protocolos similares: uno en 541 pacientes y el otro en 543 [2,3]. Al inicio, los pacientes tenían una media de 10 nódulos inflamatorios, 3 abscesos y 5 fistulas. Se consideró que aproximadamente un 37% de los pacientes tenía la enfermedad grave. El 22% había recibido *adalimumab* previamente, y el 83% había recibido un antibiótico previamente. El 41% se había sometido a una cirugía previamente. No hay datos disponibles sobre el grado de eficacia de estos diversos tratamientos [2,3].

Resolución de las lesiones en el 11% de los pacientes con secukinumab versus el 5% con un placebo. El criterio principal de valoración fue la “respuesta” al tratamiento, definida como la reducción, con respecto al inicio, de al menos un 50% en el número de lesiones inflamatorias (nódulos o abscesos), sin que aumentara el número de abscesos o de fistulas supurantes. Después de 16 semanas, la proporción de pacientes que habían “respondido” era del 44% en los grupos *secukinumab*, versus el 32% en los grupos placebo [2,3]. En promedio, los pacientes en los grupos *secukinumab* tuvieron de dos a tres lesiones inflamatorias menos en comparación con los grupos placebo. La proporción de pacientes con resolución completa de las lesiones (un criterio de valoración más estricto que probablemente refleja mejor las expectativas de los pacientes) fue de aproximadamente un 11% en los grupos *secukinumab* versus aproximadamente un 5% en los grupos placebo. Todas las diferencias fueron estadísticamente significativas. No se demostró que el medicamento fuera eficaz para prevenir los brotes, reducir la necesidad de cirugía o mejorar la calidad de vida. No se reportó información sobre la evolución clínica después de la interrupción del tratamiento [2,3].

Posibles efectos adversos graves, incluyendo infecciones, enfermedad inflamatoria intestinal y eccema. El *secukinumab* puede provocar enfermedad inflamatoria intestinal y, al igual que todos los inmunosupresores, infecciones y cánceres.

En los dos ensayos clínicos controlados con placebo de corta duración que se comentan arriba, los investigadores atribuyeron al *secukinumab* cuatro eventos adversos graves (un intento de suicidio, una infección de las vías urinarias y dos casos de enfermedad inflamatoria intestinal) versus solo uno en los grupos placebo (empeoramiento de la hidradenitis) [2]. Tres pacientes interrumpieron el *secukinumab* debido a la aparición de enfermedad inflamatoria intestinal y ocho debido a una infección (escrotal, vulvovaginal, intestinal, de ORL o cutánea). Las infecciones mucocutáneas fúngicas parecieron ser más frecuentes con el *secukinumab*: se reportaron en el 4,6% de los pacientes versus el 2,8% en los grupos placebo [2]. A través de las redes de

farmacovigilancia, se han reportado casos de eccema atribuidos al *secukinumab*, y algunos fueron graves [4].

El *secukinumab* atraviesa la placenta y puede afectar la inmunidad de un feto. Se debería evitar su uso en mujeres que están o que pudieran quedar embarazadas [5].

Notas

a. A principios de junio de 2024, la dosis de 75 mg en jeringa o pluma no estaba autorizada para tratar la hidradenitis supurativa.

Revisión de la literatura hasta el 27 de mayo de 2024

En respuesta a nuestra solicitud de información, Novartis Pharma nos proveyó principalmente enlaces para acceder a documentos administrativos en línea.

Referencias

1. Prescrire Editorial Staff “Adalimumab and hidradenitis suppurativa. Risk of infection outweighs any benefit” Prescrire Int 2017; **26** (181): 94-96 + corrected version Prescrire Int 2017; **26** (185): 220.
2. EMA - CHMP “Public assessment report for Cosentyx. EMEA/H/C/003729/ II/0090” 26 April 2023: 158 pages.
3. HAS - Commission de la Transparence “Avis-Cosentyx” 4 October 2023: 22 pages.
4. US FDA “Full prescribing information-Cosentyx” November 2023.
5. Prescrire Rédaction “Anti-interleukine 17A: sécukinumab, etc.” Interactions Médicamenteuses Prescrire 2024.

Valoctocogén roxaparvovec (Roctavian) para la hemofilia A

(*Valoctocogène roxaparvovec (ROCTAVIAN®) in haemophilia A*)

Prescrire International 2025; 34 (266): 10-11

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2025; 28 (2)*

Tags: seguridad y efectividad de *valoctocogén roxaparvovec*, interacciones farmacológicas de *valoctocogén roxaparvovec*, medicamento de terapia génica, indicaciones de *valoctocogén roxaparvovec* para hemofilia A, Roctavian para la hemofilia A.

No es aceptable

Un medicamento de terapia génica autorizado basándose en datos no comparativos deficientes que sugieren cierta eficacia, pero que disminuye con el tiempo.

Sus efectos adversos se suelen tratar con inmunosupresores, a veces durante períodos extensos. Todavía se sabe poco sobre el riesgo de cáncer. En vista de los datos disponibles desde 2024, para los pacientes que consideran que la profilaxis con *factor VIII* es muy molesta, el *emicizumab* parece ser una mejor opción.

ROCTAVIAN – *valoctocogén roxaparvovec* solución para infusión intravenosa

• **2 x 10¹³** genomas de vector viral por ml de solución (1 vial contiene 8 ml de solución extraíble)

Biomarin

■ Medicamento de terapia génica

■ **Indicación:** “hemofilia A grave (...) en pacientes adultos sin antecedentes de inhibidores del factor VIII y sin anticuerpos específicos contra el virus adenoasociado de serotipo 5 (AAV5)”. [procedimiento centralizado UE, permiso condicional – medicamento huérfano].

■ **Dosis:** una única dosis de 6 x 10¹³ genomas de vector viral por kg.

■ **Condiciones de conservación:** a una temperatura de -60°C o inferior, en posición vertical y protegido de la luz. Después de descongelarlo a temperatura ambiente, el vial intacto se puede conservar refrigerado hasta tres días entre 2°C y 8°C. Una vez a temperatura ambiente, se debe usar la solución dentro de las 10 horas (incluyendo el tiempo de la infusión).

La hemofilia A es un trastorno hereditario que afecta casi exclusivamente a los pacientes masculinos. Provoca una deficiencia del factor VIII de coagulación, que arriesga a los pacientes a padecer hemorragias espontáneas, y la gravedad de la

hemorragia aumenta según el grado de la deficiencia. El tratamiento habitual para prevenir las hemorragias es la administración intravenosa de *factor VIII*, ya sea de manera intermitente (por ejemplo, antes de un procedimiento quirúrgico) o como una profilaxis a largo plazo administrada varias veces por semana. Para los pacientes con hemofilia A grave (con actividad del factor VIII menor al 1%), la administración subcutánea de *emicizumab* —un anticuerpo monoclonal que imita la acción del factor VIII en el sistema de coagulación— es una opción para quienes la frecuencia de las infusiones intravenosas de *factor VIII* es demasiado problemática. Se ha demostrado, en al menos un ensayo clínico comparativo, que el *emicizumab* es eficaz para prevenir las hemorragias [1,2].

Un medicamento de terapia génica. El *valoctocogén roxaparvovec* es un medicamento de terapia génica. Consiste en un vector vírico adenoasociado de serotipo 5 (AAV5) que no puede replicarse, y contiene una secuencia de ADN que codifica una variante del factor VIII humano. Después de la infusión, el medicamento debería permitir que las células hepáticas sinteticen el factor VIII desde el vector del ADN [2,3].

En la Unión Europea, se ha autorizado al *valoctocogén roxaparvovec*, en una única infusión intravenosa, para tratar la hemofilia A grave en pacientes adultos [2,4].

Un ensayo clínico no comparativo. La evaluación de este medicamento se basó principalmente en un ensayo clínico no comparativo en 134 adultos (mediana de edad de 30 años; todos hombres) que habían recibido profilaxis con *factor VIII* durante al menos 12 meses antes del inicio del ensayo clínico. El protocolo del ensayo clínico exigía que este tratamiento se interrumpiera dentro de las cuatro semanas posteriores a una única infusión de *valoctocogén roxaparvovec*. Los pacientes nunca habían recibido *emicizumab*. Los resultados del ensayo clínico constituyen evidencia de baja calidad debido a la falta de un grupo control y a las numerosas modificaciones del protocolo [2-4].

La eficacia parece disminuir con el tiempo. Al inicio, la media del número de hemorragias tratadas con *factor VIII* era de 5,4 por

paciente por año. Tras la infusión de *valoctocogén roxaparvovec*, para los pacientes a quienes se dio seguimiento durante al menos dos años, la media del número de hemorragias tratadas era de 0,8 por paciente por año [2,4].

El 32% de los pacientes no había tenido hemorragias tratadas el año previo a la inscripción. Entre los pacientes a quienes se dio seguimiento durante al menos un año tras la infusión de *valoctocogén roxaparvovec*, el 75% no tuvo hemorragias tratadas. Para los pacientes a quienes se dio seguimiento durante al menos tres años, la proporción equivalente fue del 58% [2,4]. A falta de un ensayo clínico comparativo directo, se desconoce si la eficacia de este medicamento de terapia génica es superior a la del *emicizumab*.

La media de la actividad del factor VIII aumentó rápidamente durante los primeros seis meses después de la infusión, tras lo cual disminuyó gradualmente con el tiempo. De los pacientes a quienes se dio seguimiento durante al menos un año tras la infusión de *valoctocogén roxaparvovec*, 2 tuvieron que retomar la profilaxis con *factor VIII* o empezar el tratamiento con *emicizumab*. Tras al menos dos años de seguimiento, este número aumentó a 6 pacientes; tras al menos tres años de seguimiento, aumentó a 17 y, tras cuatro años, a 24 [2,4,5]. Estos datos muestran que la eficacia del *valoctocogén roxaparvovec* disminuye con el tiempo.

Trastornos hepáticos, anticuerpos anti-AAV5 y, posiblemente, eventos trombóticos y cánceres. Durante el ensayo clínico, el 92% de los pacientes padeció al menos un evento adverso que los investigadores consideraron que se relacionaba con el *valoctocogén roxaparvovec*. Estos eventos adversos fueron graves en cinco pacientes. En el 31% de los pacientes, se reportaron reacciones relacionadas con la infusión hasta 48 horas después de la administración [2,3].

Se excluyó del ensayo clínico a los pacientes con trastornos hepáticos [2]. A pesar de esto, se reportó aumento de las transaminasas en aproximadamente un 90% de los pacientes. Basándose en la hipótesis de que esto se debe a una respuesta inmune al vector, la mayoría de los casos se trataron con un corticoesteroide por vía oral durante un período de varias semanas (en algunos casos, durante más de un año) y, en el 30% de los pacientes, con el uso de otro inmunosupresor [2-4].

El criterio de exclusión del ensayo clínico incluyó la presencia inicial de anticuerpos anti-AAV5 [2,4]. Después de recibir la infusión de *valoctocogén roxaparvovec*, todos los pacientes en el ensayo clínico desarrollaron estos anticuerpos, que persistieron durante el seguimiento, por lo que una infusión posterior del medicamento estaba contraindicada [2,4].

Tras la infusión, el 29% de los pacientes tenía niveles de actividad del factor VIII que se consideraban superiores al valor normal [3]. Si bien ninguno de estos pacientes padeció un evento trombótico, no se ha descartado este riesgo [2,4].

Se identificó la integración del genoma del vector viral en el ADN de las biopsias hepáticas. Estas integraciones podrían tener efectos mutagénicos y posiblemente provocar cáncer. Un

paciente presentó carcinoma de las glándulas salivales aproximadamente cinco años después de recibir *valoctocogén roxaparvovec*. Se encontró un pequeño número de integraciones del vector en el ADN de muestras de tejidos de las glándulas salivales [2-4].

Después de recibir este medicamento de terapia génica, se debe controlar estrictamente a los pacientes con análisis de laboratorio (de la actividad del factor VIII y de las enzimas hepáticas) al igual que antes de la administración [6].

Revisión de la literatura hasta el 15 de julio de 2024

En respuesta a nuestra solicitud de información, Biomarin nos proveyó documentos administrativos y artículos publicados.

1. Prescrire Editorial Staff “Emicizumab - Hemlibra® and prevention of bleeding in haemophilia A, in the absence of factor VIII inhibitor” *Prescrire Int* 2020; **29** (215): 121.
2. EMA - CHMP “Public assessment report for Roctavian. EMEA/H/C/005830/0000” 23 June 2022: 163 pages.
3. US FDA - CBER “STN 125720/69. BLA Clinical review memorandum” 28 June 2023: 94 pages.
4. HAS - Commission de la Transparence “Avis-Roctavian” 6 September 2023: 47 pages.
5. Leavitt AD et al. “Efficacy and safety of valoctocogene roxaparvovec 4 years after gene transfer in GENEr8-1” International Society on Thrombosis and Haemostasis Congress 2024. isth2024.eventscribe.net accessed 15 July 2024: 4 pages.
6. EMA “SmPC-Roctavian” 9 November 2023.

Opinión de los editores de Prescrire

Prescrire International 2025; 34 (266): 11

La realidad

La terapia génica se basa en un concepto atractivo: la idea de que, si un trastorno es causado por la alteración de un gen, reemplazar el gen defectuoso podría curar la enfermedad.

Pero, en realidad, después de administrarlo al paciente, ¿cuánto tiempo controlará la “copia” del gen la síntesis de la proteína funcional? ¿Algunos meses? ¿Algunos años? ¿Toda la vida? La respuesta a esta pregunta es crucial, ya que si la síntesis de la proteína funcional disminuye con el tiempo y los síntomas persisten o reaparecen, la esperanza de una cura desaparece.

El *valoctocogén roxaparvovec* (Roctavian) es un medicamento para terapia génica autorizado para tratar la hemofilia A. Los primeros datos de las evaluaciones clínicas muestran que, después de recibir el medicamento, algunos pacientes pudieron interrumpir las infusiones periódicas del factor VIII de coagulación. Pero estos datos también muestran que, para algunos pacientes (una cantidad que aumenta con el tiempo), la interrupción era temporal, y necesitaban retomar la profilaxis a largo plazo contra las hemorragias.

En el cuidado de la salud, suele existir una gran brecha entre la teoría y la práctica, o entre el concepto atractivo y la realidad terapéutica. Sin importar el tipo de tratamiento, es importante tomar en cuenta la realidad de los datos de las evaluaciones y hablar con los pacientes sobre los posibles beneficios, las incertidumbres y los riesgos del tratamiento.

Xanomelina-Trospio (Cobenfy): Un fármaco contra la esquizofrenia con un mecanismo de acción novedoso*(Xanomeline-Trospium [COBENFY]: A Schizophrenia Drug with a Novel Mechanism of Action)*

Worst Pills, Best Pills, marzo de 2025

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2025; 28 (2)*

Tags: *xanomelina-trospio*, Cobenfy, nuevo fármaco contra la esquizofrenia en adultos, contraindicaciones de *xanomelina-trospio*, agonista de receptores muscarínicos, antagonista de receptores muscarínicos, efectos adversos renales, hepáticos y pancreáticos de *xanomelina-trospio*, problemas de seguridad de la combinación de *xanomelina-trospio*

No usar durante siete años

En septiembre de 2024, la FDA aprobó la combinación *xanomelina-trospio* (Cobenfy), el primer fármaco en su clase para tratar la esquizofrenia en adultos [1]. Este producto combinado de dosis fija (una proporción de dosis preestablecida de cada principio activo) se presenta en forma de cápsula y se toma por vía oral dos veces al día. A diferencia de los antipsicóticos anteriores, que bloquean los receptores de la dopamina en el sistema nervioso, la combinación *xanomelina-trospio* actúa sobre los receptores muscarínicos [2].

La combinación de *xanomelina-trospio* está contraindicada en personas con retención urinaria e insuficiencia hepática moderada o grave, entre otras contraindicaciones. Puede causar retención urinaria y disminución de la motilidad gastrointestinal, entre otros efectos adversos.

Los datos de alta calidad procedentes de ensayos clínicos con *xanomelina-trospio* se limitan a estudios de pacientes con esquizofrenia activa. Estos ensayos fueron de corta duración (cinco semanas) y no compararon la combinación *xanomelina-trospio* con fármacos antipsicóticos de segunda generación como la *olanzapina* (Zyprexa y genéricos), *quetiapina* (Seroquel y genéricos) y la *risperidona* (Risperdal y genéricos). Por estas razones, y debido a que la combinación *xanomelina-trospio* tiene importantes contraindicaciones, advertencias y precauciones, el Grupo de Investigación en Salud de Public Citizen la ha clasificado como No usar durante siete años.

Acercas de la esquizofrenia y los antipsicóticos

La esquizofrenia es una enfermedad mental grave y crónica que afecta al modo en que una persona piensa, siente y se comporta [3]. La enfermedad se caracteriza por distorsiones sustanciales en la cognición, la emoción y otros comportamientos que perjudican las funciones sociales y de autocuidado y la capacidad para trabajar. Los síntomas incluyen alucinaciones (percepciones sensoriales falsas), delirios (creencias falsas persistentes), pensamiento desorganizado, disminución de la expresión verbal y emocional, y apatía (falta de motivación habitual). Dado que la esquizofrenia es difícil de diagnosticar y no hay pruebas biológicas que confirmen su presencia, se debe tener en cuenta que no es apropiado asignar el diagnóstico de esquizofrenia si los síntomas predominantes más preocupantes son la depresión, la manía o ambas (trastorno bipolar).

Aproximadamente el 1% de la población padece esquizofrenia. Cada año surgen nuevos casos en 1,5 de cada 10.000 personas [4]. La enfermedad se suele diagnosticar por primera vez en adolescentes o adultos jóvenes y suele requerir muchos años de

tratamiento [5]. En la mayoría de los casos se desconocen las causas y la fisiopatología de la esquizofrenia.

Para el manejo de la esquizofrenia, además de los tratamientos psicosociales individualizados (por ejemplo, manejo del caso, apoyo familiar y laboral, y psicoterapia), se recomienda el uso de antipsicóticos como tratamiento de primera línea [6].

Los antipsicóticos de primera generación, como la *clorpromazina* (solo genéricos), se utilizan con menos frecuencia que los de segunda generación, como la *olanzapina*, porque el uso prolongado de los fármacos de primera generación aumenta considerablemente el riesgo de que una persona desarrolle trastornos del movimiento debilitantes. Estos trastornos incluyen acatisia (inquietud, nerviosismo), parkinsonismo (lentitud, rigidez, temblores), distonía (contracciones, movimientos involuntarios) y discinesia tardía (movimientos involuntarios múltiples y crónicos de cara, brazos y piernas) [7].

Los antipsicóticos de segunda generación aumentan el riesgo de aumento de peso y de enfermedades metabólicas, como la diabetes y el colesterol alto (hiperlipidemia). Aunque son beneficiosos para muchas personas con esquizofrenia, los antipsicóticos de segunda generación pueden producir efectos adversos graves, similares a los de los fármacos de primera generación, o no conseguir aliviar algunos síntomas psicóticos, especialmente el deterioro cognitivo y la apatía [8].

El nuevo fármaco antipsicótico

La combinación de *xanomelina-trospio* se desarrolló como alternativa a los fármacos dopaminérgicos que han sido el pilar del tratamiento de la esquizofrenia durante mucho tiempo. La *xanomelina* es un agonista de los receptores muscarínicos, lo que significa que activa los interruptores de la membrana celular controlados por la acetilcolina (un neurotransmisor distinto de la dopamina) [9]. El *trospio* es un antagonista de los receptores muscarínicos, lo que significa que bloquea la actividad de la acetilcolina. Aunque la FDA no había aprobado anteriormente la *xanomelina*, el *trospio* solo (solo genéricos) se aprobó en 2004 como tratamiento de la vejiga hiperactiva [10].

Eli Lilly desarrolló la *xanomelina* como posible tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. El desarrollo del fármaco se suspendió debido a los intolerables efectos adversos que provocaba cuando se utilizaba solo. Bristol Myers Squibb, que desarrolló la combinación de *xanomelina-trospio* para la esquizofrenia, añadió *trospio* para limitar los efectos adversos de la *xanomelina* en los tejidos periféricos, es decir, las células nerviosas fuera del cerebro y la médula espinal.

Ensayos clínicos

La FDA aprobó la combinación de *xanomelina-trospio* para el tratamiento de la esquizofrenia en adultos [11], en base a los resultados de tres ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo, de los cuales solo dos se destacan en la información para la prescripción [12]. Como parte de la aprobación, la FDA también exigió al fabricante que realizara estudios

postcomercialización para evaluar los efectos del uso de *xanomelina-trospio* en el embarazo y la lactancia, y en personas de 18 años o menos. También exigió la realización de estudios para aclarar las preocupaciones sobre los efectos adversos que el fármaco puede causar en los riñones, el hígado y el páncreas [13].

Los tres ensayos pivotaes compararon *xanomelina-trospio* con placebo y tuvieron diseños casi idénticos [14]. Todos fueron ensayos de doble ciego, de cinco semanas de duración, en los que las dosis de *xanomelina-trospio* se ajustaron hasta un máximo de 125 miligramos (mg) de *xanomelina* y 30 mg de *trospio*, dos veces al día. En cada ensayo participaron adultos de entre 18 y 65 años que experimentaron un episodio agudo de esquizofrenia que requirió hospitalización. Se excluyeron los adultos con trastorno por consumo de alcohol, depresión mayor, trastorno de estrés postraumático y trastorno obsesivo-compulsivo.

En los tres ensayos clínicos se aleatorizó a 610 sujetos por igual para recibir *xanomelina-trospio* o placebo. El ensayo más pequeño incluyó a 182 sujetos, y el más grande 252. Todos los ensayos se realizaron en varios centros de investigación y se concentraron en EE UU, aunque un estudio incluyó muchos centros de Ucrania. Cabe destacar que la mayoría de los participantes eran negros (más del 58%) y varones (más del 69%).

El criterio de valoración principal preespecificado para los ensayos pivotaes fue el cambio con respecto a la situación basal en la Escala del Síndrome Positivo y Negativo (*Positive and Negative Syndrome Scale* o PANSS), una puntuación estandarizada compuesta por 30 preguntas breves que evalúan la gravedad (de 1 = ausente, a 7 = extrema) de los síntomas positivos (por ejemplo, alucinaciones), negativos (por ejemplo, retraimiento social) y psicopatológicos generales (por ejemplo, ansiedad o depresión) que caracterizan a la esquizofrenia.

Los tres ensayos mostraron que, al cabo de cinco semanas, los sujetos de los grupos de *xanomelina-trospio* y placebo presentaron mejoras significativas en sus puntuaciones de la PANSS. Sin embargo, los sujetos que recibieron el fármaco tuvieron una mayor, aunque pequeña, mejoría de los síntomas comparado con su situación basal (en promedio, unos 8 a 12 puntos más que los del grupo placebo). Cabe destacar que las dosis máximas más bajas (100 mg de *xanomelina* y 20 mg de *trospio*) resultaron igual de eficaces que las dosis más altas.

Para evaluar la seguridad, la FDA revisó los datos de unos 1.600 sujetos que estuvieron expuestos al menos a una dosis de *xanomelina-trospio*; 340 de estos sujetos formaban parte de los ensayos pivotaes aleatorizados. De todos los sujetos incluidos en las evaluaciones de seguridad, solo 145 estuvieron expuestos al fármaco durante 12 meses o más. Se registraron cuatro muertes, todas ellas en sujetos del grupo tratado con *xanomelina-trospio*. Dos muertes se relacionaron con el consumo de metanfetaminas y dos no tuvieron explicación; la FDA determinó que era "improbable" que estas muertes estuvieran relacionadas con la exposición aguda a la *xanomelina-trospio*.

Los efectos adversos, que fueron significativamente más frecuentes en el grupo de *xanomelina-trospio*, fueron náuseas, vómitos, estreñimiento, hipertensión y sequedad de boca. Cada

uno de estos efectos adversos se produjo entre el 5% y el 19% de los pacientes que recibieron *xanomelina-trospio*. La acatisia se manifestó en el 2,1% de los pacientes tratados con *xanomelina-trospio* y en el 0,6% de los que recibieron placebo. Las enfermedades metabólicas (por ejemplo, aumento de peso o colesterol elevado) no difirieron notablemente entre los sujetos en los grupos de *xanomelina-trospio* y placebo. La retención urinaria, que en raras ocasiones fue grave, se observó en casi el 4% de todos los sujetos tratados con *xanomelina-trospio*.

¿Qué hacer?

Si padece los síntomas graves de la esquizofrenia o participa en el cuidado o apoyo de un adulto con esquizofrenia, la *xanomelina-trospio* es un tratamiento novedoso que debe conocer. No inicie, interrumpa ni modifique su tratamiento con antipsicóticos sin la participación directa de un especialista en salud mental autorizado.

Los ensayos clínicos con *xanomelina-trospio* solo tuvieron una duración de cinco semanas y no compararon el fármaco con los antipsicóticos de segunda generación. Por estas razones, y porque el fármaco tiene importantes contraindicaciones y problemas de seguridad, el Grupo de Investigación en Salud de Public Citizen ha clasificado a la combinación de *xanomelina-trospio* como No usar durante siete años.

Referencias

- Food and Drug Administration. News release: FDA approves drug with new mechanism of action for treatment of schizophrenia. September 26, 2024. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-drug-new-mechanism-action-treatment-schizophrenia?os=wtmb&ref=app>. Accessed January 6, 2025.
- Xanomeline-trospium (Cobenfy) for schizophrenia. *The Medical Letter*. 2024;66(1715):177-8.
- Fischer BA, Buchanan RW. Schizophrenia in adults: clinical features, assessment, and diagnosis. *UpToDate*. July 5, 2023.
- Ibid*.
- Stroup TS, Marder S. Schizophrenia in adults: maintenance therapy and side effect management. *UpToDate*. June 27, 2024.
- Ibid*.
- Vasan S, Padhy RK. Tardive Dyskinesia. Statpearls. April 24, 2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/books/NBK448207/>. Accessed January 6, 2025.
- U.S. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research. Integrated review for NDA 216158: xanomeline and trospium chloride (Cobenfy). September 26, 2024. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2024/216158Orig1s000IntegratedR.pdf. Accessed January 6, 2025. December 12, 2024.
- Ibid*.
- Actavis Pharma. Label: trospium. August 2014. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=8b8d434c-daa2-4bf2-bde6-3e59f81bd88b&type=display>. Accessed January 7, 2025.
- Bristol Myers Squibb. Label: xanomeline-trospium chloride (COBENFY). September 2024. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/216158s000lbl.pdf. Accessed January 6, 2025.
- Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research. Integrated review for NDA 216158: xanomeline and trospium (Cobenfy). September 26, 2023. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2024/216158Orig1s000IntegratedR.pdf. Accessed January 6, 2025.
- Food and Drug Administration. Approval letter for Cobenfy (NDA 216158). September 26, 2024.

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/apletter/2024/216158Orig1s000ltr.pdf. Accessed January 8, 2025.

14. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research. Integrated review for NDA 216158: xamomeline and

traspium (Cobenfy). September 26, 2023.

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2024/216158Orig1s000IntegratedR.pdf. Accessed January 6, 2025.

Innovación

Atogepant (Aquipta) para prevenir los ataques de migraña

(*Atogepant (AQUIPTA®) in the prevention of migraine attacks*)

Prescrire International 2025; 34 (267): 38-39

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2025; 28 (2)

Tags: Atogepant para profilaxis de ataques de migraña en adultos, inhibidor del péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP)

Nada nuevo

No se realizó una comparación con otros medicamentos usados para prevenir los ataques de migraña. Produce al menos los mismos efectos adversos que otros inhibidores del péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP por *calcitonin gene-related peptide*), y también pérdida de peso. Además, existe un riesgo de sobredosis cuando se usa con un inhibidor de la isoenzima CYP3A4.

AQUIPTA - *atogepant* comprimidos

• **10 mg o 60 mg** de *atogepant* por comprimido
AbbVie

■ Antijacoso; inhibidor del CGRP

■ **Indicación:** “profilaxis de la migraña en adultos que tengan al menos cuatro días de migraña al mes”. [procedimiento centralizado UE]

■ **Dosis:** en general, 60 mg una vez al día, que en algunos casos se debe reducir a 10 mg, en particular cuando se usa un inhibidor de la isoenzima CYP3A4 del citocromo P450.

Para los pacientes que padecen migrañas incapacitantes con frecuencia, el betabloqueante *propanolol* es el medicamento de referencia para reducir la frecuencia de los ataques. Otras opciones son el antidepresivo tricíclico *amitriptilina* o el antiepiléptico *ácido valproico*, a menos que la paciente esté o pudiera quedar embarazada. Cuando otros medicamentos no tienen suficiente eficacia o provocan efectos adversos excesivos, otra opción es un anticuerpo monoclonal que inhiba al CGRP, como el *erenumab*, administrado por vía subcutánea. En ensayos clínicos controlados con placebo, el *erenumab* redujo el número de días con migraña por mes 1 o 2 días en promedio en los pacientes que padecían entre 8 y 18 días con migraña por mes al inicio. El *rimegepant* es un antagonista oral que bloquea al receptor del CGRP y que tiene una estructura química diferente de la de un anticuerpo monoclonal. No se demostró que represente un avance terapéutico para prevenir los ataques de migraña [1,2].

El *atogepant*, al igual que el *rimegepant*, es un inhibidor del CGRP que se administra por vía oral y que no es un anticuerpo monoclonal. En la Unión Europea, se lo autorizó para prevenir los ataques de migraña [2].

A pesar de que era factible, no se comparó al *atogepant* en ensayos clínicos comparativos directos con otros medicamentos que se usan para prevenir los ataques de migraña. Su evaluación clínica se basa principalmente en tres ensayos clínicos aleatorizados, de doble ciego y controlados con placebo en un total de 2003 pacientes que padecían, en promedio, entre 7 y 16 días con migraña por mes. En uno de los ensayos clínicos, todos los pacientes habían recibido previamente entre 2 y 4 medicamentos orales para prevenir la migraña, con diferentes mecanismos de acción, que no tuvieron suficiente eficacia o que provocaron efectos adversos excesivos. En los otros ensayos clínicos, de acuerdo con el protocolo, no se exigió que los pacientes hubieran recibido profilaxis contra la migraña previamente [2,3].

Después de tres meses, los pacientes en los grupos que recibían 60 mg de *atogepant* una vez por día tenían en promedio aproximadamente dos días menos con migraña por mes que los pacientes en los grupos placebo, así como de uno a tres días menos en los que usaban medicamentos para tratar un ataque (diferencias estadísticamente significativas) [2,3].

Es probable que el perfil de efectos adversos del *atogepant* sea similar al de los demás inhibidores del CGRP, que consiste principalmente en trastornos gastrointestinales (incluyendo estreñimiento posiblemente grave que requiera hospitalización o incluso cirugía), reacciones de hipersensibilidad, trastornos cardiovasculares relacionados con la vasoconstricción y posiblemente trastornos hepáticos [1,4,5]. Los datos de los ensayos clínicos descritos arriba concuerdan con este perfil de efectos adversos. Además, se reportó disminución del apetito en el 2,1% de los pacientes en los grupos *atogepant*, versus el 0,2% en los grupos placebo, así como pérdida de peso dependiente de la dosis en al menos un 7% en comparación con el peso inicial en el 4,6% de los pacientes versus el 2,5%. Un paciente padeció neuritis óptica, que los investigadores consideraron grave, y opinaron que posiblemente se relacionó con el uso de *atogepant* [2].

Se han reportado diferentes reacciones de hipersensibilidad con el *atogepant* desde que se empezó a comercializar en EE UU, a saber: anafilaxia, disnea, erupciones, prurito, urticaria y edema facial. Además, se observó insuficiencia hepática aguda en un paciente, que ocasionó un trasplante de hígado aproximadamente cuatro meses después de iniciar el tratamiento con *atogepant*. La participación causal del *atogepant* es incierta, principalmente debido a los datos escasos sobre este caso particular [2,4].

El *atogepant* es metabolizado principalmente por la isoenzima CYP3A4 del citocromo P450. También es un sustrato de los transportadores glicoproteína P, BRCP y OATP. Por tanto, se pueden prever muchas interacciones farmacocinéticas, en particular con los inhibidores de CYP3A4 [2,4,5].

No es sensato exponer a las mujeres que están o que pudieran quedar embarazadas al *atogepant*, ya que se cree que el CGRP participa en la vascularización placentaria [1,6].

Revisión de la literatura hasta el 10 de julio de 2024

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

Referencias:

1. Prescrire Editorial Staff “Rimegepant (Vydura®) in migraine. Treatment and prevention of attacks: only compared to placebo” *Prescrire Int* 2023; **32** (252): 229-232.
2. EMA - CHMP “Public assessment report for Aquipta. EMEA/H/C/005871/0000” 22 June 2023: 136 pages.
3. HAS - Commission de la Transparence “Avis-Aquipta” 6 December 2023: 36 pages.
4. US FDA “Full prescribing information-Aimovig” October 2022 + “Full prescribing information-Qulipta” April 2023.
5. Prescrire Rédaction “Anti-CGRP: érénumab, rimégépant, etc.” + “P1a. Inhibiteurs et substrats de l'isoenzyme CYP 3A4 du cytochrome P450” *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2024.
6. EMA “SmPC-Aquipta” 17 April 2024.

Deucravacitinib (Sotyktu) para la psoriasis en placas

(*Deucravacitinib (SOTYKTU®) in plaque psoriasis*)

Prescrire International 2025; 34 (268): 65-67

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2025; 28 (2)

Tags: *deucravacitinib* para la psoriasis en placas, inmunosupresores e inhibidores de la Janus quinasa (TYK2), perfil de efectos adversos del *deucravacitinib*, efectos adversos cardiovasculares del *deucravacitinib*

No se lo comparó con un inmunosupresor de referencia

Nada nuevo

Para la psoriasis en placas, no se ha comparado al *deucravacitinib* con un inmunosupresor de referencia. En dos ensayos clínicos aleatorizados doble ciego en un total de 1686 adultos, fue más eficaz para reducir o aclarar las lesiones que un placebo o que el *apremilast*. Como sucede con cualquier principio activo nuevo, aún se dispone de datos escasos a largo plazo para determinar su perfil de efectos adversos. Sin embargo, es probable que sea similar al problemático perfil de los inhibidores de la Janus quinasa, que incluye infecciones, trastornos musculares y cánceres. Se deben investigar más sus efectos adversos cardiovasculares. En resumen, a comienzos de 2025, no se ha demostrado que el *deucravacitinib* represente un avance terapéutico.

SOTYKTU - *deucravacitinib* comprimidos

• **6 mg** de *deucravacitinib* por comprimido

Bristol-Myers Squibb

■ **Inmunosupresor; inhibidor de la Janus quinasa (TYK2)**

■ **Indicación:** “psoriasis en placas de moderada a grave en adultos que son candidatos para recibir tratamiento sistémico”. [procedimiento centralizado UE]

■ **Dosis:** 6 mg una vez por día.

Comparar antes de decidir

Para los pacientes con síntomas problemáticos de la psoriasis en placas que son candidatos para recibir un tratamiento sistémico, el *metotrexato* (un inmunosupresor “convencional” que se administra por vía oral o mediante inyecciones) es el medicamento de referencia [1,2]. Si no tiene suficiente eficacia, una opción es un inmunosupresor de la clase de los inhibidores del FNT alfa (un medicamento “biológico” que se administra mediante inyecciones). En general, los inmunosupresores de la clase de los inhibidores de las interleucinas, administrados por

vía subcutánea (que también se clasifican como medicamentos biológicos) son más eficaces que los inhibidores del FNT alfa para reducir o aclarar las lesiones a corto plazo, pero se dispone de menos datos a largo plazo de su uso. No se ha demostrado que el *apremilast*, un inmunosupresor de la clase de los inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 4 que se administra por vía oral, represente un avance terapéutico. Todos estos medicamentos pueden provocar efectos adversos que, en ocasiones, son graves, incluyendo infecciones y cánceres [1,2].

¿Qué hay de nuevo?

El *deucravacitinib* es un inmunosupresor que inhibe la enzima tirosina cinasa 2 (TYK2), una Janus quinasa activada por las citoquinas proinflamatorias, como la interleucina 12 y la interleucina 23, que parecen participar en la psoriasis [3]. Se cree que bloquear la actividad de TYK2 inhibe la cascada de reacciones celulares que provocan la inflamación. En la Unión Europea, están autorizados otros inhibidores de la Janus quinasa (que bloquean a la Janus quinasa 1,2 o 3) para tratar diferentes trastornos inflamatorios crónicos reumatológicos, gastrointestinales o cutáneos, pero no para la psoriasis en placas [4].

En la Unión Europea, se ha autorizado al *deucravacitinib* por vía oral para tratar a adultos con psoriasis en placas [3,5]. Para este problema, ¿es más eficaz que otros medicamentos sistémicos? ¿Es beneficioso cuando otros medicamentos no han tenido suficiente eficacia? ¿Tiene un perfil de efectos adversos menos problemático?

Se lo comparó con apremilast y con un placebo. La evaluación clínica del *deucravacitinib* no incluye ningún ensayo clínico versus *metotrexato* ni versus un inhibidor del FNT alfa o un inhibidor de interleucinas. Se basa principalmente en dos ensayos clínicos aleatorizados de doble ciego, con protocolos similares, versus *apremilast* y versus placebo [3,5,6]. Estos ensayos clínicos incluyeron a 666 y 1020 adultos con psoriasis en placas, respectivamente (media de la edad de 47 años; el 90%, menos de 65 años). En promedio, la superficie corporal afectada en estos pacientes era del 26%. Aproximadamente un 42% no había recibido un medicamento sistémico previamente para tratar la

psoriasis; el 35% había recibido un medicamento biológico, que el 16% había suspendido por falta de eficacia [3].

Tras 16 semanas, la proporción de pacientes con una reducción de al menos un 75% en un puntaje que evaluó la extensión y la gravedad de las lesiones psoriásicas fue de aproximadamente un 55% en los grupos *deucravacitinib*, versus el 38% en los grupos *apremilast*, versus el 11% en los grupos placebo (diferencias estadísticamente significativas versus el *apremilast* y versus el placebo) [3,5]. Los resultados fueron similares en los pacientes que habían recibido previamente un medicamento “biológico”. La proporción de pacientes cuyas lesiones se eliminaron completamente (con o sin despigmentación residual de la piel) fue de aproximadamente un 16%, versus el 6% en los grupos *apremilast*, versus el 1% en los grupos placebo (diferencias estadísticamente significativas versus el *apremilast* y versus el placebo). Tras un año de seguimiento, se habían reportado recaídas en aproximadamente un 20% de los pacientes que inicialmente se había considerado que “respondieron” al tratamiento, a pesar de que habían seguido recibiendo *deucravacitinib* [3,5].

Perfil de efectos adversos previsible: el de los inhibidores de la Janus quinasa. Los principales efectos adversos conocidos de los inhibidores de la Janus quinasa consisten en efectos relacionados con la inmunosupresión, en particular infecciones y cánceres. También pueden provocar tromboembolismo venoso y arterial, hipertensión, enfermedad pulmonar intersticial, perforación gastrointestinal, reacciones alérgicas, trastornos cutáneos (incluyendo acné y foliculitis) y trastornos musculares (incluyendo rabdomiólisis) [2]. En vista del hecho de que esta clase de medicamentos se asocia a efectos adversos que en ocasiones son graves (sobre todo de cánceres, infecciones y trastornos cardiovasculares) con más frecuencia que los inhibidores del FNT alfa, a finales de 2022 la EMA recomendó que los inhibidores de la Janus quinasa se prescribieran solo como último recurso para algunos pacientes, sobre todo a los de 65 años o mayores, o a quienes tuvieran un riesgo mayor de padecer episodios cardiovasculares [4]. Es probable que el *deucravacitinib* tenga un perfil de efectos adversos similar.

Trastornos cutáneos y úlceras orales. En los dos ensayos clínicos descritos arriba, el *deucravacitinib* se asoció en particular a trastornos cutáneos (reportados en el 8,6% de los pacientes, versus aproximadamente un 2,5% en los grupos *apremilast* y placebo), incluyendo foliculitis y acné [3,6]. Entre los pacientes tratados con *deucravacitinib*, 16 reportaron úlceras bucales, la mayoría úlceras aftosas [6].

Se observaron algunas reacciones de hipersensibilidad, como urticaria y edema facial, en pacientes que habían recibido *deucravacitinib*. Algunas de estas reacciones provocaron que se suspendiera el medicamento [6].

Infecciones. Durante las 16 semanas de la evaluación comparativa, se reportaron infecciones en aproximadamente un 29% de los pacientes en los grupos *deucravacitinib*, versus el 22% en los grupos *apremilast* y placebo, sobre todo nasofaringitis y otras infecciones del tracto respiratorio superior [3,6]. Se reportaron infecciones por herpes en el 2% de los pacientes en los grupos *deucravacitinib*, versus el 0,4% en los grupos *apremilast* y placebo [6]. Se diagnosticó tuberculosis

activa a un paciente sin antecedentes de tuberculosis después de haber recibido *deucravacitinib* durante aproximadamente un año [3,6].

Parece prudente evitar el uso de vacunas vivas atenuadas en los pacientes que toman *deucravacitinib*, debido al riesgo de infección por el virus atenuado [7].

Trastornos musculares. Durante las 16 semanas de la evaluación comparativa, se reportaron niveles elevados de creatina fosfoquinasa (CPK) con más frecuencia en los grupos *deucravacitinib*: en el 2,7% de los pacientes, versus el 0,7% en los grupos *apremilast* y versus el 1,2% en los grupos placebo [3,6]. En los grupos *deucravacitinib*, seis pacientes tuvieron aumentos graves de los niveles plasmáticos de CPK, que se corresponden a más de 10 veces el límite máximo de lo que se considera normal, versus un paciente en cada uno de los otros grupos. Uno de esos seis pacientes padeció rabdomiólisis y otro padeció mialgia [3,6].

¿Trastornos cardiovasculares? Durante las 16 semanas de la evaluación comparativa, se reportó hipertensión en el 1,8% de los pacientes en los grupos *deucravacitinib*, versus el 0,2% en los grupos placebo [3].

Se reportaron algunos casos de trastornos cardiovasculares durante los ensayos clínicos, sin diferencia entre los grupos. Sin embargo, los pacientes incluidos tenían un riesgo cardiovascular bajo, y el seguimiento fue demasiado corto para descartar un aumento del riesgo con el *deucravacitinib* [6].

¿Cánceres? Durante el seguimiento a largo plazo (hasta cuatro años), se reportaron 29 cánceres, incluyendo 14 carcinomas basocelulares u otros cánceres cutáneos (excluyendo al melanoma) [5,6]. Los demás cánceres reportados incluyeron neoplasias hemáticas y cáncer de mama, hígado, pulmón o colon. Un número de pacientes tenía factores de riesgo o había recibido un tratamiento inmunosupresor previamente, lo que aumentaba el riesgo de padecer cáncer [6].

No se dispone de suficientes datos para evaluar la incidencia de cáncer con el *deucravacitinib*. Por precaución, se debería tomar en cuenta este riesgo [3,6].

No se debe usar durante el embarazo. No se observó toxicidad embriofetal en los estudios en animales del *deucravacitinib* [3,6,7]. Durante el desarrollo clínico del medicamento, 13 mujeres que recibían *deucravacitinib* quedaron embarazadas. Entre los 10 embarazos con desenlaces conocidos, 3 llegaron a término sin complicaciones. De los otros 7, se reportaron 4 interrupciones voluntarias, 2 abortos espontáneos y 1 embarazo ectópico [6].

Teniendo en cuenta estos datos limitados y la falta de seguimiento a largo plazo, no se debería usar *deucravacitinib* en mujeres que están o pudieran quedar embarazadas y que no están usando anticonceptivos eficaces [7].

En la práctica

Para los pacientes adultos con psoriasis en placas que provoca síntomas problemáticos, no se ha comparado al *deucravacitinib* con los inmunosupresores de referencia, como el *metotrexato* o

un inhibidor del FNT alfa. Hasta que se pruebe lo contrario, se debe suponer que el perfil de efectos adversos del *deucravacitinib* es al menos tan preocupante como el de los inhibidores de la Janus quinasa. A comienzos de 2025, no se ha demostrado que el *deucravacitinib* represente un avance para el tratamiento de pacientes con psoriasis.

Revisión de la literatura hasta el 14 de agosto de 2024

En respuesta a nuestra solicitud de información, Bristol-Myers Squibb nos envió vínculos para acceder a documentos administrativos en línea y para acceder al sitio del registro de ensayos clínicos ClinicalTrials.gov.

Dostarlimab (Jemperli) para el cáncer de endometrio avanzado o recidivante con defectos de la reparación del ADN (*Dostarlimab (JEMPERLI®) in advanced or recurrent endometrial cancer with DNA repair defects*)

Prescrire International 2025; 34 (267): 40-41

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2025; 28 (2)

Tags: *dostarlimab* para cáncer de endometrio avanzado o recidivante con defectos de reparación del ADN, eventos adversos graves del *dostarlimab*, anticuerpo inmunosupresor anti-PD-1 para tratar pacientes con cáncer de endometrio avanzado o en recaída, *dostarlimab* como tratamiento de primera línea en combinación con *carboplatino* y *paclitaxel* o como tratamiento de segunda línea en monoterapia

Ofrece una ventaja como tratamiento de primera línea

Se realizó un análisis preliminar tras una mediana de seguimiento de tres años en un subgrupo de 118 pacientes en un único ensayo clínico controlado con placebo en el que las participantes también recibieron *carboplatino* y *paclitaxel*. La mortalidad fue del 23% en el grupo *dostarlimab*, versus el 54% en el grupo placebo. El aumento de la supervivencia se obtiene a costa de una incidencia mayor de eventos adversos graves (40% versus 28%).

Nada nuevo como tratamiento de segunda línea

No se demostró que el *dostarlimab* en monoterapia represente un avance terapéutico, ya que el único ensayo clínico disponible no fue comparativo.

JEMPERLI - *dostarlimab* concentrado para solución para infusión intravenosa

• **500 mg** de *dostarlimab* por vial en **10 ml** de solución GlaxoSmithKline

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

■ **Indicaciones:** en adultas

– “con cáncer de endometrio primario avanzado o recurrente que presenten sistemas defectuosos de reparación de errores de emparejamiento en el DNA (dMMR)/inestabilidad de microsatélites alta (MSI-H)” en combinación con *carboplatino* y *paclitaxel*.

– “con cáncer de endometrio dMMR/MSI-H avanzado o en recaída que empeoró durante o después de un tratamiento previo con en platino” en monoterapia. [procedimiento centralizado UE]

■ **Dosis:** 500 mg de *dostarlimab* mediante infusión intravenosa durante 30 minutos cada tres semanas durante seis ciclos, en

Referencias:

1. Prescrire Rédaction “Tildrakizumab (Ilumetri®) et psoriasis en plaques” *Rev Prescrire* 2021; **41** (453): 492-493.
2. Prescrire Rédaction “Patients atteints de psoriasis” *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2024.
3. EMA - CHMP “Public assessment report for Sotyktu. EMEA/H/C/005755/0000” 26 January 2023: 191 pages.
4. Prescrire Editorial Staff “Janus kinase inhibitors: higher incidence of serious adverse effects and death than with TNF-alpha inhibitors” *Prescrire Int* 2023; **32** (248): 131.
5. HAS - Commission de la Transparence “Avis-Sotyktu” 22 November 2023: 29 pages.
6. US FDA - CDER “Application number 214958Orig1s000. Multi-Discipline Review” 14 October 2022: 395 pages.
7. EMA “RCP-Sotyktu” 3 July 2024.

combinación con *carboplatino* y *paclitaxel* (tratamiento de primera línea), o durante cuatro ciclos en monoterapia (tratamiento de segunda línea); seguido de 1000 mg de *dostarlimab* en monoterapia cada seis semanas “hasta el empeoramiento de la enfermedad o que la toxicidad sea inaceptable, o hasta tres años”.

■ **Condiciones de conservación:** entre 2°C y 8°C. Una vez diluida, la solución se puede almacenar entre 2°C y 8°C hasta 24 horas, y a una temperatura que no supere los 25°C hasta 6 horas (incluyendo el tiempo de la infusión).

Para las pacientes con cáncer de endometrio avanzado (es decir, que se ha diseminado más allá del endometrio, con o sin afectación del ganglio linfático regional), el tratamiento de primera línea se basa generalmente en la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia con platino. Si la enfermedad es refractaria al tratamiento o recae, y se considera la quimioterapia, una opción es la combinación de *lenvatinib* (un inhibidor de diferentes tirosinas cinasas, incluyendo a las que se asocian a los receptores VEGF) + *pembrolizumab* (un anticuerpo inmunoestimulante anti-PD-1). En un ensayo clínico aleatorizado que comparó esta combinación con la monoterapia con un citotóxico, el *lenvatinib* + *pembrolizumab* alargó la mediana de la supervivencia siete meses, pero provocó más interrupciones del tratamiento debido a efectos adversos (se reportaron en el 33% de los pacientes, versus el 8% con el citotóxico) [1,2].

Alrededor de un 25% a un 30% de las pacientes con cáncer de endometrio tienen células tumorales con defectos que alteran la capacidad de las células de reparar el ADN, llamada sistemas defectuosos de reparación de errores de emparejamiento en el DNA (dMMR)/inestabilidad de microsatélites alta (MSI-H). Por lo general, esta característica no influye en la elección del tratamiento [3-5].

El *dostarlimab* es otro anticuerpo inmunosupresor anti-PD-1 que ha sido autorizado en la Unión Europea para tratar a pacientes con cáncer de endometrio dMMR/MSI-H avanzado o en recaída, ya sea como tratamiento de primera línea en combinación con *carboplatino* y *paclitaxel* o como tratamiento de segunda línea en monoterapia [4,5].

Tratamiento de primera línea: en un ensayo clínico controlado con placebo, alargó la mediana de la supervivencia aproximadamente 17 meses. Los datos de las evaluaciones del *dostarlimab* como tratamiento de primera línea para el cáncer de endometrio avanzado o en recaída provienen del ensayo clínico “Ruby” en 494 pacientes. Todas las pacientes recibieron también la combinación de *carboplatino* + *paclitaxel*. Este ensayo clínico de doble ciego comparó la combinación de *dostarlimab* y este tratamiento quimioterapéutico, seguido de *dostarlimab* solo, con la combinación de un placebo y este tratamiento quimioterapéutico, seguido de un placebo solo. Aproximadamente un cuarto de las pacientes tenía un cáncer dMMR/MSI-H. Esta característica se tomó en cuenta durante la aleatorización (mediante estratificación) [4,6].

De acuerdo con un análisis preliminar planeado en el protocolo, cuando se había dado seguimiento a la mitad de las pacientes durante aproximadamente 3 años al menos, la mediana de la supervivencia (el criterio principal de valoración) fue de 45 meses en el grupo *dostarlimab*, versus 28 meses en el grupo placebo (diferencia estadísticamente significativa de acuerdo con el protocolo). Se espera conocer los resultados finales de este ensayo clínico en junio de 2029 [4,6].

La diferencia en la mortalidad se observó principalmente en el subgrupo de pacientes con cánceres dMMR/MSI-H: el 23% de las pacientes en el grupo *dostarlimab* había muerto, versus el 54% en el grupo placebo (diferencia estadísticamente significativa). En el subgrupo de pacientes sin estas anomalías genéticas, la mortalidad fue del 51% versus el 59% (diferencia estadísticamente insignificante) [6].

Tratamiento de segunda línea: únicamente un ensayo clínico no comparativo. Los datos de las evaluaciones del *dostarlimab* en monoterapia como tratamiento de segunda línea para el cáncer de endometrio dMMR/MSI-H avanzado o en recaída provienen de un único ensayo clínico no comparativo en 150 pacientes. Cuando se había dado seguimiento a la mitad de las pacientes durante al menos 29 meses, el 38% de ellas había muerto. Este ensayo no tuvo un grupo control y, por tanto, no se diseñó para

demostrar si el *dostarlimab* representa un avance terapéutico. Por eso, la Autoridad de Salud de Francia (HAS) consideró que el *dostarlimab* ofrece “un beneficio terapéutico escaso” para este problema, y no respaldó el financiamiento de este tratamiento mediante el sistema de seguro médico nacional francés [2,5].

Los efectos adversos de los inmunoestimulantes. El perfil de efectos adversos previsible del *dostarlimab* es el que comparte con los demás inmunoestimulantes, que consiste principalmente en efectos adversos inmunomediados que afectan muchos órganos [7]. En el ensayo clínico Ruby, el 40% de las pacientes en el grupo *dostarlimab* padeció al menos un evento adverso grave, versus el 28% en el grupo placebo. El 41% versus el 16% de las pacientes padeció al menos un efecto adverso inmunitario, principalmente hipotiroidismo (12% versus 2,8%), erupciones (7,1% versus 2%) y aumento de la alanina transaminasa (6,2% versus 1,2%) [6].

Revisión de la literatura hasta el 23 de julio de 2024

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

Referencias:

1. Prescrire Editorial Staff “Lenvatinib (Lenvima®) + pembrolizumab (Keytruda®) in advanced or relapsed endometrial cancer” *Prescrire Int* 2023; **32** (250): 178.
2. HAS - Commission de la Transparence “Avis-Jemperli” 20 December 2023: 20 pages.
3. Prescrire Editorial Staff “Pembrolizumab (Keytruda®) as second- or subsequent-line treatment for various cancers with DNA repair defects” *Prescrire Int* 2024; **33** (256): 44.
4. EMA - CHMP “Public assessment report for Jemperli. EMEA/H/C/005204/ II/0023” 12 October 2023: 156 pages.
5. EMA - CHMP “Public assessment report for Jemperli. EMEA/H/C/005204/0000” 25 February 2021: 176 pages.
6. Powell MA et al. “Overall survival in patients with endometrial cancer treated with dostarlimab plus carboplatin-paclitaxel in the randomized ENGOT-EN6/ GOG-3031/RUBY trial” *Ann Oncol* 2024; **35** (8): 728-738.
7. Prescrire Rédaction “Anti-PCD-1 et anti-PCD-L1: nivolumab, etc.” *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2024.

Dulaglutida (Trulicity) para la diabetes tipo 2 a partir de los 10 años

(Dulaglutide (TRULICITY®) in type 2 diabetes from 10 years of age)

Prescrire International 2025; 34 (267): 36

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2025; 28 (2)

Tags: *dulaglutida* para la diabetes tipo 2 a partir de los 10 años, hipoglicemiantes agonistas de GLP-1 para tratar niños y adolescentes, riesgos a largo plazo de *dulaglutida* y *liraglutida*

Nada nuevo

Inyecciones semanales, a diferencia de las inyecciones diarias con *liraglutida*, pero no hay evaluaciones clínicas comparativas a largo plazo.

TRULICITY - *dulaglutida* solución para inyección subcutánea • **0,75 mg** o **1,5 mg** de *dulaglutida* por pluma precargada Lilly

■ Hipoglucemiante; agonista de GLP-1

■ **Nueva indicación:** niños y adolescentes de 10 años y mayores con “diabetes mellitus tipo 2 mal controlada, como complemento de la dieta y el ejercicio: en monoterapia, cuando se considera que la metformina no es apropiada por la intolerancia o las contraindicaciones; como complemento de otros medicamentos para tratar la diabetes”. [procedimiento centralizado UE]

■ **Nueva dosis:** 0,75 mg una vez por semana; de ser necesario, aumentar a 1,5 una vez por semana después de al menos cuatro semanas.

Después de la *liraglutida*, la *dulaglutida* es el segundo agonista de GLP-1 autorizado para tratar a niños y adolescentes con diabetes tipo 2 a partir de los 10 años. La *liraglutida* tiene un balance riesgo-beneficio incierto para este problema, ya que no

se han ejecutado evaluaciones clínicas comparativas que duren más de unos meses ni se han esclarecido sus riesgos a largo plazo, sobre todo de cáncer de páncreas y de tiroides [1,2]. ¿Qué se sabe sobre el balance riesgo-beneficio de la *dulaglutida* en niños y adolescentes?

Ningún ensayo clínico de la *dulaglutida* en niños y adolescentes ha evaluado su eficacia para prevenir las complicaciones clínicas de la diabetes. Los datos de las evaluaciones clínicas en esta población provienen principalmente de un ensayo clínico aleatorizado y doble ciego de la *dulaglutida* (0,75 mg o 1,5 mg una vez por semana) versus un placebo en 154 pacientes de 10 a 17 años, de los cuales el 71% eran niñas. La mayoría estaba recibiendo un tratamiento hipoglucemiante antes del ensayo clínico (solo *metformina* en el 63% de los casos, y *metformina* combinada con una insulina en el 25% de los casos), que se continuó durante el ensayo clínico. La media del nivel de glucohemoglobina (HbA1c) al inicio era del 8,1%. Tras 26 semanas de tratamiento, era 1,2 o 1,5 puntos porcentuales más bajo en los grupos *dulaglutida* —dependiendo de las dosis recibidas— que en el grupo placebo (diferencias estadísticamente significativas) [1]. Sin embargo, dado que la HbA1c era un criterio de valoración indirecto, este descubrimiento no constituye evidencia de ningún beneficio clínico.

La *dulaglutida* comparte un perfil de efectos adversos con otros agonistas de GLP-1, que consiste principalmente en: enlentecimiento del vaciamiento gástrico, trastornos gastrointestinales, insuficiencia renal, pancreatitis, aumento de la frecuencia cardíaca, arritmias e hipoglucemia cuando se combina con una insulina o una sulfonilurea. Aún no se han esclarecido

otros efectos adversos, como el riesgo de pensamientos suicidas y de suicidio, y a largo plazo, un riesgo de cáncer, en particular de tiroides y páncreas [2,3].

En el ensayo clínico en niños y adolescentes, además de los efectos adversos que se conocen en adultos, la hipoglucemia con una glucosa plasmática menor a 0,54 g/l se observó con más frecuencia en los grupos *dulaglutida* que en el grupo placebo (9% versus 2%), incluso en los pacientes que no recibían insulina. Al parecer, el desarrollo sexual se aceleró levemente en los grupos *dulaglutida*, un efecto que también se observó en estudios con ratas jóvenes [1].

Trulicity está disponible en cuatro dosis. Sin embargo, solo las dosis de 0,75 mg y de 1,5 mg son apropiadas para lo que se recomienda en niños. La *dulaglutida* se inyecta una vez por semana, mientras que la *liraglutida* se inyecta una vez por día [1,2]. Para ayudar a prevenir errores en la frecuencia de la dosis, es beneficioso indicar el día de la semana en el que se deberían administrar, tanto en la prescripción como en el envase.

Revisión de la literatura hasta el 30 de julio de 2024

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

Referencias:

1. EMA - CHMP "Public assessment report for Trulicity. EMEA/H/C/002825/II/0065" 26 January 2023: 77 pages.
2. Prescrire Editorial Staff "Liraglutide - Victoza® and type 2 diabetes in children aged 10 years and above" *Prescrire Int* 2021; **30** (223): 38.
3. Prescrire Rédaction "Incrétinomimétiques agonistes du GLP-1: liraglutide, etc." Interactions Médicamenteuses Prescrire 2024.

Elacestrant (Orserdu) para el cáncer de mama inoperable o metastásico con una mutación ESR1, como tratamiento de segunda línea o de líneas posteriores

(*Elacestrant [ORSERDU] in inoperable or metastatic breast cancer with an ESR1 mutation, as second- or subsequent-line therapy*)

Prescrire International 2025; 34 (266): 12

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2025; 28 (2)

Tags: seguridad y efectividad de *elacestrant*, Orserdu, interacciones farmacológicas de *elacestrant*, antagonista de estrógeno, *elacestrant* para el cáncer de mama inoperable o metastásico con una mutación ESR1

Nada nuevo

En un ensayo clínico comparativo en 478 pacientes, el antagonista de estrógeno *elacestrant* no alargó la mediana de la supervivencia en comparación con otra terapia endocrina, en particular con el *fulvestrant*, que es muy similar farmacológicamente. El *elacestrant*, que se administra por vía oral todos los días, expone a los pacientes a un riesgo mayor de trastornos gastrointestinales que el *fulvestrant* administrado mediante inyección intramuscular una vez al mes.

ORSERDU - *elacestrant* comprimidos

• **86 mg o 345 mg** de *elacestrant* por comprimido

Stemline Therapeutics, Menarini group

■ Antagonista de estrógeno

■ **Indicación:** "mujeres posmenopáusicas y hombres con receptor estrogénico positivo, HER2 negativo, con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico con mutación

activadora ESR1, cuando la enfermedad ha empeorado tras al menos una línea de terapia endocrina, incluyendo un inhibidor de CDK 4/6" en monoterapia. [procedimiento centralizado UE]

■ **Dosis:** generalmente, 345 mg por día con una comida liviana.

A mediados de 2024, las mujeres (y pocos hombres) con cáncer de mama metastásico o inoperable con tumores que expresan receptores estrogénicos pero que no sobreexpresan la proteína HER2 (HER2 negativo) se solían tratar con un inhibidor de la aromatasa (como *anastrozol*) o un antagonista de estrógeno (como *fulvestrant*) combinado con un inhibidor de las cinasas dependientes de ciclina CDK4 y CDK6 (como *abemaciclib*). Cuando el cáncer empeora a pesar de usar esa combinación, no se ha establecido un tratamiento de referencia debido a que no se dispone de datos sólidos. La terapia endocrina con un inhibidor de la aromatasa o un antagonista de estrógeno es una opción, dependiendo de los tratamientos que ya se haya recibido y de la condición física del paciente [1,2].

El *elacestrant* es un antagonista de estrógeno que se puede tomar por vía oral [3]. Tiene un mecanismo de acción similar al de los receptores de estrógeno, como el *fulvestrant*, que se administra

una vez al mes mediante inyecciones intramusculares, y está autorizado en la Unión Europea desde la década de 2000 [3-5].

En la Unión Europea, se autorizó al *elacestrant* para tratar el cáncer de mama con receptor estrogénico positivo, HER2 negativo con una mutación *ESR1* que ha empeorado tras la terapia endocrina combinada con un inhibidor CDK 4/6. El gen *ESR1* codifica al receptor de estrógeno. Las mutaciones de este gen pueden disminuir la eficacia de los inhibidores de la aromatasa y, en ocasiones, también la de los antagonistas de estrógeno. A mediados de 2024, la identificación de mutaciones *ESR1* no estaba estandarizada ni estaba disponible en cualquier lugar [1-3].

El permiso de comercialización del *elacestrant* se basa en un ensayo clínico en 478 adultos (incluyendo a 7 hombres) con cáncer de mama metastásico, con receptor estrogénico positivo en casi todos los casos, HER2 negativo en el 77% de los casos y que albergaba una mutación *ESR1* en la mitad de los casos [1-3]. Todos ellos empeoraron durante el tratamiento endocrino combinado con un inhibidor CDK 4/6 [1].

En este ensayo clínico sin enmascaramiento, se aleatorizó a los pacientes para que recibieran *elacestrant* o una terapia endocrina que no fuera el medicamento que ya habían recibido [1]. El 70% de los pacientes en el grupo control recibió *fulvestrant* [1].

La mediana de la supervivencia fue de aproximadamente 23 meses, sin diferencia entre los grupos [1-3]. La mediana del intervalo hasta el empeoramiento del cáncer (basándose en criterios radiológicos) o la muerte fue de 2,8 meses en el grupo *elacestrant*, versus 1,9 en el grupo control ($p=0,0015$), es decir, una diferencia de aproximadamente un mes. Se reportaron resultados similares en el subgrupo de pacientes con una mutación *ESR1* [1-3].

Se puede esperar que el *elacestrant* tenga los mismos efectos adversos que los demás antagonistas de estrógeno, incluyendo

síntomas menopáusicos como sofocos, trastornos neuropsiquiátricos (mareos, cefalea, depresión), mialgia y artralgia, y tromboembolismo venoso [4].

Los datos de las evaluaciones clínicas obtenidos sobre el *elacestrant* concuerdan con este perfil de efectos adversos [1,3]. En el ensayo clínico comparativo, se reportaron trastornos gastrointestinales (incluyendo náuseas, vómitos y dispepsia) en el 65% de los pacientes en el grupo *elacestrant*, versus el 31% en el grupo *fulvestrant*. La incidencia mayor de trastornos gastrointestinales probablemente se debe a que el *elacestrant* se administra por vía oral [3].

A diferencia del *fulvestrant*, el *elacestrant* es metabolizado por la isoenzima CYP3A4 del citocromo P450. También en un inhibidor de transportadores de membrana: la glicoproteína P y la BCRP. Por tanto, se pueden prever numerosas interacciones farmacológicas [3-5].

Revisión de la literatura actualizada al 15 de julio de 2024

En respuesta a nuestra solicitud de información, Pharma Blue (la empresa que representa a Stemline Therapeutics en Francia) no nos proveyó documentación sobre su producto.

1. HAS “Décision n° 2024.0031/DC/SEM du 8 février 2024 du collège de la Haute autorité de Santé portant refus de la demande d’autorisation d’accès précoce de la spécialité Orserdu” 8 February 2024: 28 pages.
2. HAS - Commission de la Transparence “Avis-Orserdu” 26 June 2024: 26 pages.
3. EMA - CHMP “Public assessment report for Orserdu. EMEA/H/C/005898/0000” 20 July 2023: 197 pages.
4. Prescrire Rédaction “Fulvestrant (Faslodex®). Cancer du sein avancé en 2° ligne: moins de troubles ostéo-articulaires” *Rev Prescrire* 2005; **25** (260): 264 (full digital version, in French: 4 pages).
5. Prescrire Rédaction “Antiestrogènes: tamoxifène, etc.” *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2024.

Epcoritamab (Tepkinly) como tratamiento de segunda línea o líneas posteriores para el linfoma difuso de células B grandes (*Epcoritamab (TEPKINLY®) as third- or subsequent-line therapy in diffuse large B-cell lymphoma*)

Prescrire International 2025; 34 (268): 70

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2025; 28 (2)

Tags: epcoritamab en segunda línea o líneas posteriores para el linfoma difuso de células B grandes, anticuerpo dirigido contra CD3 y CD20, tratamiento del linfoma difuso de células B grandes recidivante o refractario, síndrome de lisis tumoral relacionado con epcoritamab

Nada nuevo

El linfoma difuso de células B grandes es una forma agresiva del linfoma no hodgkiniano. Para los pacientes que padecen la enfermedad recidivante o refractaria tras dos líneas de tratamiento, las opciones incluyen el tratamiento con células CAR-T, la quimioterapia o el tratamiento sintomático apropiado [1-3].

El *epcoritamab* (Tepkinly – AbbVie) es un anticuerpo que se dirige contra el CD3 (presente en la superficie de los linfocitos T) y el CD20 (presente en la superficie de las células del linfoma).

Está diseñado para activar a los linfocitos T, para que eliminen las células del linfoma. En la Unión Europea, se lo autorizó para tratar a pacientes con linfoma difuso de células B grandes recidivante o refractario que han recibido al menos dos líneas previas de tratamiento [3].

Este permiso se basa en un ensayo clínico no comparativo en 139 pacientes, que tuvo principalmente criterios de valoración no clínicos [2,3]. Este ensayo clínico no se diseñó para demostrar si el *epcoritamab* representa un avance terapéutico.

Se reportaron efectos adversos (que los investigadores atribuyeron al *epcoritamab*) en el 84% de los pacientes. El 44% fueron graves, incluyendo síndrome de liberación de citocinas, síndrome de lisis tumoral, así como trastornos neurológicos, hematológicos e infecciosos [3].

El *epcoritamab* se comercializa como un concentrado de 4 mg para solución para inyección y en una solución de 48 mg para inyección. El concentrado de 4 mg se debe diluir dos veces para la primera dosis y una para la segunda. La solución de 48 mg se debe usar para las dosis posteriores, sin diluirla primero. Estas dosis diferentes y la necesidad de diluir la solución para algunas dosis, pero no para otras, puede provocar errores en la preparación de la dosis. El plan de manejo de riesgos europeo también menciona un riesgo de sobredosis por errores de medicación [2,4].

Eravaciclina (Xerava) para las infecciones intraabdominales con complicaciones

(*Eravacycline [XERAVA] in complicated intra-abdominal infections*)

Prescrire International 2025; 34 (267): 37-38

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2025; 28 (2)

Tags: *eravaciclina* para infecciones intraabdominales complicadas en adultos, tetraciclina de amplio espectro contra bacterias aerobias o anaerobias gram positivas o gram negativas, efectos adversos de las tetraciclinas, riesgo de defectos dentales y retraso de procesos de osificación en fetos expuestos a las tetraciclinas

Nada nuevo

En dos ensayos clínicos de “no inferioridad” en pacientes con una infección intraabdominal sin factores de riesgo para padecer complicaciones mortales, la *eravaciclina* tuvo una eficacia similar a la del *ertapenem* o el *meropenem*. Se desconoce la eficacia de la *eravaciclina* para las infecciones provocadas por bacterias multirresistentes, en particular para las resistentes a los carbapenémicos, ya que no se la ha evaluado para ese problema. Un mayor número de pacientes padecieron eventos adversos con la *eravaciclina* en comparación con el *ertapenem* o el *meropenem* (40% versus 29%). Estos incluyeron los eventos adversos conocidos de las tetraciclinas, como tromboflebitis, dificultad para cicatrizar y pancreatitis. Además, se pueden prever interacciones farmacocinéticas con muchos medicamentos.

XERAVA - *eravaciclina* polvo para concentrado para solución para infusión intravenosa

• 100 mg de *eravaciclina* por vial (a)

Paion

■ **Antibiótico; derivado de la tetraciclina**

■ **Indicación:** “infecciones intraabdominales con complicaciones” en adultos. [procedimiento centralizado UE]

■ **Dosis:** 1 mg/kg cada 12 horas de 4 a 14 días mediante infusión intravenosa, administrada durante aproximadamente una hora. 1,5 mg/kg cada 12 horas en pacientes que también toman un inductor de la isoenzima CYP3A4 del citocromo P450.

■ **Condiciones de conservación:** entre 2°C y 8°C, protegido de la luz. El concentrado reconstituido se puede almacenar a menos de 25°C durante un máximo de una hora. La solución diluida se puede almacenar entre 2°C y 8°C hasta 72 horas o a una temperatura que no supere los 25°C hasta 12 horas.

Las infecciones intraabdominales se consideran complicadas cuando se diseminan más allá de las vísceras, pero se limitan a la cavidad peritoneal. Incluyen a las infecciones gastrointestinales y biliares (como la diverticulitis, la colecistitis, la peritonitis o los abscesos). Por lo general, son polimicrobianas, e involucran en particular a las bacterias aerobias, como las enterobacterias

Revisión de la literatura hasta el 26 de septiembre de 2024

Referencias:

1. “Lisocabtagene maraleucel (Breyanzi[®]) in certain relapsed or refractory non Hodgkin lymphomas” *Prescrire Int* 2024; 34 (267): 42-43.
2. HAS - Commission de la Transparence “Avis-Tepkinly” 28 February 2024: 23 pages.
3. EMA - CHMP “Public assessment report for Tepkinly. EMEA/H/C/005985/0000” 20 July 2023: 209 pages.
4. European Commission “SmPC-Tepkinly” 18 August 2024.

(incluyendo a la *Escherichia coli*), los enterococos y la *Pseudomonas aeruginosa*, así como las bacterias anaerobias *Bacteroides fragilis*. La evolución clínica de estas infecciones depende de la presencia o ausencia de diferentes factores que aumentan el riesgo de presentar complicaciones mortales, como si el paciente tiene 70 años o más, está inmunodeprimido o tiene otra enfermedad, como cáncer o insuficiencia renal o hepática. Estos factores se deben tomar en cuenta al elegir el tratamiento antibiótico. Las opciones principales son los antibióticos de amplio espectro, como los carbapenémicos (incluyendo *meropenem* y *ertapenem*) o, si la infección es provocada por una bacteria resistente a los carbapenémicos, la combinación de *meropenem* + *vaborbactam* (un inhibidor de la betalactamasa). La *tigeciclina*, un antibiótico de la clase de las tetraciclinas está autorizada en la Unión Europea como último recurso para los pacientes con una infección intraabdominal con complicaciones. La *tigeciclina* se asocia a una tasa de mortalidad más alta que los demás antibióticos con los que se la comparó, y en ocasiones no es igual de eficaz [1-7].

La *eravaciclina* es otro antibiótico de la clase de las tetraciclinas, con una estructura similar a la *tigeciclina*. En la Unión Europea, se la autorizó para tratar a adultos con una infección intraabdominal con complicaciones. *In vitro*, la *eravaciclina* tiene actividad de amplio espectro contra las bacterias aerobias o anaerobias gram positivas o gram negativas, incluyendo algunas resistentes a los carbapenémicos, pero no contra la *P. aeruginosa* [1-3].

Eficacia similar a la del ertapenem o el meropenem para infecciones sin factores de riesgo para padecer complicaciones, según dos ensayos clínicos de “no inferioridad”. Se ejecutaron dos ensayos clínicos aleatorizados de doble ciego en adultos hospitalizados por una infección intraabdominal complicada: uno versus *ertapenem* (en 541 pacientes) y el otro versus *meropenem* (en 500 pacientes). Se trató de ensayos clínicos de no inferioridad, por lo que no estaban diseñados para evaluar si la *eravaciclina* representa un avance terapéutico.

La mayoría de los pacientes incluidos en los ensayos clínicos no tenían factores de riesgo para padecer complicaciones. Solo aproximadamente un 5% tenía bacteriemia concomitante. Y los pacientes inmunodeprimidos, con insuficiencia renal o hepática grave, o shock séptico no eran aptos para participar. Por tanto, es

difícil extrapolar los resultados a pacientes delicados que tengan riesgo de padecer complicaciones mortales. Los informes de las evaluaciones que consultamos no describen la resistencia inicial de la bacteria causante [1,3].

Tras 7,5 días de tratamiento en promedio, se consideró que aproximadamente un 90% de los pacientes en los grupos *eravaciclina* y en los grupos control se había curado [3].

Tomando en cuenta todos los ensayos clínicos comparativos que evaluaron a la *eravaciclina* para las infecciones intraabdominales, 629 pacientes se expusieron a la *eravaciclina* y 547 a otro antibiótico. En los grupos tratados con *eravaciclina*, 11 pacientes (1,7%) fallecieron, en comparación con 7 pacientes (1,4%) en los grupos control. De acuerdo con los investigadores, ninguna de las muertes se relacionó con el uso de *eravaciclina* [6].

Los efectos adversos de las tetraciclinas, incluyendo tromboflebitis, dificultad para cicatrizar y pancreatitis. Se puede esperar que la *eravaciclina* tenga al menos los mismos efectos adversos que otras tetraciclinas, en particular: trastornos gastrointestinales (como náuseas, vómitos y diarrea), mareos, insuficiencia renal, pancreatitis aguda, hepatitis, reacciones de hipersensibilidad (incluyendo reacciones anafilácticas) y fotosensibilidad. La *tigeciclina* también enlentece la cicatrización de las heridas [2,3,7,8].

En los dos ensayos clínicos descritos arriba, aproximadamente un 40% de los pacientes en los grupos *eravaciclina* padeció un evento adverso, versus el 29% en los grupos control. Alrededor de un 6% de los pacientes en cada grupo padeció un evento adverso grave. Los eventos adversos reportados con más frecuencia en los grupos *eravaciclina* incluyeron: reacciones en el lugar de la infusión (en el 7,7% de los pacientes, versus el 1,9% en los grupos control), incluyendo dolor, extravasación, trombosis y urticaria; náuseas (6,5% versus 0,6%), diarrea (2,3% versus 1,5%); tromboflebitis (5,2% versus 1%); infecciones de las heridas y dehiscencia (4% versus 1,4%); reacciones de hipersensibilidad (1,2% versus 0,6%); y pancreatitis aguda (1% versus 0,2%) [1,6].

En todos los ensayos clínicos de la *eravaciclina* combinados, se reportó un caso grave de anafilaxia [3,6].

La *eravaciclina* es metabolizada principalmente por la isoenzima CYP3A4 del citocromo P450, y es un sustrato de la glicoproteína P y de los transportadores OATP. Por tanto, se pueden prever muchas interacciones farmacocinéticas [3,8].

Riesgo de defectos dentales y de retraso de la osificación en los niños expuestos en el útero. Al igual que con las demás tetraciclinas, administrar *eravaciclina* durante el segundo y el tercer trimestre del embarazo expone al feto al riesgo de defectos dentales irreversibles (cambio de color de los dientes, hipoplasia del esmalte) y a un retraso de los procesos de osificación [8]. No se debería usar *eravaciclina* durante el embarazo o en mujeres que pudieran quedar embarazadas y no están usando anticonceptivos [8].

Notas

a- En la Unión Europea, también se autorizó una dosis de 50 mg de Xerava (ref. 8).

Revisión de la literatura hasta el 29 de julio de 2024

En respuesta a nuestra solicitud de información, Viatriel (el representante de Paion en Francia) nos envió documentos administrativos y documentos publicados, así como elementos relacionados con el empaquetado.

Referencias:

1. HAS - Commission de la Transparence "Avis-Xerava" 31 January 2024: 28 pages.
2. Prescrire Editorial Staff "Tigecycline. Complicated cutaneous and intra-abdominal infections: no progress" Prescrire Int 2007; **16** (9): 245.
3. EMA - CHMP "Public assessment report for Xerava. EMEA/H/C/004237/0000" 26 July 2018: 134 pages.
4. Baron Barshak M et al. "Antimicrobial approach to intra-abdominal infections in adults" UpToDate. www.uptodate.com accessed 18 July 2024: 17 pages.
5. Prescrire Editorial Staff "Meropenem + vaborbactam - Vaborem°. Serious infections: a backup option in cases of carbapenem resistance" Prescrire Int 2020; **29** (221): 292-293.
6. US FDA - CDER "Application number 211109Orig1s000. Multi-discipline review" 2 October 2018: 346 pages.
7. Prescrire Rédaction "Tigecycline: balance bénéfices-risques défavorable" Rev Prescrire 2019; **39** (429): 504.
8. EMA "SmPC-Tygacil" 15 September 2022 + "SmPC-Xerava" 20 June 2024.

Evinacumab (Evkeeza) para la hipercolesterolemia familiar homocigótica a partir de los 5 años (*Evinacumab (EVKEEZA°) in homozygous familial hypercholesterolaemia from 5 years of age*)

Prescrire International 2025; 34 (267): 41

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2025; 28 (2)

Tags: *evinacumab* para la hipercolesterolemia familiar homocigótica, anticuerpo monoclonal que regula el metabolismo de lípidos, inhibidor de la proteína similar a la angiopoyetina 3 (ANGPTL3), indicación de *evinacumab* a partir de los 5 años

Puede ser de ayuda

La hipercolesterolemia familiar homocigótica es una enfermedad rara pero grave que conlleva un riesgo de episodios cardiovasculares a partir de la niñez [1,2]. Cuando una combinación de hipolipemiantes no tiene suficiente eficacia, la

aféresis de LDL varias veces por mes es una opción, pero es un procedimiento problemático [1,2].

El *evinacumab* (Evkeeza – Ultragenyx) es un anticuerpo monoclonal que se une a la proteína que participa en la regulación del metabolismo de lípidos —llamada proteína similar a la angiopoyetina 3 (ANGPTL3)— y la inhibe [1]. En la Unión Europea, el *evinacumab* se autorizó inicialmente para tratar a adultos y adolescentes con hipercolesterolemia familiar homocigótica basándose en un ensayo clínico controlado con placebo de 24 semanas en 65 pacientes. En este ensayo clínico,

los niveles de colesterol LDL en sangre disminuyeron a casi la mitad en los pacientes que recibieron *evinacumab*, por lo que podría reducir la necesidad de aféresis, aunque no se ha demostrado que produzca algún efecto sobre las complicaciones cardiovasculares de la enfermedad [1].

Recientemente, se autorizó al *evinacumab* para el uso a partir de los 5 años. Esta autorización se basa en la extrapolación a los niños de los datos obtenidos en adultos y adolescentes, y en un ensayo clínico no comparativo en 20 niños de 5 a 11 años [2-4]. Todos estos pacientes tomaban hipolipemiantes con una eficacia que se consideró insuficiente. El 60% de los pacientes también se sometía a aféresis. Estos tratamientos se continuaron durante el ensayo clínico. Después de 48 a 72 semanas de tratamiento con *evinacumab*, los niveles de colesterol LDL en sangre habían descendido en promedio un 40% aproximadamente. En un paciente, se reportó una reducción de la frecuencia de las sesiones de aféresis [2,4].

Lisocabtagén maraleucel (Breyanzi) para algunos linfomas no hodgkinianos recidivantes o refractarios (*Lisocabtagene maraleucel (BREYANZI®) in certain relapsed or refractory non-Hodgkin lymphomas*)

Prescrire International 2025; 34 (267): 42-43

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2025; 28 (2)

Tags: Lisocabtagén maraleucel para linfomas no hodgkinianos recidivantes o refractarios, tratamiento con células CART-T anti CD19

Nada nuevo

Otro tratamiento con células CAR-T anti-CD19 que, a falta de un ensayo clínico comparativo, no ha mostrado que represente un avance terapéutico sobre el *axicabtagén ciloleucel*. Como tratamiento de segunda línea, no se ha demostrado que alargue la supervivencia en comparación con la quimioterapia seguida de un trasplante de células madre hematopoyéticas, cuando es posible. Como tratamiento de tercera línea o de líneas posteriores, solo se dispone de datos no comparativos.

BREYANZI - *lisocabtagén maraleucel* dispersión celular para infusión intravenosa

• **1,1 a 70 x 10⁶ células T CD8+ por ml + 1,1 a 70 x 10⁶ células T CD4+ por ml** (uno o más viales por cada componente). Estos linfocitos T autólogos se han modificado genéticamente para expresar un receptor que reconoce al antígeno CD19.

Bristol-Myers Squibb

■ **Células CAR-T (receptor quimérico para el antígeno) anti-CD19 autólogos**

■ **Indicaciones:** adultos

– “con linfoma B difuso de células grandes, linfoma de células B de alto grado, linfoma B primario mediastínico de células grandes y linfoma folicular de grado 3B que sean recidivantes o refractarios en los 12 meses siguientes a la finalización de la quimioinmunoterapia de primera línea”.

– “linfoma B difuso de células grandes recidivante o refractario, linfoma B primario mediastínico de células grandes y linfoma folicular de grado 3B, tras dos o más líneas de tratamiento sistémico”. [procedimiento centralizado UE]

Los principales efectos adversos conocidos del *evinacumab* son síntomas de tipo gripal, trastornos gastrointestinales, mialgia, reacciones a la infusión, reacciones alérgicas (incluyendo anafilaxia) y reducción de los niveles de colesterol HDL con consecuencias desconocidas, sobre todo cuando el tratamiento a largo plazo se inicia en la niñez [1,3,4].

Revisión de la literatura hasta el 5 de agosto de 2024

Referencias:

1. “Evinacumab (Evkeeza®) in homozygous familial hypercholesterolaemia. Lowers blood cholesterol, but the long-term clinical consequences are unknown” *Prescrire Int* 2023; 32 (254): 288-290.
2. HAS - Commission de la Transparence “Avis-Evkeeza” 24 April 2024: 22 pages.
3. EMA - CHMP “Public assessment report for Evkeeza. EMEA/H/C/005449/II/0011” 9 November 2023: 103 pages.
4. EMA - CHMP “Assessment report for paediatric studies submitted according to article 46 for the regulation (EC) No 1901/2006. EMEA/H/C/005449/P46/008” 27 June 2024: 43 pages.

■ **Dosis:** 44 a 120 x 10⁶ linfocitos T genéticamente modificados, en una única infusión intravenosa, de dos a siete días después de finalizar la quimioterapia de “linfodepleción”.

■ **Condiciones de conservación:** en la fase de vapor del nitrógeno líquido, a una temperatura de -130°C o inferior.

Los linfomas no hodgkinianos son un grupo heterogéneo. Algunos se consideran agresivos, porque provocan la muerte rápidamente si no se tratan. El linfoma B difuso de células grandes es la forma más frecuente de los linfomas no hodgkinianos agresivos. El linfoma B primario mediastínico de células grandes, el linfoma de células B de alto grado y el linfoma folicular de grado 3B también son linfomas no hodgkinianos agresivos y son clínica o histológicamente similares al linfoma B difuso de células grandes. Para todos estos linfomas, se adopta la misma estrategia de tratamiento [1-4].

Tras el fracaso del tratamiento de primera línea de quimioterapia, se usan diferentes opciones, incluyendo: otro tratamiento quimioterapéutico, posiblemente seguido de un trasplante de células madre hematopoyéticas; quimioterapia con el anticuerpo anti-CD19 *tafasitamab* si el trasplante de células madre hematopoyéticas no es posible; el tratamiento con células CAR-T anti-CD19 *axicabtagén ciloleucel*; o únicamente un tratamiento sintomático apropiado [1-6].

El *lisocabtagén maraleucel* es otro tratamiento con linfocitos CAR-T anti-CD19, similar al *axicabtagén ciloleucel*. Se lo autorizó en la Unión Europea para tratar diferentes linfomas no hodgkinianos agresivos tras al menos una línea de tratamiento [3,4].

Como tratamiento de segunda línea, versus la quimioterapia seguida de un trasplante de células madre hematopoyéticas

cuando es posible. Ningún ensayo clínico comparó al *lisocabtagén maraleucel* con el *axicabtagén ciloleucel* [2-4].

Un ensayo clínico aleatorizado sin enmascaramiento llamado “Transform” comparó al *lisocabtagén maraleucel* como tratamiento de segunda línea con la quimioterapia seguida de un trasplante de células madre hematopoyéticas si era posible. El ensayo clínico incluyó a 184 pacientes, de los cuales aproximadamente dos tercios tenían linfoma B difuso de células grandes. El 46% de los pacientes en el grupo control recibió un trasplante de células madre hematopoyéticas. Cuando se había dado seguimiento a la mitad de los pacientes durante al menos 17 meses, el 30% en el grupo *lisocabtagén maraleucel* había fallecido, versus el 41% en el grupo control (diferencia estadísticamente insignificante de acuerdo con el protocolo). La variable principal de valoración fue la proporción de pacientes que padecieron un evento de la enfermedad, definido en el protocolo como la muerte, el empeoramiento del cáncer, la falta de respuesta completa o parcial en la semana 9 o el inicio de un nuevo tratamiento antineoplásico debido a una eficacia insuficiente. El 48% de los pacientes en el grupo *lisocabtagén maraleucel* padeció uno de estos eventos, versus el 77% en el grupo control (diferencia estadísticamente significativa) [2,3].

Cuando no es posible realizar un trasplante de células madre hematopoyéticas, y como tratamiento de tercera línea o de líneas posteriores, solo se ha evaluado al *lisocabtagén maraleucel* en ensayos clínicos no comparativos, en los que no se mostró que este tratamiento represente un avance terapéutico [3,4].

Los efectos adversos del tratamiento con células CAR-T. Se puede esperar que el *lisocabtagén maraleucel* tenga el mismo perfil de efectos adversos que otros tratamientos con células CAR-T anti-CD19, como el *axicabtagén ciloleucel*, que consiste en una incidencia alta de síndrome de liberación de citosinas, así

como de trastornos neurológicos (incluyendo encefalopatía), trastornos hematológicos e infecciones. Los pacientes que reciben un tratamiento con linfocitos CAR-T también tienen un riesgo de padecer otro cáncer, sobre todo linfoma de linfocitos T [5,7].

El ensayo clínico Transform no aportó información nueva sobre este perfil de efectos adversos. Se reportaron eventos adversos graves en aproximadamente la mitad de los pacientes en cada grupo [3].

Revisión de la literatura hasta el 18 de julio de 2024

En respuesta a nuestra solicitud de información, Bristol-Myers Squibb nos proveyó enlaces para acceder a documentos e información administrativos en línea.

Referencias:

1. Prescrire Editorial Staff “Axicabtagene ciloleucel - Yescarta®. In certain types of lymphoma when other treatment options have been exhausted: a CAR T-cell therapy that increases the chances of survival but frequently provokes serious adverse effects” *Prescrire Int* 2019; **28** (208): 229-231.
2. HAS - Commission de la Transparence “Avis-Breyanzi” 20 September 2023: 34 pages.
3. EMA - CHMP “Public assessment report for Breyanzi. EMEA/H/C/004731/II/0005” 30 March 2023: 186 pages.
4. EMA - CHMP “Public assessment report for Breyanzi. EMEA/H/C/004731/0000” 27 January 2022: 252 pages.
5. Prescrire Editorial Staff “Axicabtagene ciloleucel (Yescarta®) as second-line treatment in certain B-cell lymphomas” *Prescrire Int* 2024; **33** (255): 10-11.
6. Prescrire Editorial Staff “Tafasitamab (Minjuvi®) in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma” *Prescrire Int* 2023; **32** (248): 128.
7. Prescrire Editorial Staff “CAR T-cell therapies: secondary T-cell lymphomas” *Prescrire Int* 2024; **33** (262): 217.

Oritavancina (Tenkasi) para las infecciones de la piel o los tejidos blandos de la piel

(*Oritavancin (TENKASI®) in skin or soft tissue infections*)

Prescrire International 2025; 34 (267): 46

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2025; 28 (2)

Tags: Oritavancina para infecciones bacterianas agudas de piel y tejidos blandos, glucopéptido similar a la *vancomicina*

Nada nuevo

Una única infusión intravenosa, pero no se la evaluó en infecciones graves, y prolonga la exposición a efectos adversos.

TENKASI - *oritavancina* polvo para concentrado para solución para infusión intravenosa

• **400 mg** de *oritavancina* por vial (a)

Menarini

■ Antibiótico glucopéptido

■ **Indicación:** “infecciones bacterianas agudas de la piel y los tejidos blandos de la piel en pacientes adultos y pediátricos de tres meses y mayores”. [procedimiento centralizado UE]

■ **Dosis:** una única infusión intravenosa de: 1200 mg en adultos; 15 mg/kg en niños, sin sobrepasar los 1200 mg.

En la Unión Europea están autorizados diferentes antibióticos, en particular los betalactámicos, para tratar infecciones de la piel o los tejidos blandos subyacentes de la piel (también llamado “sistema tegumentario”) cuya gravedad requiere hospitalización. Una opción es usar un antibiótico glucopéptido, como la *vancomicina*, si hay o se sospecha que hay infección por ciertas bacterias gram positivas que son resistentes a otros antibióticos, en particular el *Staphylococcus aureus* resistente a la *metilicina* (SARM) [1].

En la Unión Europea, se autorizó a la *oritavancina*, un glucopéptido similar a la *vancomicina*, en una única infusión intravenosa para tratar infecciones de la piel o los tejidos blandos de la piel, primero para adultos y, posteriormente, para niños a partir de los tres meses [2-4].

No se evaluó en infecciones graves. En dos ensayos clínicos aleatorizados y de doble ciego en un total de 1987 adultos con una infección relativamente leve (en la mayoría de los casos, erisipelas no necrosantes o abscesos cutáneos), una única

infusión intravenosa de *oritavancina* tuvo una eficacia similar a la de la *vancomicina* administrada en una infusión intravenosa dos veces por día de 7 a 10 días, incluso en casos de infección por SARM (aislada en 405 pacientes) [2,3].

La evaluación de la *oritavancina* en niños consistió principalmente en un ensayo clínico no comparativo en 38 pacientes de 3 meses a 18 años. Este ensayo clínico se diseñó principalmente para obtener datos farmacocinéticos y no abordó el interrogante de si la *oritavancina* representa un avance terapéutico para este grupo etario [4].

Efectos adversos de los antibióticos glucopéptidos. Los glucopéptidos conllevan principalmente un riesgo de: insuficiencia renal; ototoxicidad; trastornos hematológicos; reacciones de hipersensibilidad; reacciones adversas cutáneas, incluyendo necrólisis epidérmica tóxica; y trastornos gastrointestinales, incluyendo colitis pseudomembranosa [5].

En los ensayos clínicos ejecutados en adultos, la *oritavancina* tuvo un perfil de efectos adversos similar al de la *vancomicina*. Hubo menos reacciones de hipersensibilidad en los grupos *oritavancina* que en los grupos *vancomicina* (reportados en el 12% de los pacientes versus el 19%), pero más casos de osteomielitis (0,6% versus 0,1%) y abscesos (3,9% versus 1,9%), la mayoría de los cuales no se relacionaron con la infección inicial. Se desconoce si existe un riesgo de hipersensibilidad cruzada entre la *oritavancina* y los demás glucopéptidos [2,3,6].

La semivida larga de la *oritavancina* (aproximadamente 10 días) complica el manejo de cualquier efecto adverso grave, sobre todo porque no es dializable [2,6].

A falta de más datos, es mejor evitar el uso de la *oritavancina* durante el embarazo o en mujeres que pudieran quedar embarazadas y que no estén usando anticonceptivos [2,6].

Posaconazol (Noxafil) como tratamiento de primera línea para la aspergilosis invasiva

(*Posaconazole (NOXAFIL®) as first-line treatment in invasive aspergilosis*)

Prescrire International 2025; 34 (268): 71

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2025; 28 (2)

Tags: *posaconazol* para tratar la aspergilosis invasiva, perfil de interacciones farmacocinéticas del *posaconazol*, tratamiento de micosis en pacientes inmunosuprimidos, antifúngicos azólicos

Puede ser de ayuda

En un ensayo clínico de “no inferioridad”, el *posaconazol* tuvo una eficacia similar a la del *voriconazol* en cuanto a mortalidad. Provocó menos trastornos oculares, neuropsiquiátricos y cutáneos, pero más casos de hipopotasemia. Su capacidad de provocar interacciones farmacocinéticas difiere de la del *voriconazol*.

NOXAFIL - *posaconazol* concentrado para solución para infusión mediante vía central, y comprimidos

- 300 mg de *posaconazol* por vial con 16,7 ml de concentrado
- 100 mg de *posaconazol* por comprimido gastrorresistente MSD

■ Antifúngico azólico

Interacciones con algunos medicamentos con un índice terapéutico estrecho. La *oritavancina* es un inhibidor débil o un inductor débil de algunas isoenzimas del citocromo P450. Este efecto podría tener consecuencias clínicas en los pacientes que estén tomando un medicamento con un índice terapéutico estrecho, como la *warfarina* [6].

Además, la *oritavancina* puede arrojar valores erróneamente elevados en algunas pruebas de coagulación (incluyendo el INR) hasta cinco días después de la administración [6].

Notas

a- En la Unión Europea está autorizada otra dosis de 1200 mg, pero a finales de 2024 no se comercializaba en Francia.

Revisión de la literatura hasta el 10 de junio de 2024

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

Referencias:

1. Prescrire Editorial Staff “Delafloxacin (Quofenix®) in certain skin infections and certain types of pneumonia” *Prescrire Int* 2022; **31** (235): 67.
2. EMA - CHMP “Public assessment report for Orbactiv. EMEA/H/C/003785/0000” 22 January 2015: 92 pages.
3. HAS - Commission de la Transparence “Avis-Orbactiv” 18 November 2015: 28 pages.
4. EMA - CHMP “CHMP extension of indication variation assessment report for Tenkasi. EMEA/H/C/003785/II/0037” 30 March 2023: 50 pages.
5. Prescrire Rédaction “Glycopeptides: vancomycine, etc.” *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2024.
6. EMA “SmPC-Tenkasi” 10 June 2024.

■ **Nueva indicación:** “*aspergilosis invasora*” en adultos. [procedimiento centralizado UE]

■ **Dosis:** en general, por vía oral o intravenosa, 300 mg dos veces al día el primer día, y posteriormente 300 mg una vez al día. La duración total recomendada para el tratamiento es de 6 a 12 semanas.

En los pacientes inmunodeprimidos, las infecciones por hongos del género *Aspergillus* suelen ser invasivas: afectan diferentes órganos, como el corazón, el cerebro, la piel o los riñones. A pesar del uso de antifúngicos, la aspergilosis invasiva es mortal en el 40% al 70% de los pacientes. El antifúngico azólico *voriconazol*, administrado por vía oral o intravenosa, es el tratamiento de referencia para este problema. El *isavuconazol* es una opción que se ha evaluado menos. La *anfotericina B* liposomal es una alternativa cuando no es apropiado usar un antifúngico azólico [1,2].

El *posaconazol* también es un antifúngico azólico. Se lo autorizó inicialmente en la Unión Europea para tratar a adultos con

aspergilosis invasiva en quienes habían fracasado otros antifúngicos o que no los habían tolerado bien. Basándose en los datos de las evaluaciones disponibles, el *posaconazol* es una opción para este problema. Recientemente, también se lo autorizó como tratamiento de primera línea para adultos con aspergilosis invasiva [2-4].

En un ensayo clínico, no fue más eficaz que el voriconazol. La evaluación del *posaconazol* como tratamiento de primera línea para la aspergilosis invasiva se basa principalmente en un ensayo clínico aleatorizado doble ciego de “no inferioridad” versus *voriconazol* en 570 adultos con una infección “probada”, “probable” o “posible” basándose en criterios clínicos, radiológicos o de laboratorio. El 58% de los pacientes tenía aspergilosis invasiva probada o probable, sin diferencias notables entre los grupos. La duración promedio del tratamiento, administrado por vía intravenosa mediante una vía central u oralmente, fue de aproximadamente 9 semanas en cada grupo. La mortalidad al día 42 (el criterio principal de valoración) fue de aproximadamente un 15% en el grupo *posaconazol*, versus el 21% en el grupo *voriconazol*. Estos resultados no demuestran que el *posaconazol* sea más eficaz que el *voriconazol*, sino que tienen una eficacia similar [2].

Los efectos adversos de los antifúngicos azoles, incluyendo trastornos gastrointestinales y cardíacos. El perfil de efectos adversos de los antifúngicos azólicos, administrados por vía oral o intravenosa, consiste principalmente en: trastornos gastrointestinales; prolongación del intervalo QT; *torsade de pointes*; hipopotasemia; lesión hepática; y reacciones de hipersensibilidad, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. El *posaconazol* también puede provocar leucopenia y neutropenia [1,4,5].

El ensayo clínico descrito arriba no reveló efectos adversos que fueran desconocidos. En general, se reportaron efectos adversos (que los investigadores consideraron que se relacionaron con el medicamento) en aproximadamente un 30% de los pacientes en el grupo *posaconazol*, versus el 40% en el grupo *voriconazol*. Ya que el protocolo no permitía ajustar la dosis del *voriconazol* debido a los efectos adversos, como se especifica en el resumen de las características del producto (RCP), esto puede haber

aumentado la incidencia de efectos adversos en este grupo. El principal efecto adverso reportado con más frecuencia en el grupo *posaconazol* fue hipopotasemia (en el 3,8% de los pacientes versus el 0,3%). Se reportó hipopotasemia grave y hemoptisis grave en el 1,4% de los pacientes en el grupo *posaconazol*, versus ningún caso grave de esos trastornos en el grupo *voriconazol*. Los efectos adversos reportados con más frecuencia en el grupo *voriconazol* fueron, en particular: trastornos oculares (1,7% en el grupo *posaconazol*, versus 9,8% en el grupo *voriconazol*), incluyendo visión borrosa; trastornos neuropsiquiátricos (2,1% versus 7,7%), incluyendo alucinaciones; y trastornos cutáneos (1,7% versus 4,2%) [2,3].

Como el *posaconazol* es metabolizado por la UGT1A4 y es un sustrato de la glicoproteína P, es posible que interactúe con otros medicamentos que inducen o inhiben a estas vías de eliminación y de transporte. El *posaconazol* inhibe a la isoenzima CYP3A4 del citocromo P450, por lo que se pueden prever interacciones con medicamentos que sean metabolizados por esa isoenzima (lo que aumenta la probabilidad de que ocurran efectos adversos y aumenta su gravedad). Por tanto, su perfil de interacciones farmacológicas difiere del perfil del *voriconazol*, que es metabolizado por las isoenzimas CYP3A4, CYP2C9 y CYP2C19, e inhibe su actividad. Al igual que otros antifúngicos azólicos, el *posaconazol* es teratogénico en animales [3-5].

Revisión de la literatura hasta el 6 de septiembre de 2024

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

Referencias:

1. Prescrire Rédaction “Isavuconazole (Cresemba°). Pas mieux que le voriconazole dans les aspergilloses invasives, et trop peu évalué dans les mucormycoses” *Rev Prescrire* 2017; **37** (407): 653-656.
2. EMA - CHMP “Public assessment report for Noxafil. EMEA/H/C/000610/II/0062” 16 September 2021: 90 pages.
3. European Commission “SmPC-Noxafil” 1 August 2024 + “SmPC-Vfend” 17 June 2024.
4. Prescrire Rédaction “Posaconazole (Noxafil°) par voie intraveineuse centrale” *Rev Prescrire* 2017; **37** (408): 741.
5. Prescrire Rédaction “Antifongiques azolés oraux ou intraveineux: fluconazole, etc.” *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2024.

Ruxolitinib en crema (Opzelura) para el vitiligo

(*Ruxolitinib cream (OPZELURA°) in vitiligo*)

Prescrire International 2025; 34 (266): 14-15

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2025; 28 (2)

Tags: seguridad y efectividad de ruxolitinib, Opzelura, interacciones farmacológicas de ruxolitinib, inmunosupresor, inhibidor de la Janus quinasa (JAK), ruxolitinib en crema para el vitiligo

Puede ser de ayuda

En dos ensayos clínicos aleatorizados de doble ciego en un total de 661 pacientes con vitiligo no segmentario localizado, se reportó la repigmentación casi completa del rostro a los seis meses en el 16% de los pacientes de los grupos *ruxolitinib* en crema, versus el 2% en los grupos placebo. Las recaídas fueron frecuentes, tanto al interrumpir como al continuar el tratamiento. Los principales efectos adversos del *ruxolitinib* en crema son

acné y prurito en el lugar de la aplicación. Una cantidad considerable del medicamento se absorbe a través de la piel, lo que expone a los pacientes al riesgo de efectos adversos sistémicos que en ocasiones son graves. Por lo tanto, parece recomendable ofrecer este producto como último recurso, cuando el vitiligo provoca un impacto psicológico y social excesivo.

OPZELURA - *ruxolitinib* crema

• **15 mg de ruxolitinib por g de crema** (1,5%)

Incyte Biosciences

■ **Inmunosupresor; inhibidor de la Janus quinasa**

■ **Indicación:** “vitiligo no segmentario con afectación facial en adultos y adolescentes a partir de los 12 años”. [procedimiento centralizado UE]

■ **Dosis:** aplicar una capa fina de crema sobre las áreas afectadas dos veces por día sin sobrepasar el 10% del total de la superficie corporal (que corresponde a 10 veces la superficie de la palma de la mano del paciente), con un intervalo de al menos ocho horas entre aplicaciones. No usar más de dos tubos por mes. “Evitar lavar la piel tratada durante al menos dos horas después de la aplicación”.

■ **Condiciones de conservación:** una vez abierto: seis meses como máximo. No almacenar a temperaturas superiores a 30°C.

El vitiligo es un trastorno autoinmune que se caracteriza por zonas de piel despigmentada, que pueden ser localizadas o más extendidas, por lo general en el rostro, las extremidades y los genitales. Es causada por la destrucción de los melanocitos de la piel y de los folículos pilosos. Afecta del 0,1% al 2% de la población mundial y se presenta en cualquier edad: la incidencia máxima se da entre los 10 y los 30 años. El vitiligo “no segmentario”, caracterizado por una despigmentación bilateral y generalmente simétrica, es la forma más frecuente de esta enfermedad. [1-3]. Las máculas no son dolorosas, pero las consecuencias cosméticas suelen tener un impacto psicológico y social considerable, sobre todo cuando afectan el rostro. La evolución clínica es impredecible y varía mucho según el paciente: puede permanecer estable o empeorar lentamente a lo largo de varios años o durante brotes, y por lo general mejora [1-3].

En ocasiones, el maquillaje basta para ocultar las máculas localizadas en los pacientes a los que les incomoda su apariencia. Algunos inmunosupresores tópicos, como un corticoesteroide o *tacrolimus*, se usan fuera de indicación. A veces se ofrece un corticoesteroide sistémico a los pacientes con máculas extensas. También se usa la fototerapia. Sin embargo, a mediados de 2024 no se había demostrado la eficacia de ninguno de estos tratamientos [1,3].

El *ruxolitinib* es un inmunosupresor que inhibe a las Janus quinasas (JAK), un grupo de enzimas que participan en diferentes procesos, incluyendo ciertos fenómenos inflamatorios [1]. El *ruxolitinib* por vía oral ya estaba autorizado en la Unión Europea para tratar algunas neoplasias mieloproliferativas y la enfermedad de injerto contra huésped. Recientemente, se autorizó el *ruxolitinib* en crema para aplicación cutánea, para pacientes a partir de los 12 años con vitiligo no segmentario [1,2].

Dos ensayos clínicos aleatorizados en pacientes con menos del 10% de la superficie corporal afectada. Los datos de las evaluaciones clínicas del uso de *ruxolitinib* en crema para tratar este problema provienen principalmente de dos ensayos clínicos aleatorizados de doble ciego versus placebo (la misma crema sin *ruxolitinib*), con protocolos similares [2,3]. Incluyeron a un total de 661 pacientes con un promedio de edad de 40 años. Aproximadamente un 11% tenía entre 12 y 17 años, y menos del 10% de su superficie corporal estaba afectada (incluyendo el rostro). En promedio, el 7,4% de la superficie corporal estaba afectada, con máculas de aproximadamente un cuarto de la superficie del rostro. El 62% de los pacientes ya había recibido fototerapia o al menos un medicamento para el vitiligo, en la

mayoría de los casos un inmunosupresor tópico. Estos tratamientos se interrumpieron antes del comienzo del ensayo clínico [2,3].

Repigmentación facial casi completa en aproximadamente un 15% de los pacientes, con recaídas frecuentes, incluso mientras continuaban el tratamiento. El criterio principal de valoración en estos dos ensayos clínicos fue la “respuesta” al tratamiento, que se definió como la mejora de al menos un 75% en un puntaje que tomó en cuenta la extensión y la pigmentación de las máculas. Después de seis meses, el 31% de los pacientes en los grupos *ruxolitinib* había “respondido”, basándose en esta definición, versus el 10% en los grupos placebo. La proporción de pacientes con una repigmentación facial casi completa (definida como la mejora de al menos un 90% en el mismo puntaje, un criterio de valoración más estricto y probablemente más relevante para los pacientes) fue de aproximadamente un 16% en los grupos *ruxolitinib*, versus el 2% en los grupos placebo. Se observó una mejora en el puntaje de al menos un 50%, tomando en cuenta todas las máculas en el cuerpo y el rostro, en aproximadamente un 22% versus el 6% de los pacientes, respectivamente. Estas diferencias son estadísticamente significativas [2,3].

De los ensayos clínicos descritos arriba, se aleatorizó nuevamente con enmascaramiento a 116 pacientes que habían tenido una repigmentación facial casi completa tras un año de tratamiento con *ruxolitinib*, para que continuaran el tratamiento o recibieran un placebo. Dos años después de esta segunda aleatorización, el 38% de los pacientes en el grupo *ruxolitinib* había sufrido recaídas, versus el 79% en el grupo placebo [3].

Efectos adversos sistémicos, incluyendo infecciones. En los dos ensayos clínicos en 661 pacientes, los principales efectos adversos del *ruxolitinib* en crema fueron las reacciones locales en el lugar de la aplicación, que se reportaron en el 15% de los pacientes, versus el 6% en los grupos placebo. Las principales reacciones en el lugar de la aplicación fueron acné (6% versus 1%) y prurito (5% versus 3%) [2].

El *ruxolitinib* se absorbe parcialmente cuando se aplica sobre la piel. En los ensayos clínicos para el vitiligo, la media de su biodisponibilidad fue de alrededor de un 10% [2,4]. Por lo tanto, la aplicación del *ruxolitinib* en crema expone a los pacientes al riesgo de efectos adversos sistémicos que, en ocasiones, son graves, sobre todo de los efectos adversos que comparte con todos los inmunosupresores (incluyendo infecciones y cánceres) y trastornos cardiovasculares [1].

Es probable que en los dos ensayos clínicos se haya subestimado el riesgo de padecer los efectos adversos sistémicos del *ruxolitinib* porque los pacientes inscritos tenían máculas que afectaban menos del 10% de la superficie corporal y porque el período de seguimiento fue corto [2]. Principalmente, se reportaron infecciones, sobre todo de las vías respiratorias altas e infecciones urinarias, en el 22% de los pacientes en los grupos *ruxolitinib*, versus el 17% en los grupos placebo [2].

Se desconocen los posibles efectos a largo plazo del *ruxolitinib* sobre el crecimiento de los adolescentes [2,3].

Se debe evitar durante el embarazo. Los estudios en animales han demostrado embriotoxicidad y fetotoxicidad tras la administración oral de *ruxolitinib*. Dado el riesgo de absorción sistémica, el *ruxolitinib* en crema no se debería usar durante el embarazo, y las mujeres que pudieran quedar embarazadas deben usar anticonceptivos eficaces durante todo el tratamiento y durante las cuatro semanas después de interrumpirlo. Como precaución, las embarazadas no deberían aplicar la crema a un paciente [4].

El tubo de crema no tiene un sistema para medir la dosis.

Debido al grado de absorción sistémica del *ruxolitinib* a través de la piel, sería útil que la crema se suministrara con un sistema para

medir la dosis y guiar a los pacientes en cuanto a la cantidad que se deben aplicar.

Revisión de la literatura hasta el 31 de mayo de 2024

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

1. Prescrire Editorial Staff “Ruxolitinib cream (Opzelura^o) in vitiligo”. *Prescrire Int* 2023; **32** (254): 297-298.
2. EMA - CHMP “Public assessment report for Opzelura. EMEA/H/C/005843/0000” 23 February 2023: 152 pages.
3. HAS - Commission de la Transparence “Avis-Opzelura”. 18 October 2023: 19 pages.
4. European Commission “SmPC-Opzelura”. 22 May 2024.

Sacubitrilo + valsartán (Entresto) para la insuficiencia cardíaca crónica en niños

(*Sacubitril + valsartan (entresto^o) in chronic heart failure in children*)

Prescrire International 2025; **34** (268): 72

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2025; **28** (2)

Tags: *sacubitrilo* y *valsartán* para tratar la insuficiencia cardíaca en niños, efectos adversos de la combinación *sacubitrilo* y *valsartán*

Nada nuevo

No fue más eficaz que el *enalapril* contra un conjunto de eventos clínicos relacionados con la insuficiencia cardíaca crónica en un ensayo clínico de un año en 375 niños.

ENTRESTO - *sacubitrilo* + *valsartán* gránulos en cápsulas para abrir, o comprimidos

• **6 mg + 6 mg o 15 mg + 16 mg** de *sacubitrilo* + *valsartán* por cápsula, como complejo salino de *sacubitrilo*, *valsartán* y sodio
• **24 mg + 26 mg o 49 mg + 51 mg o 97 mg + 103 mg** de *sacubitrilo* + *valsartán* por comprimido, como complejo salino de *sacubitrilo*, *valsartán* y sodio

Novartis

■ **Inhibidor de la neprilisina + bloqueante del receptor de la angiotensina II (BRA)**

■ **Nueva indicación:** “en niños y adolescentes de un año o mayores para tratar la insuficiencia cardíaca crónica sintomática con disfunción sistólica ventricular izquierda”. [procedimiento centralizado UE]

■ **Nueva dosis:** en niños, la dosis depende del peso corporal y de los medicamentos que hayan estado tomando. Para los niños que pesen menos de 40 kg, la combinación se administra usando el granulado de las cápsulas para abrir. Para los niños que pesan 40 kg o más, se administra con los comprimidos.

Para los casos raros de niños con insuficiencia cardíaca crónica y disfunción ventricular izquierda, se suelen ofrecer los mismos medicamentos que a los adultos [1,2]. Para los adultos, la primera opción de tratamiento para alargar la supervivencia y prevenir la descompensación aguda de la insuficiencia cardíaca es el *enalapril*, un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ECA).

Los demás inhibidores de la ECA, como el *captopril*, no ofrecen ventajas sobre el *enalapril*. El *valsartán*, un bloqueante de los receptores de angiotensina II, es una alternativa para los pacientes en quienes los efectos adversos de los inhibidores de la ECA son muy problemáticos. En un ensayo clínico, reemplazar un inhibidor de la ECA con la combinación de *sacubitrilo* (un

inhibidor de la neprilisina) + *valsartán* redujo levemente la mortalidad a mediano plazo y disminuyó la incidencia de las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca en algunos adultos con una fracción de eyección ventricular izquierda muy reducida [3,4].

En septiembre de 2024, los medicamentos autorizados en Francia para los niños con insuficiencia cardíaca eran los comprimidos de *enalapril* para los niños que pesaran 20 kg o más y el *captopril* en solución oral desde el nacimiento en adelante. El *valsartán* en solución oral está autorizado a partir del primer año de edad, solo para tratar la hipertensión [1,2,5].

Ahora, en la Unión Europea también se ha autorizado la combinación de *sacubitrilo* + *valsartán* para tratar a niños de un año o más con insuficiencia cardíaca sintomática crónica y disfunción ventricular izquierda. Además de los comprimidos que se usaban para los adultos, también se autorizó el granulado de las cápsulas para abrir en dos dosis nuevas para niños que pesen menos de 40 kg [4,6].

Este permiso se basa principalmente en un ensayo clínico aleatorizado doble ciego versus *enalapril* en 375 niños de entre 1 mes y 17 años (mediana de edad de 8 años; nueve lactantes menores de 1 año) [2,7]. La media de su fracción de eyección ventricular izquierda era del 32%. En la mayoría de los pacientes, la insuficiencia cardíaca era sintomática. Tras 52 semanas, no se demostró ninguna diferencia estadísticamente significativa entre los grupos para un conjunto de eventos clínicos relacionados con la insuficiencia cardíaca, como la mortalidad, el empeoramiento de la insuficiencia cardíaca o los síntomas que padecieron los pacientes [2,7].

El perfil de efectos adversos conocido de la combinación de *sacubitrilo* + *valsartán* consiste principalmente en: hipotensión; mareos; trastornos gastrointestinales; hipopotasemia, hiperpotasemia e hiponatremia; insuficiencia renal; trastornos cutáneos, fotosensibilidad; y angioedema [4]. También se han reportado alucinaciones, trastornos del sueño y paranoia [8].

En el ensayo clínico en niños, no se demostraron efectos adversos que hayan sido desconocidos [6,7]. Se desconocen los

efectos del *sacubitrilo* y el *valsartán* sobre el crecimiento y el desarrollo. En ratas jóvenes, se reportaron trastornos del crecimiento óseo con el *sacubitrilo* [7].

Con la nueva presentación, las cápsulas (que están marcadas con un número que no se corresponde con la dosis) se deben abrir, y se debe mezclar su contenido con una o dos cucharaditas de un alimento blando, que se debe consumir. Es importante asegurarse de que se comprendan bien estas instrucciones inusuales para usar las cápsulas, sobre todo para que no las traguen enteras por error [6]. Se ha demostrado la bioequivalencia entre el granulado (sin la cápsula) y los comprimidos [7].

Revisión de la literatura hasta el 6 de septiembre de 2024

En respuesta a nuestra solicitud de información, Novartis Pharma nos proveyó principalmente enlaces para acceder a documentos administrativos en línea.

Referencias:

1. Prescrire Rédaction “Captopril solution buvable (Noyada°). Premier inhibiteur de l'enzyme de conversion buvable avec AMM” *Rev Prescrire* 2018; **38** (418): 567-568.
2. HAS - Commission de la Transparence “Avis-Entresto” 6 December 2023: 22 pages.
3. Prescrire Rédaction “Insuffisance cardiaque chronique” *Premiers Choix Prescrire*, updated October 2021.
4. Prescrire Editorial Staff “Sacubitril + valsartan in chronic heart failure. Favourable results in highly selected patients” *Prescrire Int* 2017; **26** (179): 33-37.
5. ANSM “RCP-Renitec solution buvable” 2 July 2024 + “RCP-Tareg solution buvable” 20 April 2023.
6. EMA “SmPC-Entresto” 4 December 2023.
7. EMA - CHMP “Public assessment report for Entresto. EMA/H/C/004062/X/0044/G” 30 March 2023: 132 pages.
8. EMA - CHMP “Scientific conclusions and grounds for the variation to the terms of the marketing authorisation(s) for sacubitril/valsartan. EMEA/H/C/ PSUSA/00010438/202007” 25 March 2021: 2 pages.

Tralokinumab (Adtralza) para el eccema atópico a partir de los 12 años

(*Tralokinumab (ADTRALZA®) in atopic eczema from 12 years of age*)

Prescrire International 2025; **34** (268): 69

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2025; **28** (2)

Tags: *tralokinumab* para el eccema atópico, tratamiento para la dermatitis atópica de moderada a grave en adolescentes de 12 años en adelante, anticuerpo monoclonal dirigido contra la interleucina 13

Nada nuevo

En un ensayo clínico controlado con placebo, se aclararon las lesiones en menos de un 20% de los adolescentes cuyo eccema atópico siguió siendo problemático a pesar de recibir tratamientos tópicos. A falta de una comparación directa con otro inmunosupresor, no se ha demostrado que este tratamiento represente un avance terapéutico.

ADTRALZA - *tralokinumab* solución para inyección subcutánea

- **150 mg** de *tralokinumab* por jeringa precargada
- **300 mg** de *tralokinumab* por pluma precargada

Leo Pharma

■ **Inmunosupresor; anticuerpo monoclonal dirigido contra la interleucina 13**

■ **Nueva indicación:** “*dermatitis atópica de moderada a grave en pacientes adolescentes de 12 años o mayores que son candidatos para recibir tratamiento sistémico*”. [procedimiento centralizado UE]

■ **Dosis:** dosis inicial de 600 mg, seguida de 300 mg cada dos semanas. Si la aclaración de las lesiones es casi completa o completa después de 16 semanas de tratamiento, se puede considerar la administración cada 4 semanas.

Para los casos raros de adolescentes con eccema atópico muy problemático (también conocido como dermatitis atópica) a pesar de aplicar un emoliente sobre la piel y un corticoesteroide tópico durante los brotes, un inmunosupresor por vía oral, como la *ciclosporina*, es una opción. Este medicamento se ha evaluado poco para este problema, y puede provocar efectos adversos graves, en particular insuficiencia renal, hipertensión y trastornos neurológicos. Si la *ciclosporina* es ineficaz o sus efectos

adversos son excesivos, una opción (con un historial más corto de uso) es el *dupilumab* por vía subcutánea, un anticuerpo inmunosupresor que inhibe la acción de la interleucina 4 y la interleucina 13. En un ensayo clínico controlado con placebo en 251 adolescentes, se reportó el aclaramiento completo o casi completo de las lesiones tras 16 semanas de tratamiento en el 24% de los pacientes en el grupo *dupilumab*, versus el 2% con el placebo [1-3].

El *tralokinumab*, un anticuerpo monoclonal que inhibe la acción de la interleucina 13, se administra mediante inyecciones subcutáneas. En la Unión Europea, está autorizado para tratar a adultos con eccema atópico problemático a pesar de recibir un tratamiento tópico, un problema para el cual no se ha demostrado que represente un avance terapéutico. Recientemente, también se autorizó para su uso en adolescentes a partir de los 12 años con el mismo problema [4,5].

La evaluación clínica del *tralokinumab* en adolescentes no incluye un ensayo clínico versus *dupilumab* (debido a que se desarrollaron al mismo tiempo) ni versus otro inmunosupresor. Su evaluación se basa en un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en 289 adolescentes, de los cuales 97 recibieron la dosis autorizada del medicamento. Todos habían recibido un tratamiento con un corticoesteroide tópico previamente, y aproximadamente un 21% ya había recibido un tratamiento sistémico (*ciclosporina* en la mayoría de los casos). Tras 16 semanas de tratamiento, se observó el aclaramiento completo o casi completo de las lesiones, sin el uso de otro tratamiento (tópico o sistémico), en el 17,5% de los adolescentes en el grupo *tralokinumab* que recibió la dosis autorizada, versus el 4,3% en el grupo placebo (diferencia estadísticamente significativa). Una comparación indirecta, que aportó evidencia de baja calidad, sugiere que el *tralokinumab* tiene un nivel de eficacia similar al que se observó con el *dupilumab* [2,3].

El perfil de efectos adversos conocido del *tralokinumab* en adultos es similar al del *dupilumab*. Consiste principalmente en: efectos inmunosupresores, que aumentan la incidencia de infecciones y posiblemente de cáncer a largo plazo; trastornos oculares, incluyendo conjuntivitis y queratitis; reacciones en el lugar de la inyección; reacciones de hipersensibilidad; cefalea; y artralgia. Los efectos adversos reportados en el ensayo clínico en adolescentes fueron similares a los reportados en adultos [2-4,6].

Las jeringas precargadas con 150 mg de *tralokinumab* no son apropiadas para las dosis autorizadas: se necesitan de dos a cuatro inyecciones por dosis dependiendo de la fase del tratamiento. Ahora se ha autorizado una nueva dosis de 300 mg en forma de pluma precargada sin botón. La inyección empieza automáticamente cuando se presiona la pluma contra la piel. Para algunos pacientes, este dispositivo puede ser más fácil de manipular que la jeringa precargada [5]. Es beneficioso garantizar que los pacientes entiendan cómo orientar la pluma para prevenir que se inyecten accidentalmente en un dedo.

Vacuna VRSPreF (Abrysvo) para prevenir las infecciones por VRS a partir de los 60 años

(*RSVPreF vaccine (ABRYSVO®) in the prevention of RSV infections from 60 years of age*)

Prescrire International 2025; 34 (266): 8-9

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2025; 28 (2)

Tags: seguridad y efectividad de la vacuna VRSPreF, Abrysvo para prevenir las infecciones por VRS, vacuna VRSPreF para prevenir las infecciones por VRS en personas de 60 años o mayores

Nada nuevo

En un ensayo clínico aleatorizado y controlado con placebo en aproximadamente 34.000 personas, no se demostró que la vacuna VRSPreF sea eficaz para prevenir la infección por virus respiratorio sincitial (VRS) grave, sobre todo en quienes tienen mayor riesgo. A mediados de 2024, en vista de sus posibles efectos adversos graves, esta vacuna no representaba un avance terapéutico.

ABRYSVO - vacuna VRSPreF polvo y solvente para solución para inyección intramuscular

• **60 microgramos** de antígeno *F* del subgrupo *A* del VRS + **60 microgramos** de antígeno *F* del subgrupo *B* del VRS. Una vez reconstituida, el vial contiene una dosis de 0,5 ml que se extrae con la jeringa.

Pfizer

■ **Vacuna contra el VRS sin adyuvante**

■ **Nueva indicación:** “*inmunización activa para personas de 60 años o mayores, para prevenir la enfermedad del tracto respiratorio inferior provocada por el virus respiratorio sincitial*”. [procedimiento centralizado UE]

■ **Dosis:** “*una dosis única de 0,5 ml*”.

En adultos de 60 años o mayores, las infecciones por VRS se presentan principalmente como infecciones respiratorias agudas sin señales clínicas específicas. En algunos casos, estas infecciones progresan a síndrome de dificultad respiratoria e incluso pueden ser mortales. Los factores de riesgo para padecer la infección por VRS grave son las siguientes: edad avanzada; exposición al tabaquismo; enfermedades preexistentes, como

Revisión de la literatura hasta el 2 de septiembre de 2024

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

Referencias:

1. Prescrire Rédaction “Dupilumab (Dupixent®) et eczéma atopique à partir de l’âge de 12 ans” *Rev Prescrire* 2020; **40** (442): 574-575.
2. HAS - Commission de la Transparence “Avis-Adtralza” 30 August 2023: 25 pages.
3. EMA - CHMP “Public assessment report for Adtralza. EMEA/H/C/005255/II/0002” 15 September 2022: 153 pages.
4. Prescrire Editorial Staff “Tralokinumab (Adtralza®) in atopic dermatitis in adults” *Prescrire Int* 2022; **31** (239): 183-184.
5. European Commission “SmPC-Adtralza” 1 September 2023.
6. Prescrire Rédaction “Dupilumab et tralokinumab” *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2024.

La prevención de la infección por VRS se basa principalmente en medidas generales diseñadas para reducir la propagación de los virus que causan infecciones respiratorias, en particular el lavado frecuente de manos y, en algunos casos, el uso de barbijos. Para los adultos de 60 años o mayores, la vacuna VRSPreF3/AS01E (una vacuna contra el VRS adyuvada) disminuyó el riesgo padecer infecciones del tracto respiratorio inferior asociadas al VRS en un 83% (0,05% de casos reportados en el grupo de la vacuna versus 0,3% en el grupo placebo). No se ha demostrado que esta vacuna represente un avance terapéutico debido a la incertidumbre sobre su eficacia para prevenir las infecciones graves, sobre todo en quienes tienen más riesgo, y porque posiblemente aumenta la incidencia de trastornos inmunitarios y de fibrilación auricular.

En la Unión Europea, la vacuna VRSPreF ya estaba autorizada para el uso durante el embarazo, para prevenir la infección por VRS en los lactantes después del nacimiento. También se la ha autorizado para adultos de 60 años o mayores [1,2].

Para este problema, la evaluación clínica de la vacuna VRSPreF se basa principalmente en un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. Este ensayo clínico se ejecutó en siete países, tanto en el hemisferio norte como en el sur. Incluyó a 34.284 adultos de 60 años o mayores, que recibieron una única inyección intramuscular, ya sea de la vacuna VRSPreF o de un placebo. Se excluyó a los pacientes inmunodeprimidos del ensayo clínico [2,3].

Al inicio, la mitad de los participantes tenían 67 años o más, y aproximadamente un 6% tenía 80 años o más. Alrededor de un

15% de los participantes padecía una enfermedad cardíaca o respiratoria crónica [2,3].

Un ensayo clínico en 34.000 personas, pero se reportaron muy pocas infecciones por VRS. Se dio seguimiento a la mitad de los participantes durante al menos siete meses. La eficacia preventiva de la vacuna se evaluó basándose en el número de personas con una infección del tracto respiratorio inferior asociada al VRS, definida como la presencia de al menos dos señales o síntomas de enfermedad del tracto respiratorio inferior (como tos, disnea, respiración sibilante o aumento de la frecuencia respiratoria), junto con confirmación por laboratorio de la infección mediante una prueba RT-PCR (reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa). A partir del día 15 después de la inyección, 11 personas (0,07%) padecieron una infección de este tipo en el grupo de la vacuna versus 33 (0,2%) en el grupo placebo, lo que representa una reducción estadísticamente significativa del riesgo relativo de infección del tracto respiratorio inferior asociada al VRS de aproximadamente un 67%. El intervalo de confianza de este resultado, definido en el protocolo como el 96,66%, era muy amplio (29% a 86%), lo que refleja un alto grado de incertidumbre sobre su nivel de eficacia. De acuerdo con un comunicado de prensa de la farmacéutica, durante la segunda temporada del VRS consecutiva, la eficacia de la vacuna se comparaba a la que tuvo durante la primera temporada, sin una dosis de refuerzo [2-4].

En adultos de 80 años o mayores, la reducción del riesgo de infecciones del tracto respiratorio inferior asociadas al VRS no fue estadísticamente significativa en el grupo de la vacuna, posiblemente debido al escaso poder estadístico por el pequeño número de participantes de este grupo etario en el ensayo clínico [2,3].

Se reportaron dos casos de infección grave (definida como la que ocasionó hospitalización, administración de oxígeno o ventilación mecánica), ambos en el grupo placebo, lo que no basta para demostrar que la vacuna sea eficaz para prevenir las infecciones graves [2,3].

La mortalidad fue del 0,3% en ambos grupos. La documentación de las agencias reguladoras de Europa y de Estados Unidos (la EMA y la FDA) no especifica si alguna de esas muertes se relacionó con la infección por VRS [2,3].

Efectos adversos que comparte con todas las vacunas, incluyendo síndrome de Guillain-Barré y un posible aumento

Vacuna VRSPreF3/AS01_E (Arexvy) para la prevención de las infecciones por VRS a partir de los 60 años (*RSVPref3/AS01_E vaccine (AREXVY®) in the prevention of RSV infections from 60 years of age*)

Prescrire International 2025; 34 (266): 5-8

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2025; 28 (2)

Tags: seguridad y efectividad de la vacuna VRSPreF3/ AS01_E, Arexvy para prevenir las infecciones por VRS, vacuna VRSPreF3/ AS01_E para prevenir las infecciones por VRS a partir de los 60 años

Nada nuevo

Evidencia escasa sobre la eficacia para prevenir las infecciones graves, sobre todo en quienes tienen mayor riesgo.

de la incidencia de fibrilación auricular. Los efectos adversos conocidos de la vacuna VRSPreF consisten principalmente de reacciones en el lugar de la inyección y reacciones sistémicas. En el ensayo clínico en adultos de 60 años o mayores, se reportaron tres eventos adversos graves que los investigadores consideraron que se relacionaron con la vacuna: dos casos de síndrome de Guillain-Barré o un síndrome relacionado, y una reacción de hipersensibilidad. Se reportó un caso de polineuropatía sensitivomotora después de la fecha límite para la inclusión de datos: de acuerdo con la FDA, no se puede descartar una asociación causal con la administración de esta vacuna [1-3].

Se reportaron arritmias con más frecuencia en el grupo de la vacuna: 21 casos (0,1%) versus 8 casos (aproximadamente un 0,05%) en el grupo placebo. La mayoría de los casos fueron de fibrilación auricular: 10 casos (4 graves) en el grupo de la vacuna versus 4 casos (3 graves) en el grupo placebo. No se ha descartado una asociación causal con la vacunación, sobre todo porque en un ensayo clínico de la vacuna VRSPreF3/AS01_E la fibrilación auricular también pareció ser más frecuente en el grupo de la vacuna que en el grupo placebo [3].

En un ensayo clínico aleatorizado en adultos de 65 años o mayores, la vacuna VRSPreF se administró junto con una vacuna contra la gripe estacional o por separado. En este ensayo clínico, las respuestas inmunes al VRS y al virus de la gripe fueron más débiles cuando se administraron ambas vacunas al mismo tiempo. Se desconocen las consecuencias clínicas de estas respuestas inmunes más débiles. A pesar de que el resumen europeo de las características del producto (RCP) transmite seguridad, es recomendable evitar la administración simultánea de estas dos vacunas [2].

Revisión de la literatura hasta el 24 de junio de 2024. En respuesta a nuestra solicitud de información, Pfizer nos envió documentos publicados.

1. Prescrire Editorial Staff “RSVpreF vaccine (Abrysvo®) during pregnancy to prevent RSV infection in the woman’s child after birth. Fewer severe infections and hospitalisations, but more preterm births and many unknowns” *Prescrire Int* 2024; **33** (258): 89-92.
2. EMA - CHMP “Public assessment report for Abrysvo. EMEA/H/C/006027/0000” 20 July 2023: 151 pages.
3. US FDA - CDER “Application number STN125769/0. Clinical review memorandum” 31 May 2023: 69 pages.
4. Pfizer “Pfizer announces positive top-line data for full season two efficacy of ABRYSVO for RSV in older adults” 29 February 2024: 6 pages.

En un ensayo clínico aleatorizado en 24.966 adultos de 60 años o mayores, las infecciones del tracto respiratorio inferior asociadas al virus respiratorio sincitial (VRS) se reportaron en el 0,05% de los participantes en el grupo de la vacuna VRSPreF3/AS01_E, versus el 0,3% en el grupo placebo (una eficacia estimada de la vacuna del 83%). Este ensayo clínico no se diseñó para demostrar la eficacia en adultos de 80 años o mayores ni para prevenir las infecciones graves, definidas como las que

ocasionan hospitalización, administración de oxígeno o ventilación mecánica. Los principales efectos adversos de la vacuna fueron reacciones locales y sistémicas. Durante los ensayos clínicos, se reportaron dos casos de parálisis de Bell y un caso de síndrome de Guillain-Barré. La fibrilación auricular pareció ser más frecuente en el grupo de la vacuna. A mediados de 2024, a falta de una eficacia demostrada para prevenir las infecciones graves por el VRS, no existe justificación para exponer a todos los adultos de 60 años o mayores a los posibles efectos adversos graves de la *vacuna VRSPreF3/AS01E*. Y la evidencia de que esta vacuna representa un avance terapéutico para quienes tienen mayor riesgo no resulta convincente, debido a la incertidumbre sobre su eficacia para prevenir las infecciones graves y al posible aumento de la incidencia de trastornos inmunitarios y de fibrilación auricular.

AREXVY - *vacuna VRSPreF3/AS01E* polvo y suspensión para suspensión para inyección intramuscular

• **120 microgramos de antígeno VRS F + 50 microgramos de adyuvante AS01E** (que contiene QS-21 y MPL). Una vez reconstituido, el vial contiene una dosis de 0,5 ml.

GlaxoSmithKline Biologicals

■ Vacuna adyuvada contra el VRS

■ **Indicación:** “*inmunización activa para prevenir la enfermedad del tracto respiratorio inferior (ETRI) causada por el virus respiratorio sincitial en adultos de 60 años y mayores*”.

[procedimiento centralizado UE]

■ **Dosis:** una única dosis de 0,5 ml.

■ **Condiciones de conservación:** entre 2°C y 8°C, protegida de la luz. Una vez reconstituida, la vacuna se debe administrar inmediatamente o hasta cuatro horas después si se la conserva entre 2°C y 25°C.

Comparar antes de decidir

Las infecciones por el VRS no solo provocan bronquiolitis en lactantes, sino que pueden ocurrir a cualquier edad, sobre todo porque la inmunidad adquirida tras la infección es transitoria [1].

En Francia, en la atención primaria durante la temporada del VRS de 2021-2022, los principales virus implicados en las infecciones respiratorias agudas en todas las franjas etarias fueron los virus de influenza (29% de los casos), SARS-CoV-2 (14%) y VRS (4%). La incidencia de las infecciones respiratorias agudas durante esa temporada de VRS se estimó en 377 por cada 10.000 adultos de 65 años o mayores. Estos datos son muy aproximados, porque las infecciones no siempre se confirman con pruebas de laboratorio. De acuerdo con un estudio retrospectivo de adultos hospitalizados con un diagnóstico de infección por VRS entre 2012 y 2021, aproximadamente un 8% tenía entre 50 y 59 años, y el 83% tenía 60 años o más. De acuerdo con este estudio y otro estudio retrospectivo ejecutado entre 2015 y 2019 con pacientes de 63 años o más hospitalizados por una enfermedad relacionada con el VRS, la mortalidad asociada al VRS se estimó en aproximadamente un 7% [2,3].

De acuerdo con una revisión sistemática de 24 ensayos clínicos ejecutados en adultos de 60 años o mayores que vivían en países industrializados, la incidencia de la infección por VRS durante la temporada del VRS se estimó en 110 por cada 10.000, y la incidencia de hospitalizaciones asociadas al VRS, en 13 por cada 10.000 [1].

En adultos: infecciones respiratorias agudas, sin señales específicas. Las infecciones por VRS son casi siempre sintomáticas. En adultos, se presentan como infecciones respiratorias agudas, que incluyen los siguientes: síntomas sistémicos (fiebre, astenia y anorexia); señales de enfermedad del tracto respiratorio superior (congestión nasal, rinorrea y dolor de garganta); y, en ocasiones, señales de enfermedad del tracto respiratorio inferior, que es frecuente en adultos mayores (tos, expectoración, respiración sibilante y disnea). Estas infecciones respiratorias pueden provocar la descompensación de enfermedades preexistentes o el síndrome de dificultad respiratoria, que requiere asistencia respiratoria. En algunos casos, pueden ser mortales [2-5].

Los factores de riesgo para padecer la infección por VRS grave son los siguientes: exposición al tabaquismo; una enfermedad preexistente, como insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) o asma; e inmunosupresión, provocada en particular por los tratamientos inmunosupresores por el cáncer o por haber recibido un trasplante de órganos [3-5].

Prevención de las infecciones por VRS: se centra en medidas generales diseñadas para reducir la propagación de los virus.

La prevención de las infecciones por VRS se basa principalmente en medidas generales diseñadas para reducir la propagación de los virus que causan infecciones respiratorias, en particular el lavado frecuente de manos y posiblemente usar barbijo si no se puede evitar el contacto con personas que están o que pudieran estar infectadas. Estas medidas son beneficiosas durante los períodos de alta circulación viral, sobre todo para quienes tienen un riesgo mayor de infección grave por VRS [4].

¿Qué hay de nuevo?

En la Unión Europea, la *vacuna VRSPreF3/AS01E* es la primera vacuna autorizada para administrar a adultos de 60 años o mayores, para prevenir las infecciones del tracto respiratorio inferior asociadas al VRS. Contiene la proteína F del VRS, que se compone de tres subunidades (por eso, su nombre incluye el “F3”), estabilizada en la conformación de prefusión del virus con las células huésped (por eso es “PreF”, que significa “prefusión”).

Otra vacuna contra el VRS, la *vacuna VRSPreF*, también contiene la proteína F como antígeno, en su forma “prefusión”. Originalmente, estaba autorizada para el uso durante el embarazo, para prevenir la infección por VRS en el lactante después del nacimiento, y desde entonces se la ha autorizado para el uso en adultos de 60 años o mayores [1,3,6].

La *vacuna VRSPreF3/AS01E* contiene dos adyuvantes: MPL y QS-21, una combinación conocida como AS01E. El MPL se usa en otras vacunas, en particular en la vacuna Cervarix contra el virus del papiloma humano, y el AS01E se usa en la vacuna antipalúdica Mosquirix [1,7].

En adultos de 60 años o mayores, ¿previene la *vacuna VRSPreF3/AS01E* las infecciones respiratorias? ¿Reduce las hospitalizaciones y la mortalidad? ¿Y cuáles son sus efectos adversos?

Un ensayo clínico controlado con placebo en aproximadamente 25.000 personas. La evaluación clínica de la vacuna VRSPreF3/AS01_E se basa principalmente en un ensayo clínico aleatorizado, con enmascaramiento único (ciego para el observador) y controlado con placebo [1,5,8].

Este ensayo clínico se ejecutó en 17 países, tanto del hemisferio norte como del sur. Se inscribió a 24.966 personas desde mayo de 2021 en adelante, con un seguimiento que abarcó dos o tres temporadas del VRS dependiendo del hemisferio.

Se excluyó de este ensayo clínico a las personas inmunodeprimidas [1,5].

Al inicio, tres cuartos de los participantes tenían 65 años o más (mediana de edad de 69 años), y el 8% tenía 80 años o más. El 1% de los participantes vivía en centros de cuidados a largo plazo, y aproximadamente un 20% tenía una enfermedad cardiorrespiratoria (como EPOC, asma o insuficiencia cardíaca crónica) [1,5,8].

Una reducción del número de infecciones del tracto respiratorio inferior asociadas al VRS: se reportaron en el 0,05% de los vacunados versus el 0,3% en el grupo placebo. Se dio seguimiento a la mitad de los participantes durante al menos siete meses, a partir del día 15 tras la primera inyección. La eficacia preventiva de esta vacuna se evaluó basándose en el número de personas que padecieron una infección del tracto respiratorio inferior asociada al VRS. Las infecciones se definieron basándose en los síntomas que refirieron los pacientes (como tos o disnea) y en las señales observadas por un profesional de la salud (como respiración sibilante, crepitaciones en la auscultación pulmonar, aumento de la frecuencia respiratoria y baja saturación de oxígeno). Por tanto, una infección del tracto respiratorio inferior asociada al VRS se definió como la presencia de al menos tres síntomas, o al menos dos señales, o una señal y un síntoma, durante un período de 24 horas o más, junto con la confirmación por laboratorio de la infección mediante una prueba de RT-PCR (reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa). A partir del día 15 desde la inyección, 7 personas (0,05%) padecieron una infección de este tipo en el grupo de la vacuna versus 40 (0,3%) en el grupo placebo, lo que representa una reducción estadísticamente significativa del riesgo de infección del tracto respiratorio inferior asociada al VRS de aproximadamente un 83% [1,5,9,10].

El número de participantes de 80 años o más en el ensayo clínico fue demasiado pequeño para demostrar la eficacia de la vacuna en esta franja etaria [1,5].

No hay evidencia del beneficio de una dosis de refuerzo un año después de la dosis inicial. Aproximadamente un 80% de los participantes permaneció en el ensayo clínico durante una segunda temporada consecutiva del VRS. Antes de la segunda temporada, aproximadamente la mitad en el grupo de la vacuna recibió una dosis de refuerzo. Los demás participantes en este grupo y los del grupo placebo recibieron una inyección de placebo. Se dio seguimiento a la mitad de los participantes durante al menos 18 meses, desde el día 15 después de la primera inyección.

Durante la segunda temporada del VRS, en el grupo que había recibido una sola dosis de la vacuna (sin un refuerzo), 30 personas (0,2%) padecieron una infección del tracto respiratorio inferior asociada al VRS, versus 139 (1,1%) en el grupo placebo. Esta reducción del riesgo relativo de infección de aproximadamente un 67% fue estadísticamente significativa [10,11]. La eficacia preventiva de la vacuna VRSPreF3/AS01_E pareció ser similar en los participantes que habían recibido una sola dosis durante la temporada del VRS previa y en quienes habían recibido una dosis de refuerzo [10].

Eficacia incierta contra las raras infecciones graves que requieren hospitalización, administración de oxígeno o ventilación mecánica. El ensayo clínico no se diseñó para evaluar la eficacia de la vacuna para prevenir las infecciones por VRS graves, definidas como las que requieren hospitalización, administración de oxígeno o ventilación mecánica [1,5,11]. De acuerdo con el protocolo del ensayo clínico, las infecciones se consideraron “graves” si presentaban al menos dos señales clínicas de infección del tracto respiratorio inferior, y también se tomó en cuenta la opinión de los investigadores. Pero, de acuerdo con el análisis de la EMA, la presencia de dos señales de infección del tracto respiratorio inferior no basta para considerar que una infección es grave. Por lo tanto, para la EMA, algunos de los casos que los investigadores consideraron graves en realidad no lo fueron [1,5].

Durante la primera temporada del VRS, 1 persona padeció una infección “grave” por VRS (como se definió en el protocolo del ensayo clínico) en el grupo de la vacuna versus 17 en el grupo placebo, lo que representa una reducción estadísticamente significativa del riesgo de dichas infecciones de aproximadamente un 94%; 2 personas necesitaron administración de oxígeno o asistencia respiratoria, y 1 persona en el grupo placebo fue hospitalizada por un trastorno relacionado con el VRS, versus ninguna en el grupo de la vacuna [1,5].

Durante el transcurso de las dos temporadas del VRS, 14 participantes padecieron una infección “grave” por VRS (como se definió en el protocolo del ensayo clínico) en el grupo de la vacuna (7 personas que habían recibido una dosis y 7 que habían recibido dos dosis), versus 48 en el grupo placebo, lo que representa una reducción estadísticamente significativa del riesgo relativo de tales infecciones de aproximadamente un 79%. 1 persona requirió administración de oxígeno o ventilación asistida, y 1 persona fue hospitalizada en el grupo de la vacuna, versus 5 y 5 respectivamente en el grupo placebo [1,5]. Los documentos que identificamos no especifican si los participantes que requirieron administración de oxígeno eran los mismos que fueron hospitalizados. No se reportaron muertes relacionadas con el VRS [10,11].

Reacciones locales y sistémicas frecuentes, y posiblemente un aumento de la incidencia de trastornos inmunitarios y de fibrilación auricular. Los efectos adversos previsibles de la vacuna VRSPreF3/AS01_E son los mismos de la vacuna VRSPreF, es decir, los que comparten con todas las vacunas (reacciones locales en el lugar de la inyección y reacciones sistémicas). También es posible que ocurran trastornos autoinmunes, como síndrome de Guillain-Barré, del que se han observado pocos casos con algunas vacunas [6].

En el ensayo clínico en 24.966 participantes, se evaluaron reacciones a la vacuna, a corto plazo, durante los cuatro días posteriores a la primera inyección en 1757 participantes. Se reportaron reacciones en el lugar de la inyección, sobre todo dolor, en el 62% de los vacunados, versus el 10% en el grupo placebo. Se reportaron reacciones sistémicas en el 49% de los vacunados versus el 23% en el grupo placebo, en particular fatiga (34% versus 16%), mialgia (29% versus 8%) y cefalea (27% versus 13%). Se reportaron reacciones locales y sistémicas graves en el 5,6% de los vacunados versus el 0,9% en el grupo placebo [1,5].

Entre todos los participantes en el ensayo clínico, en los 30 días posteriores a la primera vacunación, se reportaron 10 casos de fibrilación auricular (7 graves) en el grupo de la vacuna versus 4 (1 grave) en el grupo placebo. No se puede descartar una asociación causal con la vacunación [1,5].

En un análisis combinado de los tres ensayos clínicos en aproximadamente 24.000 participantes a quienes se dio seguimiento durante seis meses después de la vacunación, se reportó un trastorno inmunitario en 53 vacunados (0,4%) versus 34 (0,3%) en los grupos placebo. En los grupos de la vacuna, se reportó un caso de síndrome de Guillain-Barré y dos casos de parálisis de Bell. La FDA consideró que era posible que existiera una asociación causal entre estos casos y la vacuna VRSPref3/AS01_E [5,11].

Administración simultánea con una vacuna contra la gripe estacional: menor respuesta inmune con consecuencias clínicas inciertas. En un estudio de inmunogenicidad en 885 adultos de 60 años o mayores, la vacuna VRSPref3/AS01_E y una vacuna contra la gripe estacional se administraron simultáneamente o con un mes de diferencia. En este ensayo clínico, la respuesta inmune al VRS o al virus de la gripe estacional fue menor cuando ambas vacunas se administraron al mismo tiempo. Se desconocen las consecuencias clínicas de esta respuesta inmune menor [1,5]. A pesar de que el resumen europeo de las características del producto (RCP) transmite seguridad, es recomendable evitar la administración simultánea de estas dos vacunas.

Evaluaciones en otros lugares

Los datos de las evaluaciones clínicas de la vacuna VRSPref3/AS01_E también fueron examinados por la Autoridad de Salud Francesa (HAS) y por otros equipos que trabajan con independencia de la industria farmacéutica. Debajo reproducimos algunas de sus conclusiones.

HAS (Francia). En su opinión del 27 de junio de 2024, “la HAS recomienda la vacunación estacional contra el VRS en personas de 75 años o mayores para reducir el número de infecciones del tracto respiratorio inferior asociadas al VRS. La HAS considera que la vacuna Arexvy y la vacuna Abrysvo se pueden usar en el contexto de esta recomendación. Además, la HAS recomienda la vacunación en personas de 65 años o mayores con enfermedad respiratoria crónica (en particular EPOC) o enfermedad cardiovascular (en particular insuficiencia cardíaca) en riesgo de descompensación por la infección por VRS” [12].

Arznei-Telegramm (Alemania). “La incidencia de las infecciones del tracto respiratorio inferior asociadas al VRS es

de solo el 0,09% al 0,3%. No se ha demostrado la eficacia de la vacunación contra las complicaciones graves de estas infecciones, que requieren hospitalización, oxígeno y/o ventilación mecánica, observadas esporádicamente en los ensayos clínicos. La fibrilación auricular [y] el síndrome de Guillain-Barré son efectos adversos que se deben analizar con mayor profundidad” [13].

Der Arzneimittelbrief (Alemania). “No parece existir justificación para vacunar a todos los adultos de 60 años o mayores contra el VRS. Se deberían ejecutar otros ensayos clínicos en los grupos de personas afectadas” [14].

The Medical Letter (Estados Unidos). “Una única dosis de cualquiera de estas dos vacunas parece ser eficaz para prevenir la enfermedad del tracto respiratorio inferior asociada al VRS durante una, y posiblemente dos, temporadas del VRS en adultos $\geq$ 60 años. Se han reportado fibrilación auricular y eventos neurológicos inflamatorios, como síndrome de Guillain-Barré, tras la vacunación. Hasta disponer de más datos sobre la seguridad, el Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización del CDC (ACIP [por sus siglas en inglés]) recomienda dirigir la vacunación a adultos mayores con un riesgo más alto de padecer la enfermedad grave por VRS [adultos de 75 años o mayores, o de 60 a 74 años con una enfermedad crónica, en particular que afecte a los pulmones o al corazón, o que viva en una residencia de ancianos]” [15,16].

En la práctica

Para adultos de 60 años o mayores, las infecciones respiratorias por el VRS pueden, en casos raros, causar síndrome de dificultad respiratoria agudo que requiera ventilación asistida y, en casos más raros, puede ser mortal. En un ensayo clínico controlado con placebo que evaluó a la vacuna VRSPref3/AS01_E en aproximadamente 25.000 personas, se reportó una disminución del riesgo de infección por VRS. Pero este ensayo clínico no se diseñó para demostrar si la vacuna provee algún beneficio a los adultos de 80 años o más ni si previene las infecciones graves, es decir, las que provocan hospitalización, administración de oxígeno o ventilación asistida. No se reportaron muertes asociadas al VRS durante el ensayo clínico, incluyendo al grupo placebo. Los efectos adversos de la vacuna VRSPref3/AS01_E son los que comparte con todas las vacunas, pero la fibrilación auricular y los trastornos inmunitarios, sobre todo la parálisis de Bell y el síndrome de Guillain-Barré, fueron más frecuentes entre los vacunados en los ensayos clínicos.

En resumen, a mediados de 2024, no se había demostrado que la vacuna VRSPref3/AS01_E representara un avance terapéutico para prevenir las infecciones por VRS graves, sobre todo en adultos mayores con un riesgo más alto. Las medidas generales diseñadas para reducir la propagación de los virus que causan infecciones respiratorias siguen siendo las estrategias de primera línea durante el período de mayor circulación viral, sobre todo para las personas que tienen un riesgo más alto de padecer la infección grave por el VRS.

Revisión de la literatura hasta el 24 de junio de 2024

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

1. EMA - CHMP "Public assessment report for Arexvy. EMEA/H/C006054/0000" 26 April 2023: 103 pages.
2. Loubet P et al. "Respiratory syncytial virus-related hospital stays in adults in France from 2012 to 2021: A national hospital database study" *J Clin Virol* 2024; **171**: 8 pages.
3. HAS "Stratégie vaccinale de prévention des infections par le VRS chez l'adulte âgé de 60 ans et plus" 21 December 2023: 16 pages.
4. Piedimonte G and Anderson M "Respiratory syncytial virus infection" *BMJ Best Practice* 4 October 2023: 65 pages.
5. US FDA - CDER "Application number STN125775.0. BLA clinical review memorandum" 3 May 2023: 75 pages.
6. Prescrire Editorial Staff "RSVpreF vaccine (Abrysvo®) during pregnancy to prevent RSV infection in the woman's child after birth. Fewer severe infections and hospitalisations, but more preterm births and many unknowns" *Prescrire Int* 2024; **33** (258): 89-92.
7. Prescrire Editorial Staff "RTS,S/AS01E malaria vaccine. Children living in malaria-endemic regions: little efficacy, poorly documented harms" *Prescrire Int* 2017; **26** (178): 5-8.
8. Papi A et al. "Respiratory syncytial virus prefusion F protein vaccine in older adults" *N Engl J Med* 2023; **388** (7): 595-608 + protocol: 793 pages.
9. Dictionnaire médical de l'Académie de médecine "Signe". www.academie-medecine.fr accessed 12 June 2024.
10. Ison MG et al. "Efficacy and safety of Respiratory Syncytial Virus (RSV) Prefusion F protein vaccine (RSVPreF3 OA) in older adults over 2 RSV seasons" *Clin Infect Dis* 22 January 2024: 13 pages.
11. US CDC - Advisory Committee on Immunization Practices "Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE): GSK RSVPreF3 vaccine (AREXVY)" 20 July 2023: 12 pages.
12. HAS "Stratégie vaccinale de prévention des infections par le VRS chez l'adulte âgé de 60 ans et plus" 27 June 2024: 183 pages.
13. "RSV-Impfstoffe Abrysvo und Arexvy für Erwachsene ab 60 Jahre" *Arznei Telegramm* 2023; **54** (10): 73-5.
14. "Infektionen mit dem respiratorischen synzytial-Virus (RSV)-neue Entwicklungen zur Prävention" *Der Arzneimittelbrief* 2024; **58** (35): 2 pages.
15. "Two vaccines (Arexvy and Abrysvo) for prevention of RSV disease" *Med Lett Drugs Ther* 2023; **65** (1686): 153-155.
16. CDC "CDC updates RSV vaccination recommendation for adults" 26 June 2024. www.cdc.gov accessed 1 July 2024: 2 pages.

Vacuna contra el dengue (Dengvaxia) a partir de los 6 años

(Dengue vaccine (DENGvAXIA®) from 6 years of age)

Prescrire International 2025; 34 (266): 17

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2025; 28 (2)

Tags: seguridad y efectividad de la vacuna Dengvaxia, vacuna contra el dengue, Dengvaxia a partir de los 6 años

Nada nuevo

A finales de la década de 2010, se autorizó en la Unión Europea una vacuna con el virus vivo atenuado que expresaba antígenos de los cuatro serotipos del virus del dengue (Dengvaxia - Sanofi Pasteur) para personas de entre 9 y 45 años, pero solo quienes ya se hubieran contagiado de dengue. El motivo de tal restricción era que, si se administraba en casos sin un contagio previo, la vacuna aumentaba el riesgo de padecer dengue grave en caso de infección [1,2]. Sin embargo, en 2024 aún no existía una prueba suficientemente confiable para la detección rutinaria de las infecciones de dengue previas, lo que dificulta el uso a gran escala de esta vacuna en áreas endémicas, a pesar de que en ensayos clínicos comparativos en niños se demostró su eficacia para reducir la incidencia del dengue grave [1,3].

Después de la vacunación primaria (tres inyecciones con seis meses de diferencia), la eficacia clínica de esta vacuna disminuye con el tiempo [1]. En ensayos clínicos en vacunados de 9 a 50 años, una dosis de refuerzo, administrada de uno a cinco años después de la vacunación primaria, no produjo una reaparición de anticuerpos, o la reaparición fue modesta y transitoria [2].

Ahora, esta vacuna se ha autorizado para el uso a partir de los 6 años. Los datos de las evaluaciones clínicas en niños de 6 a 9 años provienen de los mismos ensayos clínicos que justificaron el primer permiso de comercialización. En estos ensayos clínicos, se formó un subgrupo de 362 niños de 6 a 8 años con antecedentes de infección por dengue confirmados por laboratorio. Este análisis de subgrupo, que aportó evidencia de baja calidad porque no estaba planeado en el protocolo, mostró una reducción de la incidencia de dengue en niños vacunados en los dos años posteriores al inicio de la vacunación. Posteriormente, este efecto pareció disminuir, como ocurre en los vacunados mayores [2]. En otro subgrupo de 121 niños de 6 a 8 años sin antecedentes de infección, la incidencia de dengue grave pareció ser mayor en el grupo de la vacuna que en el grupo placebo: fue del 6% versus el 2,6% [2]. Esta vacuna se retiró del mercado francés a finales de marzo de 2024.

Revisión de la literatura hasta el 9 de julio de 2024

1. "Dengue vaccine (Dengvaxia®). Not for large-scale use" *Prescrire Int* 2020; 29 (213): 66.
2. EMA - CHMP "Public assessment report for Dengvaxia. EMEA/H/C/004171/II/0012" 11 November 2021: 116 pages.
3. HAS "Note de cadrage. Recommendation vaccinale contre la dengue. Révision de la stratégie vaccinale - place du vaccin Qdenga" 13 September 2023: 17 pages.

Cannabis medicinal

Uso de la marihuana (cannabis): actualización de la FDA

(Marijuana [Cannabis] Use: An Update From the FDA)

Worst Pills, Best Pills, febrero de 2025.

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2025; 28 (2)

Tags: Cannabis, marihuana, tetrahidrocannabinol (THC), cannabidiol (CBD), productos de cáñamo, efectos adversos,

dependencia, regulación del cannabis, interacciones medicamentosas, marihuana medicinal, salud pública, dronabinol

En un reciente seminario virtual de la FDA, titulado “Los productos del cannabis y su posible impacto en los pacientes” (*Cannabis Products and the Potential Impact on Patients*) [1], se describió el mercado del cannabis (en adelante, marihuana; también llamada hachís o cáñamo) en EE UU, incluyendo su cultivo y regulación, así como las implicaciones clínicas del uso médico y recreativo de los productos relacionados con la marihuana.

Entre los puntos clave de la presentación de octubre de 2024 se destacó que dichos productos se utilizan ampliamente para fines que la FDA no ha aprobado, que existe incertidumbre en cuanto a la concentración de los ingredientes psicoactivos en los distintos productos y que hay muchos efectos adversos asociados al consumo de marihuana y productos relacionados. Estos efectos adversos incluyen alteraciones motoras (por ejemplo, al conducir un coche, caminar o utilizar las manos para acciones complejas) y alteraciones de la memoria, efectos a nivel cardiovascular y gastrointestinal, dependencia y psicosis. En el seminario virtual también se destacaron numerosas interacciones que alteran la potencia y la seguridad de los productos derivados de la marihuana o de los medicamentos de venta con receta.

Antecedentes del uso de la marihuana

El cannabis es una planta con flor que contiene más de 500 compuestos diferentes; entre los más conocidos se encuentran el *cannabidiol* (CBD) y el *delta-9 tetrahydrocannabinol* (Δ 9-THC). El Δ 9-THC es el principal componente psicoactivo de la marihuana y de otros preparados derivados de la planta de cannabis.

Durante décadas, la Administración de Control de Drogas (DEA o *Drug Enforcement Administration*) ha clasificado a la marihuana como una sustancia controlada de Clasificación I (*Schedule I*) —una clasificación en la que se incluyen las drogas sin uso médico aceptado y con un alto potencial de abuso— [1]. En mayo de 2024, la DEA propuso una norma que trasladaría la marihuana a la Clasificación III (*Schedule III*), una clasificación para drogas y otras sustancias con un potencial intermedio de dependencia física o psicológica [2].

Mientras tanto, muchos estados han ampliado el acceso a la marihuana y productos relacionados. En 1996, California se convirtió en el primer estado en legalizar la marihuana para uso médico [3]. Para poder acceder al uso médico de la marihuana, los pacientes normalmente necesitan tener una o más condiciones de salud específicas y registrarse en el estado. Muchos estados han legalizado la marihuana para uso médico, la han despenalizado, o ambas cosas. En noviembre de 2024, la marihuana solo es ilegal en tres estados (Idaho, Kansas y Wyoming).

A nivel nacional, desde 2022, el consumo diario o casi diario de marihuana es más frecuente que el consumo diario o casi diario de alcohol. Entre 2002 y 2022, el consumo de marihuana en el último año aumentó del 11% al 22%; en 2024, al menos el 79% de los estadounidenses vivían en un condado con un punto de venta de marihuana [4].

El cáñamo se refiere a los preparados relacionados con la marihuana con niveles de Δ 9-THC inferiores al 0,3% en peso

seco. Algunos estados han legalizado el uso de aceite de CBD, que se puede hacer con o sin THC. Los productos de cáñamo están en gran medida sin regular, gracias a una ley federal aprobada en 2018. En 2024, un comité de las Academias Nacionales de Ciencias, Ingeniería y Medicina recomendó que el Congreso "perfeccionara su definición de 'cáñamo' para establecer claramente que ninguna forma de [THC]... está exenta de la Ley de Sustancias Controladas".

Debido a la falta de regulación, los productos de cáñamo están ampliamente disponibles en gasolineras y tiendas de conveniencia. Estos productos se pueden fabricar en condiciones insalubres y pueden contener ingredientes insospechados o nocivos. En 2023, las ventas de cáñamo en EE UU se acercaron a los US\$3.000 millones, principalmente en forma de cigarros electrónicos (vapeadores), gominolas o flores y cigarros (para fumar); en los próximos cinco años, se prevé que se amplíe la disponibilidad de fórmulas bebibles.

La FDA ha aprobado dos productos orales derivados de la marihuana: *dronabinol* (Marinol y genéricos) para las náuseas relacionadas con la quimioterapia del cáncer o para la anorexia (pérdida de apetito) asociada al VIH/SIDA; y CBD (Epidiolex) para algunas convulsiones infantiles poco frecuentes.

Desinformación sobre la marihuana

El seminario virtual de la FDA puso de relieve que la industria está mal informada respecto a la promoción de la marihuana y productos relacionados, la cual puede incluir afirmaciones engañosas, inexactas y fraudulentas sobre su seguridad y la eficacia. Según la agencia, la desinformación es evidente incluso en las etiquetas de los productos y en los documentos de los certificados de análisis, cuyo objetivo es verificar la calidad, la seguridad y el cumplimiento regulatorio de un producto.

Preocupaciones clínicas

El Δ 9-THC es el componente de la marihuana más intoxicante (que produce el "colocón"). Investigaciones anteriores han demostrado que el Δ 9-THC se dirige a los receptores del cerebro, provocando efectos que incluyen euforia (felicidad excesiva), psicosis, alivio del dolor, sedación, taquicardia (frecuencia cardíaca elevada), alteraciones motoras y de la memoria, y aumento del apetito. Otros posibles efectos clínicos del Δ 9-THC o del CBD son hipotensión (presión arterial baja), cambios en el sistema inmunitario, reducción de la motilidad estomacal y acción antiemética (anti-vómito).

La concentración de CBD en la sangre alcanza su máximo alrededor de 1-2 horas después de su ingestión; la sustancia se metaboliza principalmente por las enzimas hepáticas. La concentración de Δ 9-THC en la sangre alcanza su máximo entre 30 minutos y cuatro horas después de la ingestión; el Δ 9-THC también se metaboliza principalmente por las enzimas hepáticas. Cuando se inhala (se fuma), la concentración de THC en la sangre alcanza su máximo a los entre 3 y 10 minutos, en parte porque la sustancia evita el "metabolismo de primer paso" en la pared del estómago, o del intestino, y en el hígado.

La actualización de la FDA puso de relieve numerosas interacciones que alteran la potencia y la seguridad de la marihuana, y productos relacionados, o de los medicamentos de venta con receta cuando se toman juntos o casi al mismo tiempo.

Por ejemplo, los presentadores de la FDA sugirieron que los consumidores de marihuana deberían considerar la posibilidad de reducir la dosis del fármaco para el trastorno por abuso de opiáceos *buprenorfina* (Belbuca, Zubsolv y genéricos) y del medicamento para la disfunción eréctil, *sildenafil* (Revatio, Viagra y genéricos). En el caso del *sildenafil*, la preocupación específica es que el consumo simultáneo de marihuana puede desencadenar un infarto de miocardio (ataque cardíaco). El THC inhalado disminuye la concentración efectiva del antipsicótico *olanzapina* (Zyprexa y genéricos). En términos más generales, los presentadores de la FDA advirtieron que el THC puede tener efectos acumulativos en el sistema nervioso central (mareos, somnolencia y confusión) cuando se utiliza simultáneamente con otros fármacos o sustancias que tienen efectos similares, por ejemplo, opiáceos o alcohol. Los presentadores de la FDA también advirtieron que los efectos cardíacos del THC (como alteraciones de la presión arterial, desmayos o taquicardia) se pueden acumular de forma similar con los efectos de otras drogas que afectan al sistema circulatorio.

En los estados en los que se ha legalizado el uso médico de la marihuana, las afecciones más frecuentes para las que se han autorizado estos productos son el estrés postraumático y los trastornos relacionados con el dolor. Sin embargo, muchas personas se automedican con marihuana para mitigar el dolor, las alteraciones del sueño, otros trastornos psiquiátricos y las enfermedades inflamatorias intestinales. La evidencia clínica para muchos de estos usos es escasa.

Además de los mencionados efectos adversos de la marihuana, la actualización de la FDA señaló que el uso de CBD parece estar correlacionado con un mayor riesgo de diarrea, erupción cutánea y toxicidad hepática. En el caso del Δ^9 -THC, las reacciones de síndrome de abstinencia (como irritabilidad, ansiedad, dificultad para dormir, temblores, dolor de cabeza y sudoración) también son motivo de preocupación, como se indica en la información para la prescripción de *dronabinol*, un fármaco derivado de la marihuana [5].

Los ponentes de la FDA desaconsejaron encarecidamente el uso de productos derivados de la marihuana durante el embarazo o la lactancia.

¿Qué hacer?

La FDA ha aprobado dos medicamentos derivados de la marihuana para indicaciones restringidas. Por lo demás, el consumo de marihuana o de productos relacionados que contengan CBD o THC, para uso médico o no médico, es a discreción de cada persona.

Si consume marihuana o sustancias relacionadas, sea consciente de los riesgos que incluyen la calidad indefinida del producto, dosis inciertas, deterioro de la memoria y la motricidad (coordinación), dependencia y otros efectos adversos cerebrales y cardiovasculares. Durante las visitas al médico, comuníquese su consumo de marihuana y productos relacionados, para que cualquier síntoma pueda ser evaluado y se puedan abordar las interacciones potencialmente perjudiciales con los medicamentos de venta con receta.

Referencias

- Galati S, Taylor C, Janiczak S. Webinar-- FDA drug topics: Cannabis products and the potential impact on patients. October 29, 2024. <https://www.fda.gov/about-fda/fda-pharmacy-student-experiential-program/fda-drug-topics-cannabis-products-and-potential-impact-patients-october-29-2024>. Accessed November 2024.
- National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. 2024. Cannabis Policy Impacts Public Health and Health Equity. Washington, DC: The National Academies Press. <https://doi.org/10.17226/27766>.
- Ibid.*
- Ibid.*
- Patheon Softgels for Alkem Laboratories. Label: dronabinol (MARINOL). January 2023. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/018651s033lbl.pdf. Accessed November 27, 2024.

Impacto en la función cerebral del consumo reciente y a lo largo de la vida de cannabis

(*Brain Function Outcomes of Recent and Lifetime Cannabis Use*)

Joshua L. Gowin, Jarrod M. Ellingson, Hollis C. Karoly, Peter Manza, J. Megan Ross, Matthew E. Sloan, et al

JAMA Network Open. 2025;8(1):e2457069. doi:10.1001/jamanetworkopen.2024.57069

<https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.57069>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2025; 28 (2)

Tags: Cannabis, cannabis relacionado con alteraciones en la función cerebral inferior, alteraciones de la memoria asociadas al consumo de cannabis, efectos adversos del cannabis sobre la función cerebral

Resumen

Importancia: El uso de cannabis ha aumentado en todo el mundo, pero sus efectos sobre la función cerebral no se conocen totalmente, lo que resalta la necesidad de determinar mejor los resultados en la activación cerebral por el consumo reciente y a largo plazo del cannabis.

Objetivo: Analizar la asociación entre la historia de uso excesivo de cannabis durante toda la vida y el uso reciente de cannabis con la activación cerebral al realizar una variedad de funciones cerebrales en una gran muestra de adultos jóvenes en EE UU.

Diseño, Ubicación y Participantes: Este estudio transversal utilizó datos (difundidos en 2017) del Proyecto Human Connectome (recogidos entre agosto de 2012 y 2015). Se incluyeron en el análisis adultos jóvenes (de 22 a 36 años) con datos de resonancia magnética funcional (fRM), toxicología urinaria y uso de cannabis. Los datos se analizaron entre el 31 de enero y el 30 de julio de 2024.

Exposiciones: El historial de uso excesivo de cannabis se evaluó utilizando la Evaluación Semi-Estructurada para la Genética del Alcoholismo (Semi-Structured Assessment for the Genetics of Alcoholism), con variables sobre la historia de vida y diagnóstico de dependencia de cannabis. Los individuos se categorizaron como usuarios excesivos de cannabis durante toda la vida si tenían más de 1000 usos, como usuarios moderados si tenían

entre 10 y 999 usos, y como no usuarios si tenían menos de 10 usos. Los participantes proporcionaron muestras de orina el día de la exploración para evaluar el uso reciente. También se incluyó el diagnóstico de dependencia de cannabis (según los criterios del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, Cuarta Edición).

Resultados y mediciones principales: La activación cerebral se evaluó para cada una de las siete tareas administradas durante la sesión de RM funcional (memoria, recompensa, emoción, lenguaje, motora, evaluación relacional y teoría de la mente). Se observó la activación media de las regiones principales asociadas con cada tarea a través del contraste. El análisis principal fue un modelo de regresión de efectos mixtos lineales (un modelo por tarea) que examinó la asociación entre el uso de cannabis durante toda la vida y el uso reciente de cannabis con el valor medio de activación cerebral.

Resultados: La muestra consistió en 1.003 adultos (edad media [DE], 28,7 [3,7] años; 470 hombres [46,9%] y 533 mujeres [53,1%]). Un total de 63 participantes eran asiáticos (6,3%), 137 eran negros (13,7%) y 762 eran blancos (76,0%). Según los criterios del historial de vida, 88 participantes (8,8%) fueron clasificados como usuarios excesivos de cannabis, 179 (17,8%) como usuarios moderados y 736 (73,4%) como no usuarios. El uso excesivo durante toda la vida (Cohen $d = -0,28$ [IC 95%,

$-0,50$ a $-0,06$]; P corregido por tasa de descubrimiento falso = ,02) se asoció con una menor activación en la tarea de memoria. Las regiones asociadas con un historial de uso excesivo incluyeron la ínsula anterior, el córtex prefrontal medial y el córtex prefrontal dorsolateral. El uso reciente de cannabis se asoció con un peor rendimiento y una menor activación cerebral en las tareas de memoria y motoras, pero las asociaciones entre el uso reciente y la activación cerebral no sobrevivieron a la corrección por tasa de descubrimiento falso. Ninguna otra tarea se asoció con el historial de uso excesivo de toda la vida, el uso reciente o el diagnóstico de dependencia.

Conclusiones y Relevancia: En este estudio de adultos jóvenes, el historial de uso excesivo de cannabis durante toda la vida se asoció con una menor activación cerebral durante una tarea de memoria. Estos hallazgos identifican los resultados negativos asociados con el uso excesivo de cannabis durante toda la vida y la memoria en adultos jóvenes saludables, los cuales podrían ser duraderos.

Comentario de Salud y Fármacos: Estos hallazgos destacan la necesidad de establecer marcos regulatorios que protejan el desarrollo neurológico, especialmente en poblaciones jóvenes, y que incluyan campañas de información y advertencia sobre los riesgos cognitivos del consumo frecuente de cannabis.

Cannabis: beneficios médicos, riesgos y preocupaciones regulatorias

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2025; 28 (2)

Tags: Cannabis, marihuana, tetrahidrocannabinol (THC), cannabidiol (CBD), productos de cáñamo, dependencia al cannabis, regulación del cannabis, interacciones medicamentosas, marihuana medicinal, dronabinol, Epidiolex para epilepsia, regulación del cannabis medicinal en América Latina

La Fundación Medshadows, que agrupa a periodistas dedicados a investigar los efectos adversos que causan los fármacos, ha publicado un artículo sobre el cannabis que resumimos a continuación.

Según el artículo de la Fundación Medshadows [1] *cannabis sativa* es una de las plantas más antiguas del mundo y se ha utilizado con fines medicinales durante siglos. Contiene más de 100 compuestos, que se conocen como cannabinoides, siendo los más estudiados: $\Delta 9$ -tetrahidrocannabinol (THC) (principal responsable de sus efectos psicoactivos, alteraciones del estado de ánimo, el pensamiento y la percepción) y Cannabidiol (CBD) que no produce intoxicación, pero tiene efectos terapéuticos.

Un informe exhaustivo de las Academias Nacionales de Ciencias, Ingeniería y Medicina [2], dice que hay evidencia sobre la eficacia del uso medicinal del cannabis para tratar condiciones como dolor crónico e insomnio, ansiedad y trastorno de estrés postraumático (TEPT), síndrome de Tourette, las náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia, la pérdida de apetito y de peso en pacientes con VIH/SIDA y la espasticidad en esclerosis múltiple.

Los medicamentos a base de cannabis que ha aprobado la FDA incluyen el Epidiolex (CBD) para tratar epilepsias raras; Marinol

y Syndros (*dronabinol*, THC sintético) para la pérdida de apetito y las náuseas y el Cesamet (*nabilona*, similar al THC) para las náuseas.

Entre los efectos adversos del cannabis a corto plazo (THC) está la intoxicación psicoactiva (euforia, alteración del juicio, coordinación y memoria), somnolencia, por ende, riesgo para la realización de actividades como conducir o manejar maquinaria, y el deterioro para ejecutar tareas de precisión. Los efectos a largo plazo incluyen: problemas gastrointestinales, pulmonares y cardiovasculares, un mayor riesgo de infarto y accidente cerebrovascular, y el trastorno por uso de cannabis (adicción), especialmente en adolescentes y adultos jóvenes.

Aunque el CBD es generalmente seguro, interactúa con múltiples medicamentos, potenciando los efectos sedantes o alterando el metabolismo hepático de los fármacos, lo que puede resultar en sobredosis o pérdida de eficacia.

El Dr. Jordan Tishler, médico especialista en medicina interna y presidente de la Asociación de Médicos por el Cannabis Medicinal (*The Association of Cannabinoid Specialists*), destaca que el THC puede causar intoxicación, con efectos adversos sobre el pensamiento y la coordinación, por lo que recomienda que para uso terapéutico se utilicen dosis bajas.

El Dr. Deepak D'Souza, psiquiatra e investigador en neurociencia del cannabis en la Universidad de Yale, advierte sobre la variabilidad de efectos del THC (relajación en unos, ansiedad en otros), riesgo de intoxicación grave cuando se

utilizan formas comestibles, porque su efecto no es inmediato, sino que puede tardar hasta 90 minutos, pudiéndose producir una sobredosis involuntaria y síntomas de "mala experiencia" o *bad trip*: desorientación, paranoia, pánico.

Por otra parte, estudios recientes y reportajes publicados en los medios de comunicación [3-4] alertan sobre la contaminación del cannabis con metales pesados (cadmio, plomo), pesticidas, moho, solventes industriales, y tóxicos absorbidos por la planta, que tiene mucha capacidad de fitoacumulación y genera un importante impacto en la salud pública y el medio ambiente.

Un estudio publicado en *Environmental Health Perspectives* [5] encontró niveles elevados de cadmio y plomo en la sangre y orina de los consumidores de cannabis. Según la OMS [4], el cadmio se asocia a cáncer y daños en riñones, pulmones y huesos; y el plomo, que es tóxico a cualquier nivel de exposición afecta a múltiples órganos y es especialmente tóxico para niños y embarazadas. La vaporización del cannabis también implica riesgos, ya que los dispositivos electrónicos pueden liberar metales al líquido inhalado.

En cuanto a implicaciones regulatorias, a pesar de su creciente legalización en varios países, el uso médico y recreativo del cannabis sigue representando un desafío regulatorio global. Las agencias de salud deben implementar marcos regulatorios estrictos que garanticen:

- La calidad, pureza y etiquetado de productos
- La educación sobre dosis seguras y métodos de administración
- El monitoreo de interacciones farmacológicas
- La prevención del uso problemático por poblaciones vulnerables

Conclusión: Aunque el cannabis y sus derivados podrían aportar beneficios terapéuticos, especialmente para ciertas condiciones neurológicas y oncológicas, su uso inadecuado y la falta de regulación estricta pueden traducirse en riesgos significativos para la salud pública. Desde la perspectiva farmacológica y científica, se requiere investigación más sólida, así como políticas de salud pública responsables y basadas en la evidencia.

Salud y fármacos ha hecho una revisión narrativa de la literatura sobre los efectos del cannabis y ha encontrado lo siguiente:

- El consumo de cannabis, especialmente por adolescentes, se ha vinculado con un mayor riesgo de desarrollar trastornos psicóticos [6]. La evidencia indica que puede desencadenarlos en individuos genéticamente predispuestos.
- Además, la exposición temprana al cannabis durante la adolescencia afecta negativamente el desarrollo cerebral, particularmente de las áreas responsables de la cognición y la regulación emocional. La exposición temprana a THC puede alterar los procesos neurobioquímicos y aumentar la vulnerabilidad a trastornos psicóticos [7].
- Un estudio realizado por Kendler et al. (2021) [8] demostró que los individuos con psicosis inducida por cannabis tienen un riesgo significativamente mayor de desarrollar esquizofrenia en comparación con la población general. Esto sugiere que el cannabis no solo precipita síntomas psicóticos

temporales, sino que podría acelerar el inicio de enfermedades subyacentes.

- En otro estudio con adultos jóvenes [9], el consumo excesivo de cannabis a lo largo de la vida se asoció con una menor activación cerebral durante una prueba de memoria. Estos hallazgos identifican consecuencias negativas asociadas con el consumo excesivo de cannabis a lo largo de la vida, principalmente afectaciones de la memoria en adultos jóvenes sanos, que podrían ser duraderas.
- Las variedades de cannabis con concentraciones más altas de THC se asocian con un mayor riesgo de psicosis. Un metaanálisis [10] indicó que el consumo diario de cannabis de alta potencia aumenta cinco veces el riesgo de desarrollar psicosis.

Fuente Original:

Teresa Carr. Risk and Relief: Reckoning with the Complicated Side Effects of Cannabis. Medshadow Foundation, febrero 6, 2025 (actualizado el 15 de febrero de 2025).
<https://medshadow.org/side-effects-of-cannabis/>

Referencias:

1. Carr, Teresa. Risk and Relief: Reckoning with The Complicated Side Effects of Cannabis. Medshadow. Actualizado 15 Feb 2025.
<https://medshadow.org/side-effects-of-cannabis/>
2. National Academies of Sciences: Engineering and Medicine 2017, The health effects of cannabis and cannabinoid. The current state of evidence and recommendations.
<https://nap.nationalacademies.org/catalog/24625/the-health-effects-of-cannabis-and-cannabinoids-the-current-state>
3. NY Times. What's in New York's illicit Cannabis: Germs, toxins and metals. A report from a medical cannabis trade group.
<https://www.nytimes.com/2022/12/01/nyregion/cannabis-bacteria-pesticides-illegal-dispensary.html>
4. WHO Exposure to Cadmium: A major public health concern, World Health Organization 2019. Some rights reserved. This work is available under the CC BYNC-SA 3.0 IGO licence.
<https://www.who.int/teams/environment-climate-change-and-health/chemical-safety-and-health/health-impacts/chemicals/cadmium>
5. Jameson L, Conrow K, Pinkhasova D et al. Comparison of State-Level Regulations for Cannabis Contaminants and Implications for Public Health Environmental Health Perspectives 2022.
<https://ehp.niehs.nih.gov/doi/full/10.1289/EHP11206>
6. Volkow, N. D., Swanson, J. M., Evins, A. E., DeLisi, L. E., Meier, M. H., Gonzalez, R., ... & Baler, R. (2016). Effects of cannabis use on human behavior, including cognition, motivation, and psychosis: A review. *JAMA Psychiatry*, 73(3), 292-297. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2015.3278>
7. Schneider, M. (2020). Adolescence as a vulnerable period to alter rodent behavior by cannabis exposure: Implications for the endocannabinoid system and neuropsychiatric disorders. *Frontiers in Psychiatry*, 11, 859. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00859>
8. Kendler, K. S., Ohlsson, H., Sundquist, K., & Sundquist, J. (2021). Prediction of schizophrenia based on familial and individual risk factors in a Swedish national cohort. *Psychological Medicine*, 51(6), 970-977. <https://doi.org/10.1017/S0033291720001967>
9. Gowin JL, Ellingson JM, Karoly HC, et al. Brain Function Outcomes of Recent and Lifetime Cannabis Use. *JAMA Netw Open*. 2025;8(1):e2457069. doi:10.1001/jamanetworkopen.2024.5706
10. Di Forti, M., Quattrone, D., Freeman, T. P., Tripoli, G., Gayer-Anderson, C., Quigley, H., ... & Murray, R. M. (2019). The contribution of cannabis use to variation in the incidence of psychotic disorder across Europe (EU-GEI): A multicentre case-control study. *The Lancet Psychiatry*, 6(5), 427-436. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(19\)30048-3](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(19)30048-3)

La situación legal del uso de cannabis en América Latina

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2025; 28 (2)

Tags: cannabis, legalización de cannabis en América Latina, marihuana, uso medicinal marihuana, THC, cultivo de cannabis

Pese a que los efectos secundarios del consumo de cannabis son cada vez más conocidos y preocupantes, varios países latinoamericanos han legalizado el uso medicinal del cannabis y están llevando a cabo investigaciones sobre sus posibles usos terapéuticos. A continuación, resumimos algunos ejemplos:

La empresa de investigación agropecuaria Embrapa de Brasil, ha iniciado un programa de 12 años para investigar el cultivo de cannabis, enfocándose en crear un banco de semillas y adaptar variedades al clima brasileño [1].

Colombia legalizó el uso medicinal del cannabis en 2016 mediante el Decreto 780 y lo reguló con el Decreto 613 de 2017. Se permite el uso de cannabis con niveles altos de THC para fines medicinales; sin embargo, persisten retos como el acceso de los pacientes, limitaciones en la educación médica y cuellos de botella entre la regulación y la implementación de lo regulado. En 2021, el gobierno amplió el marco legal con el Decreto 811, permitiendo la exportación de flor seca y productos derivados. Hay numerosas licencias otorgadas para actividades como el cultivo, fabricación de derivados, uso de semillas e investigación. Colombia ha enfocado su industria en productos como extractos, aceites, cosméticos, industria textil y cáñamo [2-4].

Argentina empezó a regular el uso medicinal del cannabis y sus derivados, con fines de investigación, en 2017. En 2020, se autorizó el autocultivo controlado para uso medicinal con licencia REPROCANN, y la venta de aceites terapéuticos en farmacias autorizadas. ANMAT autoriza importaciones con receta. En 2022 se aprobó una ley para regular la producción industrial [2,5].

Perú legalizó el uso medicinal del cannabis en 2017 con la Ley 30681, pero el reglamento no se aprobó hasta 2019. En 2020 solo había una farmacia autorizada; hoy existen 27. El MINSA lleva un registro nacional de pacientes consumidores y controla el uso según el contenido de THC. La transformación de cannabis solo es legal si tiene menos del 1% de THC. Está prohibida la publicidad y se establecen tres tipos de licencias: investigación, comercialización e importación [2,5].

Uruguay, primer país en legalizar el cannabis medicinal y recreativo con la Ley 19.172 en 2013, creó el Instituto de Regulación y Control del Cannabis (IRCCA). Se permite el uso de cannabis con más del 1% de THC para fines medicinales. Seis empresas producen cannabis medicinal y hay 19 licencias de investigación. Está prohibida toda publicidad relacionada con cannabis psicoactivo [2,5].

En Jamaica se despenalizó el uso de cannabis con fines sanitarios y religiosos en 2015, promoviendo su aplicación terapéutica y cultural mostrando una apertura progresiva y permitiendo el cultivo personal de hasta cinco plantas. Aunque se reconoce su valor medicinal, persisten desafíos de acceso regulado y comercialización [5].

En Costa Rica se promulgó una ley para regular el cannabis medicinal en el 2022, enfocándose en el control gubernamental para garantizar productos seguros y eficacia sanitaria. Representa un paso importante hacia una industria controlada y con potencial de desarrollo económico y terapéutico [5].

México legalizó el uso medicinal del cannabis en 2017 y en 2021 se autorizó su uso recreativo. El reglamento permite la investigación, prescripción y producción. No se limita el porcentaje de THC, pero la responsabilidad por daños recae en médicos o fabricantes, según el caso. México lideró en 2021 el mercado latinoamericano con US\$59 millones [2]. Aunque el consumo medicinal de marihuana es legal en México, recientemente la Cofepris emitió una alerta contra la venta ilegal de productos con CBD que no cuentan con las autorizaciones sanitarias necesarias, subrayando la importancia de la regulación estricta en este ámbito [6].

Salud y Fármacos publicó la historia de la legalización de la marihuana en agosto de 2020. Se puede leer en este enlace https://www.saludyfarmacos.org/boletin-farmacos/boletines/ago202003/28_1a/#

En Chile se ha avanzado en el uso médico del cannabis, pero aún es restrictivo. En 2015, el cannabis fue retirado de la lista de drogas duras, permitiendo su venta en farmacias. En 2022, las ventas alcanzaron los US\$3,5 millones, con proyecciones de US\$17 millones para 2026. Las leyes siguen siendo complejas y restrictivas, especialmente para el cultivo personal. Activistas como Vale Verdosa presionan por una regulación más clara y centrada en el uso informado, especialmente en poblaciones vulnerables como embarazadas y lactantes [5].

Ecuador definió su marco legal recientemente, pero con obstáculos. El Código Penal permite el uso terapéutico del cannabis con un límite de THC del 1%. En 2023, el Ministerio de Agricultura otorgó nueve permisos: ocho para cáñamo y uno para cannabis medicinal. El mercado es incipiente, con avances regulatorios, pero dificultades en la producción local y el acceso a los productos [5].

Al abordar la percepción de inocuidad del cannabis en contextos educativos, clínicos, en conversaciones familiares (núcleo primario de formación), y en los escenarios donde se toman las decisiones de política pública que afectan la salud de la población, hay que tener en cuenta la evidencia científica sobre la relación entre el consumo de cannabis y el riesgo de desarrollar esquizofrenia [7-9], que es mayor para los grupos etarios más jóvenes, como los adolescentes.

Para que las decisiones de política pública ayuden a proteger la salud individual y colectiva, es fundamental basarse en estudios epidemiológicos y en la evidencia científica verificable sobre los riesgos que confiere el consumo de cannabis y su posible efecto adictivo, especialmente para los grupos poblacionales en mayor riesgo de sufrir efectos indeseables.

Referencias:

1. Ana Mano. Brazil Agriculture Agency Plan long-term research into cannabis cultivation. Reuters, Feb 2025. <https://www.reuters.com/markets/commodities/brazil-agriculture-agency-plans-long-term-research-into-cannabis-cultivation-2025-02-12/>
2. Juanita Rico. Cannabis en América Latina, una industria millonaria. Open Democracy, Jul 2022. <https://www.opendemocracy.net/es/cannabis-en-america-latina-industria-millonaria/>.
3. Lisbeth Fog. Colombia habilita venta y estudio de cannabis medicinal. Scie dev Net, 2016. <https://www.scidev.net/america-latina/news/colombia-habilita-venta-y-estudio-de-cannabis-medicinal/>
4. Marcelino Rosario. Colombia legaliza uso medicinal de cannabis. Scie Dev Net, Ene 2016. <https://www.scidev.net/america-latina/news/colombia-legaliza-uso-medicinal-de-cannabis/>
5. BizLatinHub. Regulación del cannabis medicinal en América Latina. Actualización Dic 2024. <https://www.bizlatinhub.com/es/entender-el-sector-del-cannabis-latinoamericano/>.
6. Paola Alín. Las claves de la alerta de Cofepris contra la venta ilegal de los productos con CBD. El País. Feb 2025. <https://elpais.com/mexico/2025-02-19/las-claves-de-la-alerta-de-cofepris-contra-la-venta-ilegal-de-productos-con-cbd.html>.
7. Volkow, N. D., Swanson, J. M., Evins, A. E., DeLisi, L. E., Meier, M. H., Gonzalez, R., ... & Baler, R. (2016). Effects of cannabis use on human behavior, including cognition, motivation, and psychosis: A review. *JAMA Psychiatry*, 73(3), 292-297. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2015.3278>
8. Schneider, M. (2020). Adolescence as a vulnerable period to alter rodent behavior by cannabis exposure: Implications for the endocannabinoid system and neuropsychiatric disorders. *Frontiers in Psychiatry*, 11, 859. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2020.00859>
9. Kendler, K. S., Ohlsson, H., Sundquist, K., & Sundquist, J. (2021). Prediction of schizophrenia based on familial and individual risk factors in a Swedish national cohort. *Psychological Medicine*, 51(6), 970-977. <https://doi.org/10.1017/S0033291720001967>

Resistencia Antimicrobiana

**Informe sobre la Vigilancia Global de la Resistencia Antimicrobiana: Perspectivas desde el
I Seminario del South Centre WAAW 2024**

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2025; 28 (2)

Tags: Resistencia Antimicrobiana (RAMI), vigilancia de la Resistencia Antimicrobiana, administración de antibióticos, regulación efectiva sobre Resistencia Antimicrobiana, Semana mundial de concienciación sobre la Resistencia a los Antimicrobianos (RAMI) 2024, Salud pública global

El South Centre y Third World Network (TWN) organizaron un evento con el objetivo de amplificar las voces del Sur Global en respuesta a los retos de la Resistencia a los Antimicrobianos (RAMI), destacando la necesidad de promover la equidad, la regulación efectiva, el acceso y la innovación.

Contexto: La RAMI se ha convertido en una crisis sanitaria global que amenaza con revertir décadas de progreso médico. Los países del Sur Global enfrentan los efectos de la RAMI en forma desproporcionada, pero sus voces están frecuentemente subrepresentadas en los foros de gobernanza global. La respuesta a la crisis requiere un enfoque multisectorial y equitativo, que incluya a la salud humana, animal y ambiental (enfoque “Una Salud”).

Acceso vs. Exceso: Mientras que algunos países hacen un uso excesivo de los antimicrobianos (especialmente en ganadería), otros carecen de acceso básico a estos medicamentos esenciales. Hay que establecer un balance que garantice el acceso equitativo y el control de su uso indiscriminado.

Propiedad Intelectual e Innovación: El actual sistema de patentes y las restricciones al uso indiscriminado de antibióticos socavan la inversión de la industria en el desarrollo de estos productos, pues no les permite alcanzar los niveles de lucro que desean. Se propone fomentar modelos alternativos para estimular la innovación, como por ejemplo un sistema de incentivos que recompensen la innovación sin generar lucro; así como estimular la propiedad pública de la investigación y la colaboración internacional.

Gobernanza Global: Existe preocupación porque la gobernanza global es desigual y está dominada por el Norte Global, con escasa representación de las prioridades del Sur. Se reclama una mayor participación del Sur Global en la formulación de políticas internacionales sobre la RAMI en espacios como la Organización Mundial de la Salud (OMS), la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (*Food and Agriculture Organization of the United Nations* o FAO) y la Organización Mundial para la Salud de los Animales (OIE o WOA – *World Organisation for Animal Health*). Estas tres organizaciones forman el tripartito que lidera la respuesta mundial frente a la Resistencia Antimicrobiana (RAMI).

Panorama Global y Tratado Pandémico: Hay que considerar a la RAMI como una amenaza pandémica silenciosa, y es urgente que el nuevo tratado pandémico incluya mecanismos vinculantes para abordar la RAMI con equidad y solidaridad.

Entre las intervenciones más destacadas, Carlos Correa (South Centre) denunció el dominio de los intereses comerciales en la innovación antibiótica y subrayó la necesidad de reformas estructurales en los incentivos económicos para el desarrollo de nuevos antibióticos. Por su parte Sangeeta Shashikant (TWN), señaló que el enfoque actual de la gobernanza global de la RAMI excluye sistemáticamente las prioridades del Sur Global, y reclamó que el diseño de políticas siga un proceso inclusivo y transparente. Julián Villabona-Arenas (*ReAct Latin America*), destacó el papel de los sistemas de salud pública, educación comunitaria y vigilancia epidemiológica, y abogó por estrategias culturalmente apropiadas y orientadas por la equidad.

Se emitieron entonces cinco recomendaciones clave:

1. Asegurar el acceso equitativo a antimicrobianos esenciales.
2. Fomentar la innovación desde lo público, con incentivos desligados de patentes y del mercado.

3. Reformar los sistemas regulatorios y de vigilancia para ejercer un control efectivo y justo.
4. Incluir a países del Sur Global en la toma de decisiones globales sobre RAMI
5. Integrar la RAMI en el Tratado Pandémico con compromisos vinculantes.

En conclusión, el seminario evidenció la necesidad urgente de reconfigurar la respuesta global a la RAMI desde una perspectiva de justicia social, salud pública y cooperación internacional. El

fortalecimiento de la voz del Sur Global es esencial para lograr soluciones sostenibles, equitativas y efectivas.

Fuente Original:

Rasha Abdelsalam Elshenawy.

Report on antimicrobial stewardship and amr surveillance: insights from the south centre waaw 2024 webinar. South Centre WAAW 2024

Webinar Report, febrero 2025. <https://www.southcentre.int/south-centre-waaw-2024-webinar-report-february-2025/>

Actividad de *ceftolozano/tazobactam* y comparadores contra bacilos gramnegativos: Resultados del Estudio de Monitoreo de Tendencias de Resistencia a los Antimicrobianos (SMART - Brasil)

(Activity of *ceftolozane/tazobactam* and comparators against gram-negative bacilli: Results from the Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART - Brazil), 2018–2021)

Amanda Acevedo, Vinicius Lima, Paula de Mendonza, Lays Paulino, Marina Della Negra, et al.

Braz J Infect Dis 29, 2025. <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2024.104497>

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1413867024007797> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2025; 28 (2)

Tags: *ceftolozano/tazobactam*, antibióticos, infecciones bacterianas, infección por Bacilos Gram Negativos (GNB), vigilancia epidemiológica sobre RAM, Resistencia Antimicrobiana

Resumen

La resistencia de los bacilos gramnegativos (BGN, por su sigla en inglés) a los antimicrobianos sigue propagándose y constituye un desafío global, que se ha exacerbado tras la pandemia.

El objetivo de este estudio fue investigar la actividad in vitro de *ceftolozano/tazobactam* y sus comparadores contra los BGN que con frecuencia se identificaron y asilaron en los pacientes ingresados en centros médicos brasileños entre 2018-2019 y 2020-2021. También se evaluó el impacto de la pandemia en la resistencia a los antimicrobianos y la presencia de genes de β -lactamasa.

Se realizaron pruebas de susceptibilidad a los antimicrobianos de los BGN aislados principalmente de infecciones intraabdominales, respiratorias y del tracto urinario. Se realizó la caracterización molecular de los genes que codifican la β -lactamasa, una enzima que confiere resistencia a ciertos antibióticos, mediante técnicas moleculares como la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) y la secuenciación de ADN.

Se evaluaron 3.994 aislados de BGN, principalmente de *E. coli*, *K. pneumoniae* y *P. aeruginosa*. El *ceftolozano/tazobactam* mantuvo una actividad alta contra los aislados de *E. coli* durante 2018-2019 (96,0 %) y 2020-2021 (98,5 %). Entre los aislados de *K. pneumoniae*, el *ceftolozano/tazobactam* (con una susceptibilidad de 47,6 % y 43,0 % durante 2018-2019 y 2020-2021, respectivamente) mostró baja actividad debido a blaKPC-2. La *colistina* y el *ceftolozano/tazobactam* fueron los agentes β -lactámicos que demostraron ser más activos contra *P. aeruginosa* en 2018-2019 (99,3 % y 88,8 %) y 2020-2021 (100 % y 92,8 %), incluyendo en aislados resistentes a ceftazidima y meropenem.

Se realizó la caracterización del gen codificante de β -lactamasa y se encontraron productores de carbapenemasas y β -lactamasa de espectro extendido (BLEE) en aislados de *E. coli*, *K. pneumoniae* y *P. aeruginosa*. El *ceftolozano/tazobactam* mostró una notable actividad in vitro contra aislados de *E. coli* y *P. aeruginosa* en Brasil, tanto en períodos prepandémicos como pospandémicos, y podría constituir una opción terapéutica eficaz para el tratamiento de infecciones del tracto urinario, infecciones intraabdominales e infecciones del tracto respiratorio.

Por una producción sostenible de antibióticos sin poner en peligro el acceso equitativo

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2025; 28 (2)

Tags: Resistencia Antimicrobiana, producción sostenible de antibióticos, contaminación ambiental, acceso equitativo a antibióticos, políticas para abordar la resistencia a los antimicrobianos, estrategias de abordaje sobre resistencia antimicrobiana, prácticas sostenibles en la ganadería

La resistencia antimicrobiana (RAMI) se ha convertido en una crisis de salud pública global que requiere la adopción de soluciones urgentes y multifacéticas. El *policy brief* de REACT [1], que resumimos a continuación, destaca un motor poco reconocido de la RAMI: la contaminación ambiental por los residuos de la producción de antibióticos. Esta contaminación

genera "puntos calientes" de resistencia, afectando de manera desproporcionada a los Países de Bajos y Medianos Ingresos (PIBM), donde se concentra gran parte de la producción subcontratada.

Aunque se han hecho esfuerzos globales relevantes, como las guías de la OMS sobre la gestión de las aguas residuales y el marco voluntario de la *AMR Industry Alliance*, persisten brechas importantes como la falta de herramientas legales para exigir la adherencia a las recomendaciones, la escasa transparencia de los procesos industriales y la incapacidad para ampliar la

implementación de soluciones en entornos con recursos limitados.

Entre las principales barreras para la producción sostenible se destacan:

1. La falta de transparencia en la cadena de producción, pues las empresas farmacéuticas rara vez divulgan prácticas de manufactura o impactos ambientales, lo que limita la rendición de cuentas y facilita la contaminación, especialmente en países donde operan como maquilas.
2. La debilidad de la regulación, especialmente en los PIBM que carecen de marcos regulatorios sólidos y de mecanismos eficaces para exigir su cumplimiento.
3. Transferencia de tecnológica limitada. No hay suficiente transferencia de tecnologías limpias hacia los PIBM, lo que impide la adopción de prácticas sostenibles.
4. Deficiencias en la vigilancia de residuos antibióticos. La vigilancia global está fragmentada, y no hay protocolos estandarizados para detectar la contaminación ambiental. Esta situación es crítica en regiones con infraestructura y financiamiento limitado.

Por otra parte, personas clave en el diseño de soluciones (políticos, profesionales de salud y consumidores) desconocen el problema, subestiman o ignoran el vínculo entre la contaminación por antibióticos y la resistencia antimicrobiana, lo que reduce la presión sobre el contexto regulatorio y la adopción de mejores prácticas por parte de la industria.

El documento propone una transformación estructural, utilizando un enfoque integrado por propuestas clave, entre las que se incluyen:

1. Enfoque “End-to-End” (Enfoque de extremo a extremo): Considerar toda la cadena de suministro, desde la producción de antibióticos hasta la disposición de residuos, y promover la transparencia a lo largo de toda la cadena.
2. Integrar los estándares ambientales en las políticas de compra: Incluir criterios ambientales de cumplimiento obligatorio en las compras públicas y licitaciones de antibióticos, tanto a nivel nacional como internacional.
3. Establecer incentivos para la manufactura responsable: Crear mecanismos financieros y regulatorios que favorezcan a los productores que utilicen buenas prácticas ambientales.
4. Cooperación global y financiamiento: Establecer estándares internacionales armonizados y financiar sistemas de vigilancia y regulación ambiental, especialmente en países con recursos limitados.

Conclusión: La producción sostenible de antibióticos no es solo una cuestión ambiental, sino un imperativo para la salud pública global. Reducir la contaminación industrial mitiga la propagación de la resistencia antimicrobiana, protege los ecosistemas locales y la salud humana, y asegura el acceso equitativo a antibióticos eficaces a largo plazo.

El informe de ReAct enfatiza que la sostenibilidad debe ser un eje central en las políticas globales de acceso y control de antibióticos, uniendo salud, medio ambiente y equidad.

Fuente Original:

1. Pablo Estrella Porter, Andrea Caputo Svensson. Cleaning Up the Antibiotic Supply Chain: Achieving sustainable production without jeopardizing equitable access. ReAct, Policy Brief: Sustainable antibiotic production, enero de 2025. <https://www.reactgroup.org/wp-content/uploads/2025/01/Sustainable-Antibiotic-Production-ReAct-Policy-Brief-Jan-2025.pdf> (de libre acceso en inglés)

Entendiendo la inequidad del género en la resistencia antimicrobiana (RAMI): el papel de la biología, el comportamiento y las normas de género (*Understanding gender inequities in antimicrobial resistance: role of biology, behaviour and gender norms*)

Deepshikha Batheja, Srishti Goel, Esmita Charan
BMJ Global Health, 2025 10:1 doi:10.1136/bmjgh-2024-016711
<https://gh.bmj.com/content/10/1/e016711>

Traducido por Salud y Fármacos y publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2025; 28 (2)

Tags: Resistencia Antimicrobiana (RAMI), equidad de género, enfoque intersectorial en el abordaje de la resistencia antimicrobiana

La resistencia a los antimicrobianos (RAMI) representa una amenaza crítica para la salud pública, con implicaciones de género que a menudo se pasan por alto. Entre los principales factores que impulsan la RAMI bacteriana se encuentran el uso indebido de antibióticos y una infraestructura inadecuada para la distribución de agua y la recogida de aguas residuales (red de saneamiento), lo que impide la adopción de hábitos adecuados de higiene y resulta en prácticas deficientes de control de infecciones. La persistente discriminación de género exacerba estos problemas, generando disparidades en el acceso y en los resultados de la atención médica.

Esta revisión explora cómo los factores biológicos, socioculturales y conductuales contribuyen a la incidencia diferencial de la RAMI en las mujeres. Presenta un marco conceptual para comprender cómo las normas de género influyen en el uso de antibióticos y en la RAMI.

Las diferencias en la susceptibilidad a las infecciones, la propensión a buscar atención médica, la capacidad para acceder y pagar los antibióticos esenciales y una atención médica de calidad, así como en la capacidad de los profesionales de la salud para diagnosticar y gestionar adecuadamente la salud de las pacientes, y subraya la necesidad de incorporar estrategias sensibles al género en las estrategias para abordar la resistencia antimicrobiana.

Lograr que el personal sanitario aborde las dinámicas de género y promueva políticas inclusivas es crucial para mitigar eficazmente

la RAMI. Integrar enfoques intersectoriales y del ciclo de vida en las estrategias de mitigación de la RAMI es esencial para

gestionar las cambiantes necesidades de salud de las mujeres y de otros grupos vulnerables.

Prevalencia y factores pronósticos de infección confirmada en pacientes tratados empíricamente con antimicrobianos en la unidad de cuidados intensivos: un estudio de cohorte retrospectivo

(*Prevalence and predictors of confirmed infection in patients receiving empiric antimicrobials*)

Luis Carlos Maia Cardozo Júnior, Larissa Bianchini, Jakeline Neves Giovanetti et al.

Braz. J. Anesthesiol. 2025; 75 (1)

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39461423/>

Tags: predictores de infección confirmada en pacientes que reciben antimicrobianos empíricos, prevalencia de infección confirmada en pacientes que reciben antimicrobianos en cuidados intensivos

Antecedentes: Diagnosticar infecciones en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) es un desafío por el espectro de afecciones que cursan con inflamación sistémica, la gravedad de la enfermedad y el retraso e imprecisión de los métodos diagnósticos existentes. Por lo tanto, analizamos la prevalencia y los factores pronóstico de infección confirmada tras el tratamiento empírico con antimicrobianos durante la estancia en la UCI.

Métodos: Cohorte retrospectiva de datos recabados prospectivamente en la UCI de un hospital universitario de tercer nivel ubicado en São Paulo, Brasil. Se incluyeron todos los pacientes adultos a los que se les administró un nuevo antimicrobiano, de forma empírica, durante su estancia en la UCI. Se excluyeron los pacientes que utilizaron antimicrobianos profilácticos o que se habían diagnosticado microbiológicamente. El resultado principal fue el estado de la infección, definido como confirmada, probable, posible o descartada. Se realizó un análisis multivariado para explorar las variables asociadas con la infección confirmada.

Resultados: Tras la evaluación de 1.721 pacientes ingresados en la UCI entre noviembre de 2017 y noviembre de 2022, se identificaron 398 nuevas prescripciones de antimicrobianos para 341 pacientes. Tras aplicar los criterios de exclusión, se incluyeron 243 prescripciones de antimicrobianos para 206 pacientes. La infección se clasificó como confirmada en 61 prescripciones (25,1%), probable en 39 (16,0%), posible en 103

(42,4%) y descartada en 40 (16,5%). El único factor asociado con la infección fue delta SOFA (OR = 1,18; IC del 95%: 1,02 a 1,36; p = 0,022).

Nota de Salud y Fármacos: La Puntuación de la Evaluación Secuencial de Insuficiencia Orgánica [SOFA - *Sequential Organ Failure Assessment*] se utiliza para evaluar la gravedad de la disfunción orgánica en pacientes críticos, incluyendo aquellos con sepsis. Una puntuación SOFA más alta indica una disfunción orgánica más grave y un pronóstico potencialmente peor). El delta SOFA equivale al cambio en la puntuación SOFA total [o la de una subpuntuación individual] entre un punto temporal definido y el valor de referencia.

Conclusión: Es frecuente que en los pacientes ingresados en las UCI no se confirme la sospecha de infección. Los médicos deben ser conscientes de la necesidad de evitar el cierre prematuro de la historia clínica y confirmar el diagnóstico una vez se obtengan los resultados microbiológicos. El desarrollo y la implementación de nuevas herramientas para el diagnóstico más rápido de las infecciones y para guiar la prescripción de antimicrobianos debe ser una prioridad de investigación.

Comentario de Salud y Fármacos:

Hay que notar que en este estudio sólo una cuarta parte (el 25,1%) de las prescripciones de antibioticoterapia empírica fueron para infecciones confirmadas; es decir, la mayoría de los pacientes incluidos en el estudio recibieron antimicrobianos empíricos en base a una sospecha clínica de infección. Esto sugiere que hay un riesgo alto de uso innecesario y/o inapropiado de antibióticos.

Fluoroquinolonas: Antibióticos que se deberían reservar como última opción

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacias y Utilización 2025; 28 (2)

Tags: efectos adversos de las fluoroquinolonas, reservar fluoroquinolonas como última opción, subregistro de efectos adversos de fluoroquinolonas

El artículo que resumimos a continuación [1] informa sobre los efectos adversos de los antibióticos y su impacto en la seguridad del paciente, y según los autores, los riesgos de ciertos grupos de antibióticos como los aminoglucósidos y las fluoroquinolonas deben invitar a reflexionar si se deben reservar como antibióticos de última opción, porque sus efectos adversos son raros pero graves.

Según el CDC, una de cada cinco visitas a urgencias relacionadas con medicamentos, se debe a reacciones a los antibióticos.

Aunque algunos efectos secundarios pueden ser leves (dolor en el sitio de inyección, náuseas), otros pueden ser graves y debilitantes. Los aminoglucósidos como la *gentamicina* pueden causar toxicidad renal y requieren monitoreo estricto de la función renal, para ir ajustando la dosis y evitar el daño irreversible.

La FDA advierte sobre los riesgos de las fluoroquinolonas, entre los que se encuentran, por ejemplo: la *ciprofloxacina* (Cipro), *levofloxacina* (Levaquin), *moxifloxacina* (Avelox), *ofloxacina*, *delafloxacina* (Baxdela), *gemifloxacina* (Factive). Estos medicamentos conllevan efectos adversos graves (potencialmente irreversibles) que incluyen tendinitis y ruptura de tendón, artralgia y mialgia (dolor articular y muscular),

neuropatía periférica (lesión nerviosa que causa entumecimiento, hormigueo o dolor). Otros efectos en el sistema nervioso central como alucinaciones, ansiedad, depresión, insomnio, cefaleas intensas y confusión.

Es importante resaltar el subregistro de los efectos adversos de las fluoroquinolonas. Se cree que la toxicidad de estos antibióticos está subestimada y podría ser más frecuente de lo que indican los estudios clínicos. Menos del 1%-10% de los efectos adversos de fluoroquinolonas se reportan a los sistemas de farmacovigilancia.

En 2018, la FDA ordenó la inclusión de una advertencia de caja negra en estos antibióticos debido a su asociación con los trastornos mentales y las alteraciones en los niveles de glucosa. Se han reportado casos de ideación suicida y suicidios en algunos pacientes tratados con fluoroquinolonas.

En conclusión, si bien los antibióticos son fundamentales para tratar las infecciones, su uso debe ser cauteloso y basado en una

evaluación riesgo-beneficio. Ciertos antibióticos como las fluoroquinolonas y los aminoglucósidos requieren una evaluación cuidadosa del paciente para identificar las contraindicaciones y monitorear los efectos adversos. La decisión de utilizarlos debe ser individual, y cuando sea posible se deben priorizar opciones más seguras.

Opinión: Salud y Fármacos considera que, ciertos antibióticos – incluyendo las fluoroquinolonas – deberían reservarse como última opción, especialmente cuando existen alternativas más seguras. La farmacovigilancia y el reporte de eventos adversos son clave para evaluar la seguridad a largo plazo de los antibióticos.

Fuente Original:

Elizabeth Pratt. ¿Should these antibiotics be a last resort because of the rare but serious side effects? MDLinx. Feb 6, 2025.

<https://www.mdlinx.com/article/is-it-worth-prescribing-these-antibiotics-with-scary-side-effects-some-docs-say-yes/3DwBELtQ4I72uYEofR7vql>

Prescripción

Documentos médicos de referencia y promoción farmacéutica: una historia de entrelazamiento

(*Medical Reference Tools and Pharmaceutical Promotion: A History of Entanglement*)

Lea AS, Khurana JK

Ann Intern Med. 2025 Feb;178(2):279-284. doi: 10.7326/ANNALS-24-01959.

Traducido por Salud y Fármacos, *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2025; 28 (2)

Resumen

Los documentos de referencia sobre el conocimiento médico suelen aceptarse acríticamente como guías equilibradas, objetivas, definitivas y basadas en la evidencia. Sin embargo, durante siglos, los libros de texto y manuales se han interrelacionado con los intereses de la industria de diversas maneras. Este ensayo muestra cómo los documentos de referencia se han utilizado como plataformas para la promoción farmacéutica.

Los autores, centrándose en dos documentos de referencia (el Manual Merck y el Manejo del Dolor) describen las complejas y dinámicas formas en que Merck & Company y Purdue Frederick Company utilizaron los textos de referencia médica para promover sus intereses de mercado a lo largo del siglo XX.

Inicialmente, Merck aprovechó su Manual homónimo para promocionar sus propios productos y posteriormente para impulsar su marca en medio de una crisis de relaciones públicas. La influencia de Purdue en los libros de texto y manuales de prescripción de analgésicos fue menos directa: subvencionó la creación del libro de texto insignia de analgésicos y fomentó la buena voluntad de líderes clave, y sí logró moldear la dirección de muchos documentos de referencia en ese campo.

A medida que los documentos de referencia evolucionan a lo largo del siglo XXI, y se combinan con nuevas formas, incluyendo modelos de aprendizaje automático, la perspectiva histórica nos alerta sobre la influencia persistente y las vulnerabilidades de estas ayudas al pensamiento.

Documentos judiciales revelan la presencia de un adyuvante “no divulgado” en la vacuna Gardasil

(*Court Documents Reveal “Undisclosed” Adjuvant in Gardasil vaccine*)

Maryanne Demasi, reports

Maryanne Demasi, febrero 18 de 2025

https://blog.maryannedemasi.com/p/court-documents-reveal-undisclosed?utm_source=post-email-title&publication_id=1044435&post_id=157245391&utm_campaign=email-post-title&isFreemail=true&r=1e6k10&triedRedirect=true

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras* 2025; 28(2)

Tags: coadyuvante no aprobado para estimular la respuesta inmunitaria en la vacuna Gardasil, demanda contra Merck, seguridad de la vacuna contra VPH Gardasil, preocupaciones legales y éticas del consentimiento informado para la administración de la vacuna Gardasil, composición real de la vacuna contra VPH Gardasil

La vacuna Gardasil de Merck contiene un coadyuvante para estimular la respuesta inmunitaria que no está aprobado, y esta información no se comparte con el público. Una demanda está revelando este encubrimiento.

Una demanda contra Merck, en la que se acusa a la empresa de tergiversar la seguridad de su vacuna Gardasil, ha sacado a la luz evidencias contundentes del engaño por parte de la empresa [1].

Los documentos judiciales revelan que Merck era plenamente consciente de la existencia de un adyuvante adicional en Gardasil, que no se comunicó a los receptores de la vacuna, y que no contaba con la aprobación de los organismos reguladores.

Esta revelación plantea serias preocupaciones legales y éticas en relación con el consentimiento informado de los millones de personas que recibieron Gardasil sin tener pleno conocimiento de su composición.

El adyuvante no revelado

Los adyuvantes son sustancias que se añaden a las vacunas, supuestamente para mejorar la respuesta inmunitaria.

En Gardasil, el adyuvante a base de aluminio (AAHS) se añade para ayudar a que el sistema inmunitario reconozca la proteína L1 que se encuentra en las cepas del VPH.

Estas proteínas L1 se autoensamblan en partículas similares a un virus (VLP) que, combinadas con AAHS, constituyen la formulación aprobada de la vacuna. Sin embargo, se ha demostrado que Gardasil también contiene miles de millones de

fragmentos de ADN de la proteína L1 del VPH, que proceden del plásmido de ADN sintético utilizado en la fabricación [2].

He aquí el truco. Los fragmentos de ADN de la proteína L1 del VPH actúan como un segundo adyuvante —que no ha sido aprobado— y hacen que Gardasil sea mucho más inmunogénica que si estos fragmentos no estuvieran presentes. Merck era consciente de esto y no lo reveló al público. De hecho, los documentos judiciales revelan que Merck tomó medidas deliberadas para preservar y retener estos fragmentos de ADN del VPH, en la formulación final de la vacuna.

Procesamiento de Gardasil

Durante la primera parte del proceso de fabricación, se utilizan células de levadura que contienen plásmidos de ADN sintético para producir proteínas L1, que luego se ensamblan en partículas similares a un virus. Posteriormente, esta mezcla se filtra para eliminar los genomas de levadura de mayor tamaño, con el fin de conservar las partículas similares a un virus.

Pero la propia patente de Merck revela que se utilizó un filtro de 0,65 micras, un tamaño suficiente para capturar el ADN nuclear de levadura más grande, pero demasiado grande para atrapar las partículas similares a un virus y el ADN de la proteína L1 del VPH, que son mucho más pequeños [3]. Esto es similar a los mosquitos que se cuelan a través de una malla de alambre, mientras que los residuos más grandes quedan atrapados.

Clarification by microfiltration. Cell lysate was clarified by cross-flow microfiltration in a diafiltration mode as follows. Lysate was transferred to a sterile process tank with a 1-inch diameter inlet and outlet ports. The microfilter was a 0.65 micron pore size hollow-fiber filter cartridge of 5 square feet surface area (A/G Technologies #CFP-6-D-8A, Needham, Mass.) housed in an A/G Technologies Flex-Stand® Benchtop Pilot Hollow Fiber system. The retentate was diafiltered with 3 volumes of Diafiltration Buffer (below) to produce the clarified lysate. Diafiltration Buffer was 0.2 M (Na⁺) MOPS, pH 7.0+0.4 M NaCl.

Clarificación por microfiltración. El lisado celular se clarificó mediante microfiltración de flujo cruzado (o tangencial) en modo de diafiltración, como se indica a continuación. El lisado se transfirió a un tanque de proceso estéril con puertos de entrada y salida de 2,54 cm de diámetro. Se utilizó un cartucho de filtro de fibra hueca de 0,65 micras de tamaño de poro y 5 pies cuadrados de superficie, fabricado por A/G Technologies (n.º CFP-6-D-8A, Needham, MA), alojado en un sistema de fibra hueca Flex-Stand Benchtop Pilot de A/G Technologies. El lisado retenido se diafiltró con tres volúmenes de tampón de diafiltración (abajo) (Nota de SyF Este tampón se utiliza para ajustar el pH y la concentración iónica del lisado clarificado) para obtener el lisado clarificado. El tampón de diafiltración era MOPS 0,2 M (Na⁺), pH 7,0 + NaCl 0,4 M.

Fuente: Recuadro de la izquierda tomado del blog de Maryanne Demasi, reports sobre su artículo: *Court Documents Reveal "Undisclosed" Adjuvant in Gardasil vaccine*, feb 18 de 2025. Recuadro de la derecha traducido por Salud y Fármacos.

A continuación, se lleva a cabo la "etapa de desmontaje-reensamblaje" diseñado para purificar aún más las partículas similares a un virus. En esta etapa se elimina el ADN de la proteína L1 del VPH retenido.

Sin embargo, el polémico descubrimiento en los documentos de Merck, que se muestran a continuación, es que en Gardasil 4 —la versión dirigida a los tipos 6, 11, 16 y 18 del VPH— las partículas similares a un virus que contienen ADN del VPH 18 se omiten en este paso (véase la flecha roja).

Como resultado, las partículas similares a un virus del VPH 18 conservan su estructura esférica, protegiendo y preservando el ADN de la proteína L1 del VPH 18. Esto garantiza que permanezca en el producto acuoso final (PAF).

Una vez que el adyuvante de aluminio se añade al PAF, los tres componentes —partículas similares a un virus, ADN viral y el adyuvante a base de aluminio— se agrupan formando precipitados estables (como se muestra).

Encerrado en este precipitado, el ADN de la proteína L1 del VPH es resistente a la descomposición enzimática y está protegido de las defensas naturales del organismo contra el ADN extraño.

Consecuencias inmunitarias del ADN del VPH

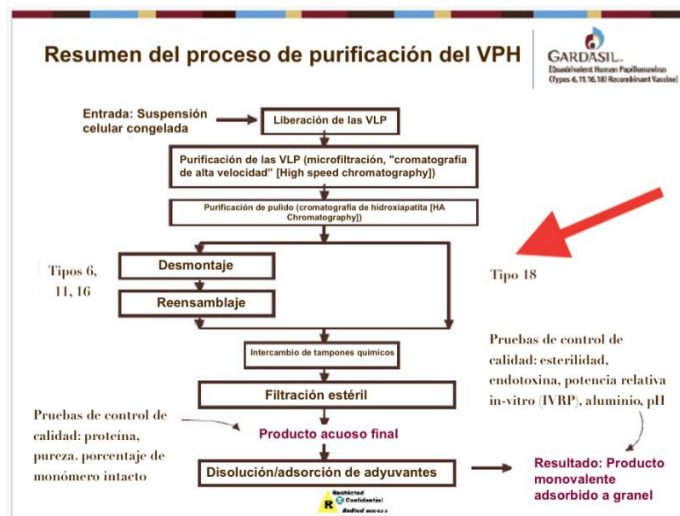
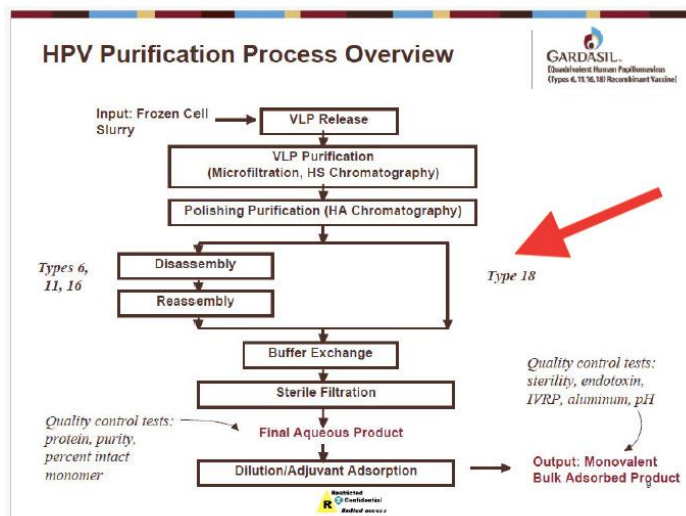
El Dr. Sin Hang Lee, patólogo y experto en pruebas diagnósticas moleculares, ha señalado en documentos judiciales que, si bien la combinación de partículas similares a un virus y el adyuvante a base de aluminio (VLP y AAHS) desencadena una respuesta de anticuerpos, no genera una fuerte respuesta inmunitaria celular.

Sin embargo, la presencia de fragmentos de ADN de la proteína L1 del VPH activa el receptor de tipo Toll 9 (TLR9), lo que amplifica considerablemente la actividad inmunitaria. De hecho, se sabe que Gardasil estimula la respuesta inmunitaria unas 50 veces más que una infección natural.

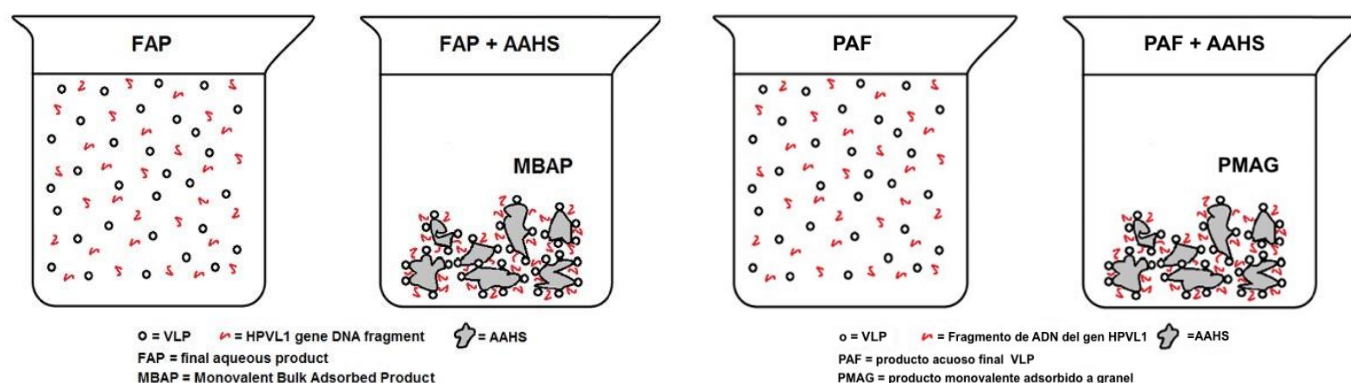
Esta activación inmunitaria excesiva y prolongada puede provocar una pérdida de "tolerancia inmunitaria", es decir, el

sistema inmune no reconoce su propio tejido como benigno, lo que puede dar lugar a enfermedades autoinmunes.

En algunas personas, la cascada inflamatoria resultante se ha relacionado con el síndrome de taquicardia ortostática postural (POTS o *postural orthostatic tachycardia syndrome*) y, en casos excepcionales con consecuencias mortales.



Fuente: Gráfico de la izquierda tomado del blog de Maryanne Demasi, reports sobre su artículo: *Court Documents Reveal "Undisclosed" Adjuvant in Gardasil vaccine*, feb 18 de 2025. Gráfico de la derecha traducido por Salud y Fármacos



Fuente: Gráfico de la izquierda tomado del blog de Maryanne Demasi, reports sobre su artículo: *Court Documents Reveal "Undisclosed" Adjuvant in Gardasil vaccine*, feb 18 de 2025. Gráfico de la derecha traducido por Salud y Fármacos

Esquivando la aprobación regulatoria

Desde hace tiempo, la industria de las vacunas sabe que el ADN sintético puede potenciar la actividad de los adyuvantes.

En 2022, Kaur y sus colegas señalaron que "en algunos casos, los adyuvantes se incorporan deliberadamente al antígeno de la vacuna para mejorar la inmunogenicidad" [4]. Por ejemplo, los oligodesoxinucleótidos CpG (ODN CpG), moléculas sintéticas de ADN, están aprobados por la FDA como adyuvantes en vacunas como Hepelisav-B (para la hepatitis B) y Cyfendus (para el ántrax) [5, 6].

Sin embargo, ningún organismo regulador del mundo ha aprobado todavía el ADN de la proteína L1 del VPH como adyuvante.

Merck no solo no solicitó la aprobación, sino que además ocultó activamente su existencia.

Los esfuerzos de Merck para ocultar el segundo adyuvante

Los correos electrónicos internos presentados ante el tribunal exponen los esfuerzos de Merck por omitir información crítica.

En 2018, el investigador independiente Stephen Tunley, preguntó directamente a CSL Behring Seqirus, el fabricante de Gardasil en Australia, si los fragmentos de ADN del VPH se utilizaban para estimular los TLR9 y potenciar la respuesta inmunitaria.

La directora médica de CSL, la doctora Debra Bourke, redactó inicialmente un correo electrónico en el que reconocía que el ADN del VPH podía actuar como agonista del TLR9, potenciando la respuesta inmunitaria, aunque negaba que la vacuna contuviera ADN viral. Cuando el equipo legal de Merck revisó el borrador, ordenó a CSL que eliminara todas las referencias al ADN y a la activación del TLR9. Barbara Kuter (a la que se hace referencia como "Barb" en el correo electrónico), quien era directora ejecutiva de

Merck, dio instrucciones al Dr. Bourke para que "eliminara los 2 últimos párrafos" y aconsejó que las consultas posteriores se gestionaran por teléfono, en lugar de hacerlo mediante documentación escrita.

El último correo electrónico enviado a Tunley omitía cualquier información sustancial y se limitaba a remitirle a las declaraciones generales que la FDA y la EMA habían publicado en internet.

From: Stephen Tunley [mailto:stephentunley@gmail.com]
Sent: Tuesday, 16 January 2018 10:26 AM
Subject: [EXT] Toll Like Receptors and Gardasil

Dear Professor Cuthbertson

I am writing to you in your role as Chief Scientific Officer and R&D Director of CSL Behring.

I am trying to understand how Gardasil works in terms of antagonising a recipients immune response.

Am I correct in understanding that the Gardasil formulation uses the HPV L1 gene DNA fragments as a toll like receptor 9 agonist to enhance innate immune response to boost antibody production?

I would very much appreciate your insights on this and thank you in advance.

Kind regards

CONFIDENTIAL MRKGAR03170475

De: Stephen Tunley [mailto:stephentunley@gmail.com]
Enviado: martes, 16 de enero de 2018 10:26AM
Asunto: [EXT] Receptores de tipo Toll 9 y Gardasil

Estimado Profesor Cuthbertson,

Le escribo en su calidad de director científico y director de I+D en CSL Behring.

Intento entender cómo funciona Gardasil en términos de antagonizar una respuesta inmune de los receptores.

¿Estoy en lo cierto al entender que la formulación de Gardasil utiliza fragmentos de ADN del gen L1 del VPH como agonista del receptor tipo Toll 9 para potenciar la respuesta inmunitaria innata y aumentar la producción de anticuerpos?

Apreciaría mucho su opinión al respecto y le agradezco de antemano.

Saludos cordiales

CONFIDENTIAL MRKGAR03170475

Fuente: Recuadro de la izquierda tomado del blog de Maryanne Demasi, reports sobre su artículo: *Court Documents Reveal "Undisclosed" Adjuvant in Gardasil vaccine*, feb 18 de 2025. Recuadro de la derecha adaptado y traducido por Salud y Fármacos

25 January 2018

Dear Mr Tunley,

I am writing to you on behalf of Andrew Cuthbertson, whom you contacted via email on Tuesday 16th January 2018.

Gardasil® (Quadrivalent Human Papillomavirus Recombinant vaccine) contains virus like particles (VLPs), which are protein shells that help stimulate immunity to Human Papillomavirus (HPV). VLPs are comprised of HPV L1 protein fragments arranged in such a way that closely resembles the naturally occurring virus. The VLPs do not contain any HPV viral DNA.¹

Although there is still much to be discovered in the field of immunology, it is widely accepted that toll like receptors (TLRs) play a key role in the detection of naturally occurring pathogens (including viruses) and in the subsequent initiation of an immune response.² A number of TLRs have been shown to be specifically involved in the detection and clearance of HPV infection.³ A subset of TLRs (including TLR9) is understood to detect viral pathogens solely via binding to viral DNA fragments⁴ and as stated above, the VLPs do not contain viral DNA.¹

Yours sincerely

Debra Bourke
 Medical Manager
 Seqirus

References:

1. Gardasil® Approved Product Information. May 2017.
2. Arpaia N & Barton GM. Toll-like receptors: key players in antiviral immunity. Curr Opin Virol. 2011;1(6):447-54.
3. Daud II, et al. Association between Toll-like Receptors expression and Human Papillomavirus Type 16 Persistence. Int J Cancer. 2011;128(4):879-886.
4. Barton GM. Viral recognition by Toll-like receptors. Semin Immunol. 2007;19(1):33-40.

25 de enero de 2018

Estimado Sr. Tunley,

Le escribo en nombre de Andrew Cuthbertson, con quien se puso en contacto por correo electrónico, el martes 16 de enero de 2018.

Gardasil (vacuna tetravalente recombinante contra el virus del papiloma humano) contiene partículas similares a un virus (VLPs), que son envolturas proteicas que ayudan a estimular la inmunidad contra el virus del papiloma humano (VPH). Las partículas similares a un virus están compuestas por fragmentos de la proteína L1 del VPH dispuestos de tal forma que se asemejan mucho al virus natural. Las partículas similares a un virus no contienen ADN viral del VPH¹.

Aunque todavía queda mucho por descubrir en el campo de la inmunología, está ampliamente aceptado que los receptores tipo Toll (TLR) desempeñan un papel clave en la detección de patógenos naturales (incluyendo los virus) y en el subsiguiente inicio de una respuesta inmunitaria². Se ha demostrado que varios TLR participan específicamente en la detección y eliminación de la infección por VPH³. Se entiende que un subconjunto de TLRs (incluyendo TLR9) detecta patógenos virales, únicamente a través de la unión a fragmentos de ADN viral^{2,4}, y, como se ha indicado anteriormente, las partículas similares a un virus no contienen ADN viral¹.

Atentamente,

Debra Bourke
 Directora médica
 Seqirus

Referencias:

1. Gardasil Approved Product Information. May 2017.
2. Arpaia N & Barton GM. Toll-like receptors: key players in antiviral immunity. Curr Opin Virol. 2011;1(6):447-54.
3. Daud II, et al. Association between Toll-like Receptors expression and Human Papillomavirus Type 16 Persistence. Int J Cancer. 2011;128(4):879-886.
4. Barton GM. Viral recognition by Toll-like receptors. Semin Immunol. 2007;19(1):33-40.

Fuente: Recuadro de la izquierda tomado del blog de Maryanne Demasi, reports sobre su artículo: *Court Documents Reveal "Undisclosed" Adjuvant in Gardasil vaccine*, feb 18 de 2025. Recuadro de la derecha adaptado y traducido por Salud y Fármacos

We have had several conversations here with both MRL & legal about this question. We would recommend that you delete the last 2 paragraphs of your response to Mr. Tunley & simply refer this individual to the previous statements from the FDA & EMA on this topic (included in the attached email).

The text could read something like "In response to your question, we refer you to the previous documents from the FDA and EMA on this topic" (and then attach the FDA & EMA statements).

If you have any questions, let's set up a quick TC rather than discuss via email.

Thanks.

Barb

Hemos tenido varias conversaciones sobre esta cuestión con MRL (Margaret River Law) & Legal. Le recomendamos que elimine los 2 últimos párrafos de su respuesta al Sr. Tunley y que simplemente remita a esta persona a las declaraciones anteriores de la FDA & EMA sobre este tema (incluidas en el correo electrónico adjunto).

El texto podría ser algo como "En respuesta a su pregunta, le referimos a los documentos anteriores desde la FDA y la EMA sobre este tema" (y luego adjuntar las declaraciones de la FDA & EMA).

Si tiene alguna pregunta, organicemos un breve CT, en lugar de discutirla vía correo electrónico.

Gracias.
 Barb

Fuente: Recuadro superior tomado del blog de Maryanne Demasi, reports sobre su artículo: *Court Documents Reveal "Undisclosed" Adjuvant in Gardasil vaccine*, feb 18 de 2025. Recuadro inferior adaptado y traducido por Salud y Fármacos

Dear Mr Tunley,
I am writing to you on behalf of Andrew Cuthbertson, whom you contacted via email on Tuesday 16th January 2018.

In response to your question, we refer you to the previous documents from the US Food and Drug Administration (FDA) and the European Medicines Agency (EMA) on this topic.^{1,2}

Yours sincerely

Debra Bourke
Medical Manager
Seqirus

References:

1. U.S. Department of Health and Human Services. FDA Information on Gardasil - Presence of DNA Fragments Expected, No Safety Risk; [Updated Oct 21 2011]. Available from: <https://www.fda.gov/ForConsumers/ConsumerUpdates/ucm276859.htm> [Accessed March 2018].
2. European Medicines Agency. New and press releases - European Medicines Agency replies to concerns of Sane Vax Inc; [Updated Oct 23 2011]. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2011/09/news_detail_001350.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1 [Accessed March 2018].

Estimado Sr Tunley,

Le escribo en nombre de Andrew Cuthbertson, con quien se puso en contacto por correo electrónico el martes 16 de enero de 2018.

En respuesta a su pregunta, le remitimos a los documentos anteriores de la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) y de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) sobre este tema.^{1,2}

Atentamente,

Debra Bourke
Directora médica
Seqirus

Referencias:

1. U.S. Department of Health and Human Services. FDA Information on Gardasil Presence of DNA Fragments Expected, No Safety Risk; [Updated Oct 21, 2011]. Available from: <https://www.fda.gov/ForConsumers/ConsumerUpdates/ucm276859.htm> [Accessed March 2018].
2. European Medicines Agency. New and press releases of Sane Vax Inc; [Updated Oct 23, 2011]. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2011/09/news_detail_001350.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1 [Accessed March 2018].

Fuente: Recuadro superior tomado del blog de Maryanne Demasi, reports sobre su artículo: *Court Documents Reveal "Undisclosed" Adjuvant in Gardasil vaccine*, feb 18 de 2025. Recuadro inferior adaptado y traducido por Salud y Fármacos

Etiqueta del producto engañosa y falta de consentimiento informado

Incluso hoy en día, la información sobre el producto Gardasil (distribuida por CSL Seqirus) y los organismos reguladores de Australia y Europa, siguen engañando al público [7].

El prospecto de Gardasil en Europa afirma explícitamente que "las partículas similares a un virus no contienen ADN viral", una afirmación falsa que el Dr. Lee ya refutó en 2011 [8, 9].

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotheapeutic group: Viral Vaccine, ATC code: J07BM01

Mechanism of Action

Gardasil is an adjuvanted non-infectious recombinant quadrivalent vaccine prepared from the highly purified virus-like particles (VLPs) of the major capsid L1 protein of HPV types 6, 11, 16 and 18. The VLPs contain no viral DNA, they cannot infect cells, reproduce or cause disease. HPV only infects humans, but animal studies with analogous papillomaviruses suggest that the efficacy of L1 VLP vaccines is mediated by the development of a humoral immune response.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Vacuna vírica, código ATC: J07BM01

Mecanismo de acción

Gardasil es una vacuna tetravalente recombinante adyuvada no infecciosa, preparada a partir de las partículas similares a un virus (VLP) altamente purificadas, de la cápside mayor de la proteína L1 de los tipos 6, 11, 16 y 18 del VPH. Las partículas similares a un virus no contienen ADN viral, no pueden infectar células, reproducirse ni causar enfermedades. El VPH solo infecta a los humanos, pero los estudios en animales con análogos del virus del papiloma sugieren que la eficacia de las vacunas de VLP L1 está mediada por el desarrollo de una respuesta inmunitaria humoral.

Fuente: Recuadro de la izquierda tomado del blog de Maryanne Demasi, reports sobre su artículo: *Court Documents Reveal "Undisclosed" Adjuvant in Gardasil vaccine*, feb 18 de 2025. Recuadro de la derecha adaptado y traducido por Salud y Fármacos

No revelar la presencia de un adyuvante secundario no aprobado atenta contra la transparencia y el consentimiento informado. Millones de personas en todo el mundo han recibido esta vacuna, sin tener pleno conocimiento de su contenido o de sus posibles efectos a nivel inmunológico.

Esto no solo es una falta ética, también puede representar una violación legal. Los pacientes tenían derecho a estar informados

sobre el adyuvante secundario y los riesgos que conlleva antes de recibir la vacuna.

A pesar de las reiteradas solicitudes de comentarios, el profesor Ian Frazer (coinventor de la vacuna contra el VPH, y Australiano del Año en 2006), no ha respondido a las preguntas sobre este asunto.

A medida que se desarrolla este litigio de gran importancia, se pone de manifiesto la urgente necesidad de fortalecer la supervisión reguladora y la rendición de cuentas de las empresas. Los gobiernos y las agencias de salud pública siguen promocionando Gardasil, a pesar de que cada vez hay más evidencias de engaño.

El juicio, celebrado en un tribunal de Los Ángeles la semana pasada, se ha pospuesto hasta septiembre de 2025, lo que significa que las preguntas cruciales se quedan sin respuesta y que muchas personas permanecen a la espera de una resolución que determine si habrá justicia para los perjudicados por la vacuna.

Comentario de Salud y Fármacos

Los documentos revelados en el artículo sobre las presuntas irregularidades técnicas, éticas y legales (extremadamente graves) durante el desarrollo, autorización y comercialización de Gardasil, socavan la confianza en los programas de vacunación, incluso de aquellos con evidencia sólida, y plantean la necesidad imperiosa de reevaluar el perfil de seguridad de la vacuna contra VPH Gardasil mediante estudios verdaderamente independientes. Es urgente asegurar la vigilancia post comercialización y promover transparencia científica.

Si las acusaciones denunciadas son confirmadas judicialmente en el juicio que se ha postergado para septiembre, estaríamos ante uno de los mayores escándalos de mala conducta científica y farmacéutica desde el caso Vioxx, también protagonizado por Merck, lo cual exige una respuesta contundente de las autoridades sanitarias y una revisión ética de las prácticas técnico-científicas, clínicas y regulatorias vigentes en la industria farmacéutica.

De ser cierto el ocultamiento de efectos adversos para favorecer la aprobación acelerada de la vacuna tetravalente contra el VPH Gardasil, sin controles rigurosos, se habría expuesto a millones de niñas, niños y adolescentes a una vacuna que no cumplió adecuadamente los criterios de evaluación de seguridad, con el consecuente daño potencial a estas generaciones de personas vacunadas sin la información completa sobre los verdaderos riesgos a los que se expusieron por el presunto uso de adyuvantes no informados por el fabricante y por lo tanto no aprobados para la elaboración de la vacuna.

Los hechos se configurarían en una violación directa del principio de autonomía y del requisito ético de consentimiento

libre e informado, tal como lo exige la Declaración de Helsinki y las regulaciones de la FDA y la EMA.

Cabe resaltar que, en el 2011, la FDA sabía que Merck era consciente de que la vacuna contenía fragmentos residuales de ADN recombinante específico del VPH L1, pero no exigió que se estudiaran sus posibles efectos con mayor detenimiento. Swissmedic solicitó información adicional, pero acabó desistiendo [10].

Referencias:

1. Demasi, M., PhD. EXCLUSIVE: Internal emails reveal Merck's negligence in Gardasil safety testing. Maryanne Demasi, reports. February 9, 2025-b. https://blog.maryannedemasi.com/p/exclusive-internal-emails-reveal?utm_source=publication-search
2. Demasi, M., PhD. EXCLUSIVE: Internal emails reveal Merck's negligence in Gardasil safety testing. Maryanne Demasi, reports. February 9, 2025-b. <https://blog.maryannedemasi.com/p/exclusive-internal-emails-reveal>
3. Cook, J. C. Process for purifying human papillomavirus virus-like particles. Google Patents. (n.d.). <https://patents.google.com/patent/US6602697B1/en>
4. Arshpreet Kaur, A., Baldwin, J., Brar, D. Toll-like receptor (TLR) agonists as a driving force behind next-generation vaccine adjuvants and cancer therapeutics. Elsevier. October, 2022. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1367593122000576#bib92>
5. HEPLISAV-B. U.S. Food and Drug Administration. September 12, 2024. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/vaccines/heplisav-b>
6. CYFENDUS. U.S. Food and Drug Administration. August 14, 2023. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/vaccines/cyfendus>
7. Product and Consumer Medicine Information Licence. TGA EBS. (n.d.). <https://www.ebs.tga.gov.au/ebs/picmi/picmirepository.nsf/pdf?OpenAgent&id=CP-2015-PI-02012-1&d=20250217172310101>
8. Gardasil 9, INN-Human Papillomavirus 9 valent Vaccine (Recombinant, adsorbed). European Medicines Agency. (n.d.). https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gardasil-9-epar-product-information_en.pdf
9. Lee, S. H. Detection of human papillomavirus (HPV) L1 gene DNA possibly bound to particulate aluminum adjuvant in the HPV vaccine Gardasil®. Journal of Inorganic Biochemistry. December, 2012; 117, 85–92. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2012.08.015>
10. Maryanne Demasi. Internal emails reveal Merck's negligence in Gardasil safety testing. Merck knew its Gardasil vaccine was contaminated with HPV DNA fragments but failed to conduct proper tests and the regulators helped cover it up. 9 de febrero de 2025 <https://substack.com/home/post/p-156651477>

Guía: La suplementación rutinaria con vitamina D es innecesaria para prevenir enfermedades en adultos sanos (Guideline: Routine Vitamin D Supplementation Unnecessary for the Prevention of Disease in Healthy Adults)

Worst Pills, Best Pills, marzo de 2025

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2025; 28 (2)*

Tags: suplementación con vitamina D en adultos sanos, Guía de la Sociedad de Endocrinología sobre suplementación de Vitamina D

Entre 1999 y 2014, la ingesta diaria de suplementos que contienen vitamina D por los adultos estadounidenses aumentó del 0,3% al 18% [1]. Los beneficios de dicho aumento, especialmente para aquellos que no tienen deficiencia de vitamina D y carecen de factores de riesgo relacionados, son

cuestionables.

Una nueva guía, financiada por la Endocrine Society, desaconseja la suplementación empírica con vitamina D para prevenir enfermedades en adultos sanos menores de 75 años, aunque sugiere que dicha suplementación puede ser útil en otras poblaciones, incluyendo individuos de 75 años o más [2].

La guía definió la suplementación empírica de vitamina D como la ingesta de vitamina D por encima de la dosis diaria recomendada, sin haber analizado los niveles de vitamina D en sangre. Según la guía, la ingesta adicional de vitamina D se limita al consumo de alimentos enriquecidos con vitamina D, o a la ingesta de suplementos de vitamina D o fórmulas vitamínicas que contienen vitamina D, normalmente en forma de pastillas o gotas.

La guía se publicó en julio de 2024 en la revista médica *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* y fue elaborada por 14 expertos, de los cuales solo uno había declarado tener conflictos de intereses. Varias organizaciones estadounidenses e internacionales, entre ellas la Asociación Americana de Endocrinología Clínica (*American Association of Clinical Endocrinology*) y la Sociedad Europea de Endocrinología (*European Society of Endocrinology*), copatrocinaron la guía.

Acerca de la vitamina D

La vitamina D es una vitamina liposoluble que favorece la absorción del calcio en el intestino y mantiene los niveles adecuados de calcio y fosfato en la sangre, que son necesarios para la mineralización normal de los huesos [3]. También desempeña otras funciones en el organismo, como reducir la inflamación y regular el crecimiento celular.

La vitamina D se encuentra de forma natural en los pescados grasos (como la trucha y el salmón) y en los aceites del hígado de pescado (véanse ejemplos en el cuadro siguiente). El hígado de res, el queso y la yema de huevo contienen pequeñas cantidades de vitamina D. Los alimentos enriquecidos (incluyendo la leche y los cereales para el desayuno), son una fuente importante de vitamina D en las dietas de la población estadounidense.

Es importante destacar que la vitamina D se puede producir de forma natural en la piel durante la exposición directa a la luz solar. Algunos expertos sugieren que de 5 a 30 minutos de exposición al sol de los brazos, cara, manos y piernas (sobre todo entre las 10 de la mañana y las 4 de la tarde) sin protección solar, al menos dos veces por semana, produce suficiente vitamina D.

Las guías nutricionales recomiendan que los lactantes sanos consuman 400 unidades internacionales (UI) de vitamina D al día, y que las personas sanas entre 1 y 70 años de edad consuman 600 UI de vitamina D al día. Después de los 70 años, la cantidad diaria recomendada aumenta a 800 UI.

Existen dos formas principales de vitamina D: colecalciferol (vitamina D3) y ergocalciferol (vitamina D2). La mayoría de las multivitaminas contienen entre 800 y 1.000 UI de vitamina D.

Cuadro: Ejemplos de fuentes alimenticias de vitamina D y su contenido de dicha vitamina [4, 5]

Alimento (ración estándar)	Vitamina D (unidades internacionales)
Aceite de hígado de bacalao (1 cucharada)	1,360
Trucha arcoíris de agua dulce (3 onzas)	645
Salmón, varios (3 onzas)	383-570
Atún claro, enlatado (3 onzas)	231
Arenque (3 onzas)	182
Sardinas enlatadas (3 onzas)	164
Tilapia (3 onzas)	127
Leche de soya sin azúcar (1 taza)	119
Platija (3 onzas)	118
Leche baja en grasa (1 taza)	117
Yogur natural bajo en grasas (8 onzas)	116
Leche de almendras, sin azúcar, enriquecida (1 taza)	107
Zumo de naranja, 100%, enriquecido (1 taza)	100
Queso americano, bajo en grasa o sin grasa, enriquecido (1,5 onzas)	85

Nuevas recomendaciones de las guías

Las recomendaciones de las guías de la Endocrine Society [6] se basan en una revisión sistemática de la evidencia, procedente principalmente de ensayos clínicos aleatorizados, que se centró en el uso de la vitamina D en la población general sin indicaciones establecidas para el tratamiento o análisis de vitamina D en sangre [7].

La guía no incluyó a lactantes porque las recomendaciones existentes apoyan la suplementación empírica rutinaria de vitamina D en lactantes sanos, para prevenir el raquitismo (debilitamiento de los huesos en niños, causado por la deficiencia de vitamina D).

Basándose en evidencias de baja certeza, la guía sugiere la suplementación empírica diaria de vitamina D, en niños y adolescentes sanos (entre 1 y 18 años), para prevenir el raquitismo nutricional y posiblemente reducir el riesgo de infecciones del tracto respiratorio.

En cambio, en el caso de mujeres adultas sanas que no estén embarazadas (entre 19 y 74 años), las guías desaconsejan la suplementación empírica rutinaria con vitamina D. En su lugar, sugieren que los adultos en este grupo amplio de edad se deberían limitar a consumir la cantidad diaria recomendada de vitamina D. Esta recomendación se basa en la falta de evidencia concluyente que apoye el beneficio de la suplementación para

reducir el riesgo de fracturas, caídas, infecciones u otros problemas en este grupo de edad. En este grupo de edad, las guías sugieren la suplementación empírica rutinaria con vitamina D solo en dos categorías de personas sanas: las que tienen un alto riesgo de desarrollar diabetes y las mujeres embarazadas.

En adultos sanos de 75 años o más, la guía sugiere la suplementación empírica rutinaria de vitamina D porque la evidencia de certeza moderada sugiere que la suplementación podría reducir la mortalidad.

Cuando se consideran los suplementos alimenticios empíricos de vitamina D, la guía sugiere dosis diarias bajas, en lugar de dosis altas administradas de forma intermitente (como semanal o mensualmente), porque la evidencia muestra que las dosis altas pueden causar efectos adversos (como niveles altos de calcio en la sangre y cálculos renales).

Debido a la falta de evidencia que apoye la necesidad de tener ciertos niveles de vitamina D en sangre para prevenir enfermedades, las guías desaconsejan la realización de pruebas rutinarias para establecer la dosis de vitamina D en individuos sanos.

La guía no sugiere dosis empíricas específicas de vitamina D para prevenir enfermedades, porque en los ensayos clínicos se ha utilizado una amplia gama de dosis de suplementos.

Es importante destacar que la guía no se aplica a las personas que padezcan condiciones médicas que afecten a la fisiología de la vitamina D (incluyendo aquellos con cirugía de bypass gástrico o enfermedad inflamatoria intestinal o malabsorción) o a aquellos que presenten síntomas óseos que podrían deberse a osteomalacia (debilitamiento de los huesos en adultos, a causa de una deficiencia de vitamina D). En estas personas, puede ser necesario administrar dosis más altas de suplementos de vitamina D y realizar análisis rutinarios de dicha vitamina [8].

¿Qué hacer?

Por lo general, el Grupo de Investigación en Salud de Public Citizen recomienda obtener suficiente vitamina D de fuentes alimenticias y de la exposición directa al sol, en lugar de hacerlo

mediante suplementos. Los adultos en riesgo de sufrir una deficiencia de vitamina D, que padecen osteoporosis u osteomalacia u otras patologías, deberían consultar a sus médicos sobre la suplementación con vitamina D. Los adultos sanos mayores de 75 años, y los padres o tutores de niños y adolescentes, pueden comentar las nuevas recomendaciones con sus médicos, teniendo en cuenta que la evidencia a favor de la suplementación empírica en estos grupos de edad no es sólida.

Para obtener información detallada sobre temas importantes de nutrición y salud para cada etapa de la vida, consulte las Guías Alimentarias para los estadounidenses, 2020-2025, de los Departamentos de Agricultura y de Salud y Servicios Humanos (disponibles en bit.ly/3Q8hmug).

Referencias

1. Rooney MR, Harnack L, Michos ED, et al. Trends in use of high-dose vitamin D supplements exceeding 1000 or 4000 international units daily, 1999-2014. *JAMA*. 2017;317(23):2448-2450.
2. Demay MB, Pittas AG, Bikle DD, et al. Vitamin D for the prevention of disease: An Endocrine Society Clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2024;109(8):1907-1947.
3. Office of Dietary Supplements. National Institutes of Health. Vitamin D: Fact sheet for health professionals. April 22, 2022. <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminD-HealthProfessional/>. Accessed December 31, 2024.
4. Department of Agriculture. Food sources of vitamin D. August 2024. <https://www.dietaryguidelines.gov/sites/default/files/2024-08/Food-Sources-Vitamin-D-Standard-508C.pdf>. Accessed December 31, 2024.
5. Office of Dietary Supplements. National Institutes of Health. Vitamin D: Fact sheet for health professionals. April 22, 2022. <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminD-HealthProfessional/>. Accessed December 31, 2024.
6. Demay MB, Pittas AG, Bikle DD, et al. Vitamin D for the prevention of disease: An Endocrine Society Clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2024;109(8):1907-1947.
7. Shah VP, Nayfeh T, Alsawaf Y, et al. A Systematic review supporting the Endocrine Society clinical practice guidelines on vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab*. 2024;109(8):1961-1974.
8. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(7):1911-1930.

Experiencia con tafamidis en la amiloidosis hereditaria por transtiretina con neuropatía periférica en Brasil

(Real-world tafamidis experience in hereditary transthyretin amyloidosis with peripheral neuropathy in Brazil)

Luis Felipe Pinto, Marcus V Pinto, Paula Accioli, Gabriela Amorim, Renata Gervais de Santa Rosa et al.

Arq. Neuropsiquiatr. 83 (1), 2025. <https://doi.org/10.1055/s-0044-1793936> <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39814002/>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2025; 28 (2)

Tags: *tafamidis*, estabilizador cinético, amiloidosis hereditaria por transtiretina (TTR), neuropatía periférica, tratamiento modificador de la amiloidosis hereditaria por TTR

Resumen

Antecedentes: El *tafamidis* es un estabilizador cinético que se une al gen de la transtiretina (TTR), inhibiendo su disociación. Es el único tratamiento disponible en el Formulario Terapéutico Nacional (FTN) del Sistema Único de Salud (SUS) que modifica la amiloidosis hereditaria por TTR con neuropatía periférica (ATTRv-PN).

Objetivo: Evaluar si en la experiencia práctica brasileña la eficacia y la seguridad de *tafamidis* son comparables a los resultados de los ensayos clínicos.

Métodos: Estudiamos retrospectivamente a todos los pacientes con ATTRv-PN que fueron evaluados en nuestro centro entre septiembre de 2011 y marzo de 2022 (fecha de corte de recopilación de datos), iniciaron el tratamiento con *tafamidis* y tuvieron al menos una visita de seguimiento seis meses después del inicio del tratamiento farmacológico. Se compararon los resultados neurológicos y funcionales desde el día uno (D1) del tratamiento con *tafamidis* (basal) hasta el último seguimiento.

Resultados: En total, se incluyeron 33 pacientes, 18 (55%) de los cuales eran mujeres. Todos los pacientes eran portadores de la mutación V30M de ATTRv-PN, y 20 (61%) presentaron ATTRv-PN de inicio temprano (IE). Al inicio, la mediana de edad de la muestra fue de 40 años (rango intercuartílico [RIC]: 36-68), la mediana del puntaje en la Escala de Deterioro Neuropático (NIS) fue de 10 puntos (RIC: 6-24) y la mediana del índice de masa corporal (IMC) fue de 26 (RIC: 23-28) kg/m². El tiempo medio de seguimiento fue de 3,4 años. En el último seguimiento, el IMC, el deterioro neurológico y el nivel de discapacidad

empeoraron ligeramente en comparación con el inicio, mientras que los hallazgos de los estudios de conducción nerviosa se mantuvieron estables. Estos mismos resultados se observaron en pacientes con ATTRv-PN de inicio temprano y de inicio tardío. Un total de 25 pacientes (75,8%) respondieron y 8 (24,2%), no respondieron.

Conclusión: La eficacia y la seguridad de *tafamidis* reportada en ensayos clínicos se pueden aplicar a los pacientes brasileños con ATTRv-PN de inicio temprano y de inicio tardío.

Dosis de toxina botulínica en pacientes en tratamiento por espasmo hemifacial: ¿hay que modificarla durante el seguimiento?

(*Dosage of botulinum toxin in patients undergoing treatment for hemifacial spasm: is there modification during follow-up?*)

Fátima de Menezes Dantas, Felipe Olobardi Freire, Agábio Diógenes Pessoa Neto et al.

Arq Neuropsiquiatr. 83 (1), 2025. <https://doi.org/10.1055/s-0044-1793935>

<https://www.scielo.br/j/anp/a/yQbxK5zmbmw9vJqtdYfywxD/abstract/?lang=en>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2025; 28 (2)

Tags: toxina botulínica, espasmo hemifacial, seguimiento durante el tratamiento con toxina botulínica

Antecedentes: El trastorno del movimiento conocido como espasmo hemifacial se caracteriza por contracciones involuntarias de los músculos inervados por el nervio facial. El tratamiento de elección para esta afección son las inyecciones de toxina botulínica.

Objetivo: Analizar la dosis de toxina botulínica en pacientes sometidos a tratamiento para el espasmo hemifacial durante un período de 14 años.

Métodos: Se realizó un estudio retrospectivo de las historias clínicas de pacientes que recibieron tratamiento en el Servicio de Neurología del Hospital Universitario Onofre Lopes, Universidad Federal de Rio Grande do Norte, entre 2010 y 2024.

Resultados: Un total de 151 pacientes cumplieron los criterios de inclusión. La dosis de toxina botulínica reveló un aumento

estadísticamente significativo durante los primeros 3,46 años de seguimiento. A largo plazo, se observó una tendencia hacia la estabilización de la dosis. La mediana de latencia para el inicio del efecto fue de cuatro días, mientras que la mediana de duración del efecto fue de tres meses. Todos los efectos secundarios fueron temporales, siendo los más frecuentes la debilidad hemifacial (17,9%) y la ptosis palpebral (3,3%). La mayoría de los pacientes presentaron espasmo hemifacial primario (88,1%), identificándose un conflicto neurovascular (compresión del nervio facial por un vaso) en el 24,1% de los casos.

Conclusión: El aumento de la dosis de toxina botulínica durante los primeros años podría explicarse por el ajuste de la dosis para controlar el espasmo hemifacial con las dosis más bajas posibles. Este aumento también podría estar asociado a un intervalo prolongado entre las aplicaciones. La estabilización de la dosis tiende a lograrse con el tiempo, lo que indica que la enfermedad está controlada.

Impacto de suspender *tirzepatida*: ¿el peso perdido vuelve?

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2025; 28 (2)

Tags: recuperación del peso perdido tras la suspensión de *tirzepatida*, uso prolongado de *tirzepatida*, efectos adversos de *tirzepatida*

El ensayo clínico de fase 3 SURMOUNT-4 evaluó el impacto de mantener el tratamiento con *tirzepatida* en la pérdida de peso, en adultos con obesidad o sobrepeso, y una comorbilidad relacionada (excluyendo diabetes). El estudio se realizó en 70 centros de 4 países, e incluyó una fase inicial abierta de 36 semanas con *tirzepatida* (dosis máxima tolerada de 10 o 15 mg semanales), seguida por una fase doble ciego de 52 semanas en la que 670 participantes fueron asignados aleatoriamente a continuar con *tirzepatida* o cambiar a placebo [1].

Los resultados mostraron que, tras las primeras 36 semanas, los participantes perdieron en promedio un 20,9% de su peso. Después de la aleatorización, quienes continuaron con *tirzepatida*

perdieron un 5,5% adicional, mientras que quienes cambiaron a placebo recuperaron un 14,0% del peso perdido. Al final del estudio (semana 88), el 89,5% del grupo tratado con *tirzepatida* mantuvo al menos el 80% de la pérdida de peso inicial, en comparación con solo el 16,6% en el grupo placebo. La reducción total de peso desde el inicio fue del 25,3% con *tirzepatida* y del 9,9% con placebo. Los efectos adversos más comunes fueron gastrointestinales, generalmente leves a moderados [1].

Conclusión: La interrupción del tratamiento con *tirzepatida* resulta en una recuperación significativa del peso perdido, mientras que su continuación permite mantener e incluso aumentar la pérdida de peso inicial.

Fuente Original:

I. Aronne, L; Sattar, N; Horn, D; et al. Continued Treatment With Tirzepatide for Maintenance of Weight Reduction in Adults With

Obesity. The SURMOUNT-4 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2024;331(1):38-48. doi:10.1001/jama.2023.24945. <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2812936>

Análisis de la eficacia de la premedicación en la prevención de reacciones adversas tempranas al suero antiveneno, de 2017 a 2021: un estudio de cohorte

(Analysis of the effectiveness of premedication in preventing early adverse reactions to antivenom serum from 2017 to 2021: A cohort study)

Gustavo Abud Priedols, Jonas Ahler Meira Alves, Jordana Meirelles de Oliveira, Jéssica Vertuan Rufino, et al.

Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences 61(8), 2025. <https://doi.org/10.1590/s2175-97902025e23833>

<https://www.scielo.br/j/bjps/a/3WMxhvYJjNzJdZGzZ5gs9gt/abstract/?lang=en>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2025; 28 (2)

Tags: eficacia de la premedicación en envenenamientos, suero antiveneno, prevención de reacciones adversas tempranas, accidentes con animales venenosos

Resumen

El objetivo del estudio fue analizar la efectividad del uso de un protocolo de premedicación antes de aplicar el Suero Antiveneno (SAV) para prevenir reacciones adversas tempranas (RAT) al mismo.

Se trata de un estudio de cohorte realizado con datos del Centro de Información y Asistencia Toxicológica de Londrina (CIATox-Londrina) del Hospital Universitario de la Universidad Estatal de Londrina. La base de datos incluye a pacientes que recibieron tratamiento con SAV entre enero de 2017 y diciembre de 2021. La variable independiente fue la aplicación del protocolo de premedicación y la variable dependiente fue la aparición de RAT tras la administración del SAV.

Se dio seguimiento a los pacientes hasta que recibieron el alta hospitalaria. La asociación entre las variables se analizó mediante el cálculo del riesgo relativo (RR) y su intervalo de confianza del 95% (IC del 95%).

Hubo 806 accidentes con animales venenosos, de los cuales una minoría (8,1%; n=65) presentó RAT, y los síntomas más frecuentes se relacionaron con manifestaciones dermatológicas y respiratorias. El protocolo de premedicación con SAV se aplicó en el 96,6% (n=734) de los casos.

No se observó diferencia estadísticamente significativa en la incidencia de RAT entre los que recibieron el protocolo de premedicación antes de aplicar el SAV y los que no lo recibieron, ni en los modelos sin ajustar (RR: 1,487; IC del 95 %: 0,530-4,174) ni en los modelos ajustados (RR: 1,482; IC del 95 %: 0,522-4,210). Se desaconseja la premedicación cuando haya que aplicar SAV por su escasa eficacia en la prevención de la RAT.

Diabetes, EPOC y Migraña

Metformina: deficiencia de vitamina B12 (*Metformin: vitamin B12 deficiency*)

Prescrire International 2025; 34 (267): 50

Traducido por Salud y Fármacos, *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2025; 28 (2)

Tags: deficiencia de vitamina B12 asociada a la prescripción de metformina, anemia megaloblástica asociada a consumo de metformina

En 2023, un equipo de Singapur publicó un estudio sobre la deficiencia de vitamina B12 en una cohorte de pacientes con diabetes tipo 2 [1].

El estudio incluyó a 592 pacientes con diabetes tipo 2 tratados en el contexto de la atención primaria, de los cuales dos tercios tenían entre 60 y 79 años. De ellos, 164 (aproximadamente un 28%) tenían una deficiencia de vitamina B12 documentada por al menos una prueba plasmática. Para identificar los factores de riesgo subyacentes tras esta deficiencia, se comparó a estos 164 pacientes con quienes no la tenían [1].

Los principales factores de riesgo para la deficiencia de vitamina B12 fueron una dieta vegetariana (razón de probabilidades ajustada 22; intervalo de confianza del 95% [IC95]: 4-104). Las principales fuentes alimenticias de vitamina B12 son las vísceras (principalmente el hígado), el pescado, los huevos, la carne y los productos lácteos [2].

Después de tomar en cuenta diferentes factores de riesgo, también se descubrió que la deficiencia de vitamina B12 era más frecuente en los pacientes que tomaban *metformina*, con un riesgo que aumentaba con las dosis diarias más altas de este medicamento. Otro factor de riesgo fue tener 80 años o más.

La *metformina* reduce la absorción intestinal de la vitamina B12. Los niveles bajos de esta vitamina pueden provocar anemia megaloblástica y neuropatía periférica [3,4].

Los demás factores de riesgo conocidos para la deficiencia de vitamina B12 son las enfermedades gástricas o intestinales, la cirugía bariátrica y la exposición a algunos medicamentos, como los inhibidores de la bomba de protones, los antagonistas de los receptores H2 y el óxido nítrico [3].

En la práctica, se debería monitorear la concentración plasmática de vitamina B12 en los pacientes que toman *metformina* (por ejemplo, una vez por año), sobre todo si están tomando dosis diarias altas, para que se puedan hacer ajustes en la dieta o indicar un suplemento, de ser necesario.

Referencias

1. Wee AKH and Sultana R "Determinants of vitamin B12 deficiency in patients with type-2 diabetes mellitus - A primary-care retrospective cohort study" *BMC Primary care* 2023; 24: 102 (online: 16 pages).
2. Anses "Les références nutritionnelles en vitamines et minéraux" 23 April 2021: 44 pages.
3. Wexler DJ et al. "Metformin in the treatment of adults with type 2 diabetes mellitus" + Means RT et al. "Causes and pathophysiology of vitamin B12 and folate deficiencies" + Means RT et al. "Clinical manifestations and diagnosis of vitamin B12 and folate deficiency" UpToDate. www.uptodate.com accessed 23 July 2024: 86 pages.
4. ANSM "RCP-Glucophage" 27 September 2022.

Patrones de prescripción de antidiabéticos no insulínicos en Colombia: un estudio transversal

(*Noninsulin antidiabetic prescription patterns in Colombia: a cross-sectional study*)

Machado-Alba, J; Gaviria-Mendoza, A; Machado-Duque, M; Valladales-Restrepo, L et al

Ther Adv Endocrinol Metab. 2024 Oct 7;15:20420188241271806. doi: 10.1177/20420188241271806

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11526234/>

Traducido por Salud y Fármacos, *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2025; 28 (2)

Tags: prescripción de antidiabéticos no insulínicos en Colombia, patrones de prescripción de antidiabéticos no insulínicos en Colombia Uso de antidiabéticos no insulínicos según una base de datos poblacional de pacientes en tratamiento

Resumen

Antecedentes. La prevalencia de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) sigue aumentando; las guías de práctica clínica van modificando las recomendaciones para su tratamiento.

Objetivo. El objetivo fue describir los patrones de prescripción de antidiabéticos no insulínicos en un grupo de pacientes de Colombia.

Diseño. Estudio transversal.

Métodos. Uso de antidiabéticos no insulínicos según una base de datos poblacional de pacientes en tratamiento en 2022. Se identificaron las comorbilidades, incluyendo el número total, las proporciones y las dosis diarias definidas de cada antidiabético por 1.000 habitantes/día (DHD).

Resultados. Se identificaron 155.381 pacientes con DM2, con una edad media de $67,1 \pm 12,0$ años. Los antidiabéticos más

utilizados según la DHD fueron *metformina* (9,46 DHD), *empagliflozina* (5,3), *sitagliptina* (2,8), *linagliptina* (2,4) y *dapagliflozina* (2,3), principalmente en terapia combinada (55,5%), con mayor frecuencia con dos (31,2% de los pacientes) o tres antidiabéticos (22,4% de los pacientes). Las comorbilidades cardiovasculares más frecuentes fueron hipertensión (67,6%), enfermedad renal crónica (6,3%) y cardiopatía isquémica coronaria (2,5%), tratadas con antagonistas del receptor de angiotensina 2, seguidas de diuréticos, antagonistas del calcio y betabloqueantes.

Conclusión. Este grupo de pacientes con DM2 ha recibido tratamiento principalmente con metformina sola o en combinación con otros antidiabéticos, pero a pesar de los cambios en el tratamiento en los últimos años, un número significativo de pacientes con enfermedades cardiovasculares concomitantes no recibe los antidiabéticos adecuados. El cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 o los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón-1 podrían ofrecer beneficios adicionales al reducir el riesgo cardiovascular

Nota de Salud y Fármacos: esta es la conclusión de los autores, no una recomendación de Salud y Fármacos.

Triple terapia para la EPOC: no es fácil interpretar la evidencia

(*Triple therapy for COPD: Understanding evidence is complicated*)

Therapeutics Initiatives, Therapeutics Letter 2025;153. ISSN 2369-8691

<https://www.ti.ubc.ca/2025/03/17/153-triple-therapy-copd/>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2025; 28 (2)

Tags: enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), terapia triple como tratamiento de primera línea para la EPOC de alto riesgo, efectos adversos de triple terapia para la EPOC de alto riesgo sin tratamiento previo, terapia triple de la EPOC y neumonía

Resumen

Antecedentes: Las recientes guías canadienses e internacionales para el manejo de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC), recomiendan la terapia triple con un solo inhalador (antagonista muscarínico de acción prolongada/agonista beta de acción prolongada/corticosteroide inhalado) como tratamiento de primera línea o como complemento a la terapia dual para pacientes de alto riesgo que hayan experimentado al menos una exacerbación grave o dos moderadas durante el año previo. Si bien difieren en otros criterios de elegibilidad para la terapia triple, estas nuevas recomendaciones podrían aumentar las prescripciones inapropiadas. En Columbia Británica, el uso de la

terapia triple con un solo inhalador está aumentando rápidamente.

Objetivos: Este número de *Therapeutics Letter* evalúa críticamente la evidencia disponible sobre la terapia triple para pacientes con EPOC de alto riesgo.

Hallazgos: Ningún Ensayo Controlado Aleatorizado (ECA) ha evaluado el uso de la terapia triple de primera línea en personas con diagnóstico reciente de EPOC. Tres ECA incluyeron a pacientes de alto riesgo (N= 20.396), que como media habían sido diagnosticados con EPOC ocho años antes. La mayoría estaba utilizando corticosteroides inhalados (CI) y muchos tenían antecedentes de asma. Los resultados no son extrapolables a pacientes sin tratamiento previo en los que se inicia tratamiento con triple terapia. Los ECA no aportaron evidencia convincente

que indique que la triple terapia reduce las exacerbaciones de la EPOC. Como sucedió con el Comité Asesor de la FDA de EE UU, no pudimos confirmar que la triple terapia reduzca la mortalidad. Además, datos retrospectivos de la práctica clínica indican que la triple terapia no logra una reducción significativa de las exacerbaciones, pero aumenta los casos de neumonía y la mortalidad total.

Impacto a largo plazo del uso de corticosteroides inhalados en la salud de pacientes con EPOC

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2025; 28 (2)

Tags: corticoesteroides inhalados (ICS), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), riesgos a largo plazo, efectos adversos, historias clínicas electrónicas, exposición prolongada ICS, exposición corta ICS, diabetes tipo 2, cataratas, neumonía, osteoporosis, fracturas no traumáticas, eventos recurrentes, razón de riesgo (HR), número necesario para dañar, prescripción ICS

El estudio, Resultados Adversos Asociados con el Uso de Corticoesteroides Inhalados en Individuos con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica publicado en *The Annals of Family Medicine* [1], analiza los riesgos a largo plazo del uso de corticosteroides inhalados (ICS) en la gestión de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC). Utilizando datos de las historias clínicas electrónicas, los investigadores compararon los efectos adversos de la exposición prolongada (más de 24 meses) a los ICS, frente a la exposición corta (menos de 4 meses) en una población de pacientes con EPOC.

Los resultados indican que el uso prolongado de ICS se asocia con un mayor riesgo de diagnóstico de diabetes tipo 2, cataratas, neumonía, osteoporosis y fracturas no traumáticas, así como eventos recurrentes de neumonía y fracturas. La razón de riesgo (HR) para estos resultados fue significativamente más alta en el grupo de exposición a largo plazo en comparación con el grupo de exposición a corto plazo. En términos de la diferencia absoluta de riesgo, se observó un aumento del 20,26% en los

Conclusiones: La evidencia actual no respalda la triple terapia de primera línea en pacientes con EPOC sin tratamiento previo, ni la adición rutinaria de corticosteroides inhalados en personas que ya utilizan un inhalador LAMA/LABA. Los profesionales clínicos deben priorizar el abandono del hábito tabáquico, la inmunización y la técnica de inhalación sobre la intensificación farmacológica, y garantizar una toma de decisiones compartida basada en la evidencia.

eventos adversos en el grupo de largo plazo, lo que refleja un "número necesario para dañar" de 5.

El estudio destaca que los ICS se prescriben con frecuencia a los pacientes con EPOC, incluso en casos donde no están indicados. Antes de iniciar una terapia con ICS, los médicos deben considerar cuidadosamente los efectos secundarios a largo plazo de dicho tratamiento, como el aumento del riesgo de enfermedades graves, especialmente dado que muchas veces se prescriben a pacientes que no cumplen con los criterios que recomiendan las guías.

Este análisis refuerza la necesidad de hacer una evaluación exhaustiva de los riesgos y beneficios de los ICS, y sugiere que los médicos se deben asegurar de que hay una justificación clínica clara antes de prescribir estos tratamientos a largo plazo para la EPOC. Además, se enfatiza la importancia de revisar otras opciones terapéuticas como los antagonistas muscarínicos de acción prolongada (LAMA), que se consideran más seguros para el tratamiento inicial de la EPOC.

Fuente Original

1. Pace, W. D., & Callen, E.. Adverse outcomes associated with inhaled corticosteroid use in individuals with chronic obstructive pulmonary disease. *Annals of Family Medicine*, (2025, marzo 1) <https://www.annfammed.org/content/23/2/127>

Un estudio revela que los nuevos fármacos contra los síntomas de la migraña no son siempre más eficaces que los antiguos (New Drugs for Migraine Symptoms Are Not Always More Effective Than Old Ones, Study Finds)

Worst Pills, Best Pills, febrero 2025

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2025; 28 (2)*

Tags: migraña, fármacos contra los síntomas de la migraña, síntomas causados por la migraña, eficacia de medicamentos nuevos para la migraña, ditanes, agonistas selectivos de los receptores de serotonina, triptanes, agonistas de los receptores de serotonina, almotriptán, eletriptán, Relpax, frovatriptán, naratriptán, rizatriptán, Maxalt, sumatriptán, Imitrex, zolmitriptán, Tylenol, acetaminofen, paracetamol, ibuprofeno, gepantes, antagonistas del receptor del péptido relacionado con el gen de la calcitonina

La migraña es una enfermedad neurológica frecuente que puede causar dolores de cabeza recurrentes y debilitantes, los cuales pueden durar varias horas y hasta algunos días. Las migrañas suelen ir acompañadas de otros síntomas, como cambios en la visión, náuseas y sensibilidad a los sonidos o a la luz [1, 2].

Aunque no hay un tratamiento que cure las migrañas, es frecuente que quiénes las padecen logren controlar los síntomas mediante cambios en su estilo de vida, como evitar o mitigar los

desencadenantes que pueden provocar dolores de cabeza en algunos pacientes [3]. Entre los desencadenantes más conocidos se encuentran los cambios en las rutinas de sueño, el estrés, los cambios hormonales, el saltarse comidas, o consumir diversos alimentos o bebidas. También se puede recurrir a fármacos de venta libre o de venta con receta.

Una revisión sistemática y un metaanálisis en red, publicados en *The BMJ (British Medical Journal)* [4] en septiembre de 2024, compararon la eficacia y la tolerabilidad de varios fármacos orales contra la migraña y demostraron que algunos de los medicamentos más antiguos funcionaban tan bien o mejor que otros más nuevos y más caros. Un metaanálisis en red es una técnica estadística que permite comparar la efectividad de varios fármacos para tratar una condición médica, incluso cuando no hay ningún estudio que haya comparado los fármacos entre sí.

Sin embargo, los resultados de un metaanálisis en red pueden ser susceptibles de sesgo y se deben analizar cuidadosamente.

Medicamentos para los síntomas de la migraña

Para las crisis de migraña de leves a moderadas, se suelen recomendar, como primer tratamiento, fármacos de venta libre como el *paracetamol* o *acetaminofén* (Tylenol y genéricos) y antiinflamatorios no esteroideos (AINE) como el *ibuprofeno* (Advil, Midol, Motrin y genéricos) [5, 6]. Si estos fármacos no reducen el dolor de forma adecuada, se puede considerar el uso de medicamentos de venta con receta [7]. El estudio del BMJ incluyó 17 fármacos diferentes pertenecientes a cinco clases de medicamentos, entre ellos el *paracetamol*, los AINE y tres clases de medicamentos de venta con receta para la migraña [8]: triptanes, ditanes y gepantes. El estudio no incluyó a los fármacos que solo están aprobados para prevenir o reducir la frecuencia de los ataques de migraña. El estudio tampoco incluyó opiáceos. Los opiáceos no se deben utilizar para tratar o prevenir las migrañas, debido a que conllevan riesgo de adicción y a que su eficacia es limitada [9].

Triptanes

Entre 1992 y 2002, la FDA aprobó siete triptanes: *almotriptán* (solo genérico), *eletriptán* (Relpax y genéricos), *frovatriptán* (Frova y genéricos), *naratriptán* (solo genérico), *rizatriptán* (Maxalt y genéricos), *sumatriptán* (Imitrex y genéricos) y *zolmitriptán* (solo genérico) [10]. Los siete triptanes se incluyeron en el estudio.

Los triptanes (también conocidos como agonistas de los receptores de serotonina), se asocian a varios efectos adversos graves, como ataques cardíacos, u otros problemas del corazón, dolor o presión en el pecho, alteraciones del ritmo cardíaco y cefalea por sobreuso de medicamentos (una exacerbación de los dolores de cabeza causada por el uso excesivo de triptanes y otros fármacos utilizados para tratar las migrañas) [11, 12]. Por este motivo, el Grupo de Investigación en Salud de Public Citizen ha designado a todos los triptanes como de Uso Limitado y recomienda que solo se considere el uso de estos fármacos si el *paracetamol* y los AINE no han logrado producir alivio.

Una de las principales preocupaciones con respecto a los triptanes es que hacen que los vasos sanguíneos del cerebro y el corazón se contraigan (vasoconstricción) [13, 14]. Debido a este efecto, estos fármacos no se recomiendan a pacientes con enfermedades cardíacas, antecedentes de problemas cardíacos o hipertensión (presión arterial alta) no controlada.

Los ditanes y los gepantes son nuevas clases de fármacos para el tratamiento de las migrañas agudas. El estudio solo incluyó algunos de los ditanes y gepantes que están aprobados en EE UU. Estos fármacos no tienen efectos vasoconstrictores y se han promovido como una alternativa para los pacientes que no pueden tomar triptanes [15]. El Grupo de Investigación en Salud de Public Citizen no ha revisado a los ditanes ni a los gepantes.

Ditanes

El estudio incluyó el *lasmiditan* (Reyvow), un agonista selectivo de los receptores de serotonina que la FDA aprobó en 2020 [16]. El *lasmiditan* se asocia a efectos adversos graves, como el síndrome de la serotonina (que puede incluir alucinaciones,

latidos cardíacos irregulares o rápidos y problemas para caminar) y cefalea por sobreuso de medicamentos.

Gepantes

Los gepantes son antagonistas del receptor del péptido relacionado con el gen de la calcitonina. El estudio incluyó al *ubrogepante* (Ubrelvy) [17], que la FDA aprobó en 2019 para tratar los síntomas de migraña, y al *rimegepant* (Nurtec ODT), que la FDA aprobó en 2020 [18] para tratar los síntomas de migraña y prevenir los ataques de la misma. Los gepantes se asocian a efectos adversos graves, incluyendo reacciones alérgicas que pueden provocar dificultad para respirar e hinchazón en la boca, la garganta y la cara.

Los resultados del nuevo estudio

En el estudio del BMJ se incluyeron 137 ensayos clínicos aleatorizados, de doble ciego, que implicaban a 17 fármacos y en los que participaron, en conjunto, casi 90.000 adultos [19]. Los sujetos tenían, en promedio, 40 años de edad; la mayoría eran mujeres (86%), y aproximadamente un tercio tenía antecedentes de migraña con aura. Los investigadores evaluaron la seguridad y tolerabilidad de los distintos tratamientos contra la migraña. Asimismo, evaluaron si los fármacos para la migraña detenían o reducían el dolor, en comparación con el placebo, y durante cuánto tiempo.

En general, el estudio concluyó que todos los fármacos incluidos eran más eficaces que el placebo para detener o reducir el dolor [19]. Además, los resultados indicaron que los triptanes, especialmente el *eletriptán*, el *rizatriptán*, el *sumatriptán* y el *zolmitriptán*, mostraron el mejor perfil de eficacia y seguridad. Se determinó que la eficacia de los nuevos fármacos *lasmiditan*, *rimegepant* y *ubrogepante* era comparable a la del *paracetamol* y varios AINE.

Es importante destacar que todos los fármacos contra la migraña, en particular el *lasmiditan*, se asociaron a efectos adversos, como mareos, sensación de hormigueo o quemazón en la piel (parestesia), náuseas, fatiga y sedación [19]. Sin embargo, el dolor o las molestias en el pecho se asociaron principalmente al *eletriptán*. Aunque el *paracetamol* se asoció con el menor riesgo de aparición de efectos adversos, se observó que su efecto para detener el dolor de la migraña era más limitado que el de los triptanes.

El estudio solo incluyó ensayos clínicos en los que se comparó un fármaco contra la migraña y un placebo. El estudio no incluyó ensayos con comparaciones directas entre las diferentes clases de fármacos contra la migraña, como los triptanes y los gepantes; esto puede limitar la generalización de los resultados del estudio.

¿Qué hacer?

Si usted padece migrañas, intente identificar los factores desencadenantes llevando un diario, e intente reducir los ataques de migraña modificando su estilo de vida. Para aliviar los síntomas agudos de la migraña pruebe primero con *paracetamol* o AINE. Si estos fármacos no alivian adecuadamente el dolor, discuta con su médico si los triptanes u otra clase de fármacos son una buena opción para usted.

Referencias

1. Cleveland Clinic. Migraine headaches. Reviewed January 23, 2024. <https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/5005-migraine-headaches>. Accessed November 25, 2024.
2. Lifestyle treatments to prevent or reduce the frequency of migraine headaches. *Worst Pills, Best Pills News*. November 2023. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/1564>. Accessed November 25, 2024.
3. Cleveland Clinic. Migraine headaches. Reviewed January 23, 2024. <https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/5005-migraine-headaches>. Accessed November 25, 2024.
4. 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.
5. Lifestyle treatments to prevent or reduce the frequency of migraine headaches. *Worst Pills, Best Pills News*. November 2023. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/1564>. Accessed November 25, 2024.
6. 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.
7. Review of the triptan drugs for treating migraines. *Worst Pills, Best Pills News*. June 2022. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/1468>. Accessed November 25, 2024.
8. 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.
9. 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.
10. Review of the triptan drugs for treating migraines. *Worst Pills, Best Pills News*. June 2022. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/1468>. Accessed November 25, 2024.
11. *Ibid*.
12. Drug profile. Triptans. Last reviewed August 31, 2024. <https://www.worstpills.org/monographs/view/50>. Accessed November 25, 2024.
13. Review of the triptan drugs for treating migraines. *Worst Pills, Best Pills News*. June 2022. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/1468>. Accessed November 25, 2024.
14. Vu M, Jarrett TL, Newsom LC. Consider cardiovascular risk factors before prescribing triptans for migraine. *Am Fam Physician*. 2018;98(6):342.
15. 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.
16. Eli Lilly. Label: lasmiditan (REYVOW). September 2022. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/211280s008lbl.pdf.
17. Allergan. Label: ubrogepant (UBRELVY). February 2023. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/211765s007lbl.pdf.
18. Biohaven. Label: rimegepant (NURTEC ODT). April 2022. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/212728s009lbl.pdf.
19. *Ibid*.

Tratamientos Antivirales

Riesgo de falla viral tras simplificar la terapia eliminando el uso de inhibidores de la integrasa, comparado con el mantenimiento de la terapia antirretroviral triple: una revisión sistemática y metaanálisis

(Risk of viral failure after simplification therapy without using integrase inhibitors compared with maintenance of triple antiretroviral therapy: A systematic review and meta-analysis)

Mateus Swarovsky Helfer y Eduardo Sprinz.

Braz J Infect Dis 28 (6), 2024. <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2024.104463>

<https://www.scielo.br/j/bjid/a/GJPYzkF5pkypXkd36GFhH8z/abstract/?lang=en>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2025; 28 (2)

Tags: Riesgo de fallo viral, terapia de simplificación, inhibidores de la integrasa, terapia antirretroviral triple, inhibidores de la transcriptasa reversa no análogos de nucleósidos, tratamiento del VIH

Resumen

Antecedentes: La simplificación del tratamiento antirretroviral es una estrategia para reducir la exposición a fármacos y mejorar la adherencia al tratamiento. Actualmente, el régimen de elección consiste en *dolutegravir* más *lamivudina*, lo que en el futuro podría generar problemas relacionados con la resistencia o la intolerancia a fármacos. Este metaanálisis tuvo como objetivo evaluar la seguridad de simplificar el TARGA, eliminando a los inhibidores de la integrasa.

Métodos: Se realizó una revisión sistemática y un metaanálisis utilizando las bases de datos Embase y Medline, y se incluyeron los ensayos clínicos y los estudios observacionales publicados entre 2008 y marzo de 2024. Los estudios se centraron en personas VIH positivas con carga viral indetectable que

simplificaron su tratamiento a terapia dual, sin inhibidores de la integrasa o continuaron con terapia triple. El resultado primario fue la probabilidad de fracaso viral a las 48 semanas.

Resultados: Se incluyeron 10 estudios, con un total de 1.977 pacientes. Los inhibidores de la proteasa (IP) potenciados constituyeron la base de la terapia antirretroviral simplificada. El grupo que recibió la terapia simplificada no mostró un mayor riesgo de fracaso virológico, con un RR agrupado a las 48 semanas de 1,29 (0,61-2,73, $I^2 = 51\%$) en comparación con el grupo control. Se prefirió el tratamiento con inhibidores de la proteasa potenciados en combinación con *lamivudina*, *nevirapina*, *efavirenz* y *maraviroc*. Solo la combinación de *maraviroc* más un IP potenciado se asoció con un mayor riesgo de fracaso virológico, con un RR de 4,49 (1,99-10,11).

Conclusión: La terapia simplificada con IP potenciado más *lamivudina* o inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos, fue segura y no se asoció con un mayor riesgo de

falla virológica. Este enfoque podría ser una alternativa a los regímenes de simplificación basados en *dolutegravir*, si fuera necesario.

Los antivirales para tratar la gripe leve aportan pocos beneficios

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2025; 28 (2)

Tags: Influenza leve, gripe leve, seguridad de los antivirales orales, duración de síntomas de gripe leve

Resumen

El artículo publicado en JAMA Internal Medicine [1] presenta una revisión sistemática y un metaanálisis de 73 ensayos clínicos aleatorizados, publicados entre 1971 y 2023, sobre la efectividad de los antivirales recomendados por el CDC para tratar la influenza no grave, en términos de reducción de mortalidad, hospitalización o duración de los síntomas y seguridad. Se incluyeron antivirales aprobados a nivel mundial, cuatro de ellos aprobados por la FDA. Se asignó un nivel de certeza a los desenlaces con cada medicamento utilizando una escala con tres valores “baja”, “moderada”, y “alta” certeza, según la consistencia de los resultados y el riesgo de sesgo.

Los resultados principales indicaron que la mayoría de estos medicamentos aportan poco o ningún beneficio clínico, en términos de reducción de mortalidad, hospitalización o duración de los síntomas. Ningún antiviral redujo la mortalidad entre los pacientes de bajo o alto riesgo (evidencia de alta certeza para todos los fármacos evaluados). En cuanto a la hospitalización, ni *oseltamivir* (Tamiflu) ni *zanamivir* (Relenza) redujeron significativamente las tasas de hospitalización (alta certeza). *Baloxavir* (Xofluza) redujo la hospitalización en pacientes de alto riesgo, pero con evidencia de baja certeza. No había datos disponibles sobre el efecto del *peramivir* (Rapivab) en la hospitalización. Tampoco hay datos sobre la *amantadina* y la *rimantadina*, pero ya no se recomiendan debido a las resistencias generalizadas.

Respecto a sintomatología, *baloxavir* redujo la duración de los síntomas en aproximadamente un día comparado con el placebo o la atención estándar (certeza moderada), *oseltamivir* tuvo un impacto mínimo en la duración de síntomas, *zanamivir* redujo los síntomas en 0,68 días, pero sin impacto significativo en hospitalización (certeza moderada) y *peramivir* redujo los síntomas en menos de un día (baja certeza).

En cuanto a seguridad, *baloxavir* no aumentó los eventos adversos (síntomas gastrointestinales, neurológicos o respiratorios), pero podría haber generado resistencia en el 10%

de los pacientes, lo que sugiere la necesidad de hacer un monitoreo continuo; *oseltamivir* probablemente aumentó los efectos adversos (principalmente síntomas gastrointestinales). El *zanamivir* y *peramivir* tuvieron poco o ningún impacto en eventos adversos (baja certeza).

Barreras de acceso: *baloxavir* es costoso (US\$200 sin seguro) y difícil de encontrar en farmacias. El *oseltamivir* es más accesible (US\$50 sin seguro), pero se puede cuestionar su uso porque tiene efectos adversos significativos.

El estudio concluye que *baloxavir* fue el antiviral que aportó mejores resultados en los componentes evaluados, puede ser útil en pacientes de alto riesgo, aunque la evidencia es limitada y hay riesgo de resistencia.

Oseltamivir, *zanamivir* y *peramivir* aportan poco o ningún beneficio clínico significativo, con posibles efectos adversos en el caso de *oseltamivir*. La *amantadina* y *rimantadina* ya no se recomiendan debido a resistencia generalizada.

Nota: El estudio contó con el apoyo de la Organización Mundial de la Salud. Gordon Guyatt fue el director de método del panel de directrices de la OMS. No se reportaron otras divulgaciones de conflictos de interés.

Opinión Salud y Fármacos: En un ejercicio médico juicioso, acompañado de la mejor evidencia científica disponible y donde no medien incentivos particulares, es indispensable evaluar si los riesgos individuales de una persona con influenza no grave justifican prescribir antivirales, o si, por el contrario, es más beneficioso, seguro y costo efectivo recomendar medidas generales, advertir signos de alarma y esperar el desenlace habitualmente favorable de esta condición.

Fuente Original:

1. Ya Gao, Yunli Zhao, Ming Liu et al. Antiviral Medications for Treatment of Nonsevere InfluenzaA Systematic Review and Network Meta-Analysis. JAMA Intern Med. 2025;185(3):293-301. doi:10.1001/jamainternmed.2024.7193 <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/article-abstract/2829156>

El Dolor

Implicaciones y efectos de las tácticas de la industria farmacéutica para promover el consumo de opioides

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2025; 28 (2)

Tags: Grünenthal, tapentadol, adicción a opiáceos, tratamiento del dolor, dolor oncológico, crisis por consumo de opioides, abuso de medicamentos

La farmacéutica alemana Grünenthal implementó una estrategia que incluía financiar y otorgar becas a médicos con el objetivo de que incrementaran la prescripción de sus analgésicos opioides,

especialmente el *tapentadol*, en América Latina. Esta táctica, que abarcó desde la financiación de estudios clínicos y la concesión de becas hasta la organización de eventos educativos, se ha criticado porque tiene un impacto negativo en el hábito prescriptivo de los médicos, quienes tienden a devolver el favor incrementando, a veces sin darse cuenta, las prescripciones innecesarias de opioides. Es decir, se acepta que estos “regalos”, por insignificantes que sean, tienen un efecto muy sutil y generan conflictos de interés en los prescriptores, quienes tienen que escoger entre cumplir con la obligación de proveer la mejor atención al paciente y satisfacer los deseos de la industria.

La estrategia de Grünenthal para aumentar la venta de opiáceos en América Latina es muy parecida a las que utilizaron otras empresas para desencadenar la epidemia por consumo de opioides en EE UU, que entre 1999 y 2019 ocasionó más de medio millón de muertes. Por fortuna, y probablemente conociendo lo sucedido en ese país, la comunidad médica latinoamericana ha reaccionado expresando preocupación por las tácticas de mercadeo que ha empleado la empresa y por la falta de evidencia sólida que respalde sus afirmaciones sobre la seguridad del *tapentadol* [1-2].

Grünenthal promovió la comercialización del *tapentadol* como una alternativa más segura a los opioides tradicionales, minimizando sus riesgos adictivos y resaltando que supuestamente tiene un perfil de seguridad superior. La estrategia funcionó, investigaciones revelan que esta promoción llevó a un aumento en la prescripción del medicamento, por ejemplo, en Colombia, el *tapentadol* fue el tercer producto más vendido de Grünenthal en 2022 y 2023 [2-3]. Sin embargo, a nivel mundial se han registrado múltiples casos de adicción, abuso y otros serios problemas de salud pública relacionados con el *tapentadol* [4]. Expertos señalan que no existen pruebas concluyentes que respalden la afirmación de que el *tapentadol* tiene menor potencial adictivo que otros opioides [5-6].

Diversas investigaciones periodísticas han cuestionado las prácticas de la empresa [1-2, 5-6], señalando que podrían comprometer la independencia de los profesionales de la salud y fomentar un aumento en la prescripción de opioides, algo que en otros países ha aumentado los casos de adicción y abuso de estas sustancias.

En respuesta a estas inquietudes, Grünenthal ha expresado su compromiso con el uso médico responsable de los analgésicos opioides [7]. La empresa reconoce la importancia de que los pacientes reciban un tratamiento adecuado para el dolor y conozcan los beneficios y riesgos de las opciones disponibles. Grünenthal enfatiza que las necesidades del paciente son centrales en el desarrollo y uso terapéutico de sus medicamentos, y ha emitido un documento en el que, además de reconocer el derecho de las personas a acceder a tratamientos para mitigar el dolor, otorga al dolor el estatus de enfermedad.

La compañía resalta que está comprometida con el desarrollo y la producción de analgésicos innovadores con perfiles de seguridad mejorados, a través del uso de tecnologías de formulación y mecanismos de acción diferenciados, incluyendo tanto a los opioides más seguros, como a los analgésicos no opioides. Además, Grünenthal subraya la importancia de trabajar con la comunidad médica patrocinando la formación continua de los

profesionales de la salud, y menciona que uno de sus objetivos es minimizar los riesgos asociados al uso de analgésicos opioides y garantizar que los pacientes que los necesiten tengan acceso a tratamientos efectivos y seguros. Mientras tanto, el abuso de estos medicamentos sigue en aumento, así como los múltiples efectos adversos que este grupo de medicamentos conlleva.

La estrategia de Grünenthal para promover el *tapentadol* en América Latina tiene múltiples implicaciones para el ámbito de la salud pública, tanto en términos de acceso a tratamientos para el dolor como por el riesgo de un posible aumento en la adicción a los opioides.

El financiamiento otorgado a los médicos y las campañas de promoción del *tapentadol* como una alternativa más segura podrían haber ocasionado un incremento en su prescripción en la región. Si bien los opioides son esenciales para el tratamiento del dolor agudo oncológico, su uso indebido genera dependencia y abuso, como ha ocurrido en otros países, particularmente en EE UU, donde la crisis de opioides se ha convertido en una emergencia de salud pública.

En América Latina, donde los sistemas de salud tienen capacidades limitadas para manejar los trastornos por consumo de opioides, un aumento descontrolado en su prescripción podría derivar en un problema difícil de gestionar, por lo que es importante mantener una regulación y vigilancia más estricta a favor de proteger la salud de las personas expuestas al riesgo del consumo inapropiado de opioides.

La falta de evidencia concluyente sobre el menor potencial adictivo del *tapentadol* hace que este debate sea aún más crítico, ya que su prescripción podría responder a estrategias comerciales más que a evidencia clínica sólida.

Si bien la educación médica continua es fundamental para garantizar que los profesionales de la salud estén al tanto de las mejores opciones terapéuticas disponibles, es crucial que esta formación sea imparcial y basada en evidencia científica verificable y libre de conflictos de interés. La formación médica no la puede financiar la industria farmacéutica, porque hay que evitar que ese espacio educativo sirva para promocionar los tratamientos más lucrativos para las empresas.

Si la promoción del *tapentadol* ha llevado a un aumento de su uso en América Latina, es necesario y urgente que las autoridades sanitarias revisen y fortalezcan sus regulaciones sobre las indicaciones de prescripción, basándose en la mejor evidencia científica disponible y en la experiencia de otros países [8]. Esto podría incluir medidas como un monitoreo más estricto de las recetas médicas, campañas de sensibilización sobre los riesgos del uso prolongado de opioides y la implementación de programas de manejo del dolor que incorporen terapias no farmacológicas y el uso de analgésicos no opiáceos, cuando corresponda.

Por otro lado, restringir el acceso a los opioides por temor a la adicción también puede tener consecuencias negativas para los pacientes con dolor oncológico de difícil control. En muchos países de América Latina, el acceso a analgésicos potentes sigue siendo limitado, lo que afecta la calidad de vida de las personas con enfermedades terminales. La controversia en torno al

tapentadol resalta la necesidad de encontrar un equilibrio entre garantizar el acceso a tratamientos efectivos y prevenir el abuso de opioides.

En conclusión, el caso de Grünenthal en América Latina subraya la importancia de establecer regulaciones sólidas para la adecuada prescripción de opioides, asegurando que las decisiones médicas se basen en evidencia científica y no en incentivos comerciales. Además, destaca la necesidad de fortalecer los sistemas de salud para manejar de manera efectiva tanto el dolor de difícil control como los riesgos de adicción. Las autoridades sanitarias de la región deben estar atentas a la experiencia de otros países que han sufrido crisis por consumo de opioides y adoptar estrategias que protejan tanto a los pacientes que necesitan estos medicamentos como a aquellos en riesgo de desarrollar trastornos por su consumo inadecuado.

Referencias

1. Investigación periodística liderada por The Examination y coordinada por el Centro Latinoamericano de Investigación (CLIP) en la región, junto con aliados de Salud con Lupa en Perú y El Espectador en Colombia. Financiar y becar a médicos: así Grünenthal vende más opioides en América latina. El Espectador, 20 de marzo, 2025. Disponible en: <https://www.elspectador.com/salud/financiar-y-becar-a-medicos-la-estrategia-de-la-farmaceutica-grunenthal-para-vender-mas-opioides-en-america-latina/> CLIP, disponible en: <https://www.elclip.org/category/investigaciones/un-mundo-de-dolor/>
2. Silva Numa, S. La táctica de una farmacéutica para expandirse con sus medicamentos para el dolor. El Espectador, 23 de marzo, 2025.

Disponible en: <https://www.elspectador.com/salud/la-tactica-de-una-farmaceutica-para-expandirse-en-colombia-con-sus-medicamentos-para-el-dolor/>

3. Mirabella J, Ravi D, Chiew AL, Buckley NA, Chan BS. Prescribing trend of tapentadol in a Sydney local health district. Br J Clin Pharmacol. 2022 Sep;88(9):3929-3935. doi: 10.1111/bcp.15448. Epub 2022 Jul 7. PMID: 35763675; PMCID: PMC9544395. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9544395/>
4. Mukherjee, D; Shukla, L; Saha, P; et al. Tapentadol abuse and dependence in India. Asian Journal of Psychiatry. Vol 49, Mar 2020, 101978. doi.org/10.1016/j.ajp.2020.101978 <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1876201820300861>
5. Boytchev, H; Davies, M; Cabrera, R. Grünenthal pushed its latest opioid as a safer option. People around the world got hooked. The Examination March 20 de marzo, 2025. Acceso libre en inglés en: <https://www.theexamination.org/articles/grunenthal-pushed-its-latest-opioid-as-a-safer-option-people-around-the-world-got-hooked>
6. Salud con lupa, acceso libre en español en: <https://saludconlupa.com/noticias/grunenthal-vendio-su-ultimo-opioide-como-una-opcion-mas-segura-personas-en-todo-el-mundo-resultaron-adictas/>
7. Posición oficial de Grünenthal sobre el uso médico de analgésicos opioides en el dolor, Estatus 2024: <https://www.latam.grunenthal.com/es-mx/sobre-nosotros/nuestra-responsabilidad/posicion-de-grunenthal-sobre-opioides>
8. Suresh, J; Shukla, S; Vivekanandan, K, et al. Tapentadol: navigating the complexities of abuse, patient safety & regulatory measures. Psychiatry journal. Nov 2024. Disponible en <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/03007995.2024.2427881>

Analgesia multimodal versus analgesia controlada por el paciente en el tratamiento del dolor espinal agudo postoperatorio: revisión sistemática y metaanálisis (*Multimodal analgesia versus patient-controlled analgesia in the management of acute postoperative spinal pain: systematic review and meta-analysis*)

Lucas Deligne, Guilherme Baldez Pinheiro, Marcelo de Oliveira Peres, André Moreira Castihlo.
Brazilian Journal of Pain 7, 2024. <https://doi.org/10.5935/2595-0118.20230096-en>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2025; 28 (2)

Tags: analgesia multimodal (AMM), analgesia controlada por el paciente (ACP), tratamiento del dolor espinal agudo postoperatorio, efectos adversos de analgesia controlada por el paciente

Destacado

La analgesia multimodal resulta en menores tasas de consumo de opioides que la analgesia controlada por el paciente, así como en una estancia hospitalaria más corta y en menores tasas de efectos adversos que la analgesia controlada por el paciente.

Resumen

Antecedentes y objetivos: Las enfermedades de la columna vertebral tienen una prevalencia anual alta y son la principal causa de años de vida con discapacidad y dolor crónico. Entre las opciones de control analgésico postoperatorio, la analgesia controlada por el paciente (ACP) y la analgesia multimodal (AMM) han aportado buenos resultados clínicos. Este metaanálisis se hizo para identificar más evidencia que ayude a tratar el dolor postoperatorio agudo, en pacientes sometidos a cirugía de columna vertebral.

Contenido: Se utilizaron las bases de datos del Registro Central de Cochrane de Ensayos Controlados, Medline y Embase. Se incluyeron los estudios que compararon dos intervenciones

analgésicas postoperatorias: AMM y ACP. Los parámetros evaluados fueron el efecto analgésico, el consumo de opioides, la duración de la estancia hospitalaria y los efectos adversos. El registro del protocolo de revisión sistemática es (PROSPERO CRD42023446627).

Al comparar la mejoría analgésica de la MMA con la de la PCA, no se observaron diferencias estadísticamente significativas (diferencia entre las medias o MD -0,12 [-0,41, 0,17] IC del 95 % con p = 0,69). Se observaron diferencias estadísticamente significativas que favorecieron a la MMA en los siguientes aspectos: en el consumo de opioides, con un menor consumo entre los que recibieron MMA (MD -3,04 [-3,69, -2,39] IC del 95 % con p = 0,0002), en la duración de la estancia hospitalaria (MD -13,17 [-16,98, -9,36] IC del 95 % con p = 0,00001), y en la incidencia significativamente menor de náuseas y vómitos entre los pacientes sometidos a MMA (OR 0,26 [0,11, -0,64] IC del 95 % con p = 0,003).

Conclusión: El MMA fue equivalente al PCA en el tratamiento del dolor espinal postoperatorio agudo, y aportó ventajas de seguridad y clínicamente significativas: menores cantidades de opioides infundidos, una estadía hospitalaria más corta y una menor incidencia de efectos adversos.

Eficacia limitada de las inyecciones epidurales de esteroides en radiculopatías y estenosis espinal: resumen de una revisión sistemática

(*Epidural Steroids for Cervical and Lumbar Radicular Pain and Spinal Stenosis: Systematic Review Summary*).
Misha-Miroslav Bačkonja, Viet L. Cai, James Dorman, Christopher Gilligan, Scott A. Heller, Heather M. Silsbee
Neurology Journals, March 11, 2025, issue104 (5)

<https://www.neurology.org/doi/10.1212/WNL.0000000000213361>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2025; 28 (2)*

Tags: Eficacia de inyecciones epidurales de esteroides, radiculopatías, estenosis cervical, estenosis lumbar

Resumen

Antecedentes y objetivos. Esta revisión sistemática evalúa la evidencia sobre la eficacia de las Inyecciones Epidurales de Esteroides (IEE) en el tratamiento de la estenosis espinal cervical y lumbar, así como de las radiculopatías, tanto a corto plazo (≤ 3 meses) como a largo plazo (≥ 6 meses), en términos de alivio del dolor y mejoría de la discapacidad.

Métodos: Se analizaron los Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECA) publicados entre enero de 2005 y enero de 2021. Metodólogos de la Academia Americana de Neurología (AAN) hicieron la revisión, y la interpretación clínica estuvo a cargo de un panel de expertos en IEE. Debido a que los estudios utilizaron diversas medidas de eficacia, los resultados se expresaron mediante la Diferencia en la Tasa de Éxito (SRD por su sigla en inglés *Success Rate Difference*).

Resultados: Se encontró que, en radiculopatías cervicales y lumbares, las IEE probablemente reducen el dolor a corto plazo (SRD -24%, IC 95% -34,9 a -12,6, número de personas a tratar

o NNT = 4) y la discapacidad (SRD -16%, IC 95% -26,6 a -5, NNT= 6), y posiblemente la discapacidad a largo plazo (SRD -11.1%, IC 95% -25,3 a 3,6, NNT= 9), pero no aportó suficiente evidencia sobre la reducción del dolor a largo plazo en las radiculopatías (SRD -10.3%, IC 95% -27,8 a 7,6). En la estenosis lumbar, las IEE posiblemente reducen la discapacidad a corto (SRD -26,2%, IC95% -52,4 a 3,6, NNT= 4) y largo plazo (SRD -11,8%, 95% CI -26,9 a 3,8, NNT=8), pero no hay evidencia clara de reducción del dolor a largo plazo (SRD -6,5%, IC95% -22,5 a 9,8). En cuanto la estenosis cervical, la evidencia sobre la eficacia de las IEE es insuficiente.

Discusión. En conclusión, las IEE muestran una eficacia limitada para reducir el dolor y la discapacidad en radiculopatías cervicales y lumbares, con posibles beneficios a corto plazo en la estenosis lumbar, principalmente a corto plazo. La heterogeneidad de los estudios impide una estimación integrada del tamaño del efecto. El panel sugiere que futuros estudios utilicen diferencias clínicas mínimamente importantes como medida de eficacia y propongan la inyección de solución salina en músculos paravertebrales como placebo inactivo.

El Adulto Mayor

Inhibidores de la colinesterasa + AINE: úlceras pépticas

(*Cholinesterase inhibitors + NSAIDs: peptic ulcers*)

Prescribe International 2025; 34 (266): 21

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2025; 28 (2)*

Tags: Inhibidores de la colinesterasa, AINE, úlceras pépticas, interacciones medicamentosas en el adulto mayor, enfermedad de Alzheimer

En 2024, un estudio farmacoepidemiológico examinó la asociación entre las úlceras pépticas y la exposición simultánea a un inhibidor de la colinesterasa autorizado para tratar la enfermedad de Alzheimer y un antiinflamatorio no esteroide (AINE) [1]. Ambos medicamentos conllevan un riesgo de úlceras pépticas [2].

Este estudio se realizó usando bases de datos de servicios médicos suecos que cubrían el período de 2007 a 2020 [1]. Incluyó a 70.060 pacientes de 65 años o mayores en 2007, que habían recibido por primera vez una prescripción para un inhibidor de la colinesterasa o un AINE. De estos pacientes, 1500 fueron diagnosticados con una úlcera péptica por primera vez, con una mediana de edad de 80 años. Los inhibidores de la colinesterasa estudiados fueron *donepezilo*, *rivastigmina* y *galantamina*; de estos tres, el *donepezilo* fue el que se prescribió con más frecuencia. Los AINE más prescritos fueron *diclofenaco*, *naproxeno* e *ibuprofeno* [1].

Los pacientes actuaron como su propio control. Entre 2007 y 2020, por cada paciente se compararon los períodos de exposición simultánea a ambos tipos de medicamento y los períodos de exposición, con un período de referencia en el que los pacientes no se expusieron a ninguno de estos medicamentos. En comparación con el período sin exposición, el riesgo de úlceras pépticas fue nueve veces mayor al exponerse a la combinación de un inhibidor de la colinesterasa y a un AINE (diferencia estadísticamente significativa). El riesgo fue cinco veces mayor con el tratamiento con un AINE solo que sin un tratamiento, pero no hubo un aumento estadísticamente significativo del riesgo con un inhibidor de la colinesterasa solo en comparación con ningún tratamiento (tal vez en parte por la dificultad de los pacientes para comunicar sus síntomas y la negativa a someterse a una endoscopia) [1].

En la práctica, los AINE y los inhibidores de la colinesterasa conllevan un riesgo de úlceras pépticas. La exposición simultánea a ambos tipos de medicamento crea un riesgo que es mayor a simplemente la suma de los riesgos de cada medicamento por separado. Esta es otra razón para evitar el uso de inhibidores de la colinesterasa para tratar la enfermedad de

Alzheimer, dado que sus efectos adversos son desproporcionados en relación con su eficacia, que es mínima y transitoria [3].

Referencias

1. Szilcz M. et al. Cholinesterase inhibitors and non-steroidal anti-inflammatory drugs and the risk of peptic ulcers: A self-controlled study. *J Am Geriatr Soc* 2024; 72: 456-466.

2. Prescrire Rédaction "Anticholinestérasiques" and "AINS" Interactions Médicamenteuses. Prescrire 2024.
3. Prescrire Editorial Staff "Towards better patient care: drugs to avoid in 2024: neurology". *Prescrire Int* 2024; 33 (256): 50-53 (full version: 11 pages), free to download at english. prescrire.org.

¿Cuándo dejar de tomar antihipertensivos? Evidencia en adultos mayores

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2025; 28 (2)

Tags: deprescripción, antihipertensivos, adultos mayores, hipertensión arterial, interrupción de tratamiento, presión arterial, calidad de vida, atención primaria, medicina geriátrica

La hipertensión aumenta el riesgo de sufrir enfermedades cardiovasculares y muerte prematura. Aunque los antihipertensivos reducen estos riesgos, en las personas mayores pueden causar efectos adversos y aumentar la carga medicamentosa, por lo que en algunos casos es apropiado considerar su retiro o reducir la dosis (deprescripción).

El objetivo de este estudio [1] fue evaluar los efectos de retirar (o reducir la dosis) de los antihipertensivos en los adultos mayores que los toman para tratar la hipertensión o para la prevención primaria de enfermedades cardiovasculares.

Métodos: Se actualizaron las búsquedas de artículos publicados en las bases de datos MEDLINE y Embase, y de los resultados de los ensayos clínicos reportados en los registros de ensayos clínicos hasta octubre de 2022. Se incluyeron los ensayos clínicos aleatorizados (ECA), que hubieran comparado la interrupción/reducción del tratamiento antihipertensivo frente a su continuación, en personas de 50 años o más que residían en distintos contextos (comunidad, instituciones geriátricas y hospitales). Se analizó el impacto del tratamiento en la mortalidad, el infarto de miocardio, las reacciones adversas a medicamentos, la hospitalización, el accidente cerebrovascular, la presión arterial, las caídas, la calidad de vida y el éxito del retiro del tratamiento.

Al hacer la búsqueda no se identificaron nuevos estudios para hacer esta actualización. Este análisis se basa en seis estudios previos con un total de 1.073 participantes y un seguimiento de entre 4 y 56 semanas.

Los efectos observados:

1. Mortalidad por cualquier causa: tras suspender los antihipertensivos no hubo diferencias significativas en la mortalidad (OR 2,08; IC 95%: 0,79 a 5,46; baja certeza).

2. Infarto de miocardio: La evidencia es muy incierta (OR 1,86; IC 95%: 0,19 a 17,98; muy baja certeza).
3. Reacciones adversas: No se pudo calcular porque la evidencia es muy incierta.
4. Hospitalización: Un estudio informó que no hubo diferencias claras en la tasa de hospitalización tras suspender los antihipertensivos (OR 0,83; IC 95%: 0,33 a 2,10; P=0.70, baja certeza de la evidencia).
5. Accidente cerebrovascular: Poca o ninguna diferencia con o sin el tratamiento antihipertensivo (OR 1,44; IC 95%: 0,25 a 8,35; baja certeza).
6. La presión arterial empeoró tras la suspensión: sistólica: +9.75 mmHg (IC 95%: 7,33 a 12,18) y diastólica: +3,5 mmHg (IC 95%: 1,82 a 5,18).
7. No se reportaron caídas.
8. La calidad de la evidencia en general fue baja o muy baja por el tamaño reducido de los estudios, la escasa cantidad de eventos y los sesgos metodológicos.

Los autores concluyen que retirar los antihipertensivos puede no tener un efecto significativo sobre la mortalidad, las hospitalizaciones ni los accidentes cerebrovasculares (ACV), pero la presión arterial aumenta tras el retiro del tratamiento y no hay certeza sobre su efecto en el infarto de miocardio o en las reacciones adversas, por lo que hay que hacer estudios de gran calidad que analicen estos efectos en población mayor, especialmente en personas frágiles o polimedicadas. Futuras investigaciones deben enfocarse en medir desenlaces clínicos relevantes como eventos adversos, caídas y calidad de vida.

Fuente Original:

Gnjidic D, Langford AV, Jordan V, Sawan M, Sheppard JP, Thompson W, Todd A, Hopper I, Hilmer SN, Reeve E. Withdrawal of antihypertensive drugs in older people. *Cochrane Database Syst Rev*. 2025 Mar 31;3(3):CD012572. doi: 10.1002/14651858.CD012572.pub3. PMID: 40162571; PMCID: PMC11956142. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40162571/>

Prevención y tratamiento de la demencia: Prioridades de investigación para acelerar el progreso, 2025

(Preventing and Treating Dementia: Research Priorities to Accelerate Progress, 2025)

Informe de un estudio de consenso

Academias Nacionales de Ciencias, 2025

<https://nap.nationalacademies.org/catalog/28588/preventing-and-treating-dementia-research-priorities-to-accelerate-progress>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2025; 28 (2)

Tags: prevención y tratamiento de la demencia, prioridades de investigación para prevenir y tratar la enfermedad de Alzheimer y demencias relacionadas

La Enfermedad de Alzheimer y las Demencias Relacionadas (EA/EDRA), un conjunto de afecciones neurodegenerativas, tienen un alto impacto físico, emocional y económico en las personas, las familias y las comunidades. Desarrollar estrategias eficaces para prevenir y tratar estas afecciones, que afectan a millones de personas en EE UU, es una de las necesidades más urgentes de la investigación biomédica actual. Los Institutos Nacionales de la Salud han invertido miles de millones de dólares en esta investigación, lo que ha dado lugar a numerosos avances científicos durante la última década. Sin embargo, el

ritmo del progreso no ha seguido el ritmo de las crecientes necesidades de las personas que viven con EA/EDRA y las personas en riesgo.

En consecuencia, el Instituto Nacional sobre el Envejecimiento y el Instituto Nacional de Trastornos Neurológicos y Accidentes Cerebrovasculares solicitaron a las Academias Nacionales que convocaran un comité de expertos para examinar y evaluar el estado actual de la investigación biomédica y recomendar prioridades de investigación para avanzar en la prevención y el tratamiento de la EA/EDRA. Este documento describe estas prioridades de investigación y recomienda estrategias para superar las barreras al progreso.

Salud de la Mujer y los Niños

Gardasil se somete a juicio: ¿Engañó Merck al público respecto a la prevención del cáncer de cuello uterino?

(Gardasil on Trial: Did Merck Mislead the Public on Cervical Cancer Prevention?)

Maryanne Demasi, reports

Maryanne Demasi, 24 de febrero 2025

<https://blog.maryannedemasi.com/p/gardasil-on-trial-did-merck-mislead>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2025; 28 (2)

Tags: prevención del cáncer de cuello uterino, eficacia de Gardasil, informe condenatorio a Merck, Merck engaña al público sobre la eficacia de Gardasil, información engañosa sobre la vacuna contra del VPH Gardasil

Un experto de alto nivel presenta un informe condenatorio en el que acusa a Merck de engañar al público al presentar la eficacia de Gardasil en la prevención del cáncer de cuello uterino.

El juicio histórico contra Merck se ha aplazado hasta septiembre de 2025 [1], y surge nueva evidencia que sugiere que el fabricante de la vacuna podría haber divulgado información engañosa deliberadamente sobre la necesidad de la vacunación masiva contra el VPH.

Esta revelación procede del informe pericial del Dr. Sin Hang Lee, patólogo reconocido por su experiencia en diagnóstico molecular. Sus hallazgos generan serias inquietudes sobre la eficacia de Gardasil y los motivos que subyacen a su excesiva comercialización.

Desde su comercialización en 2006 [2], Gardasil se ha promovido como un gran avance en la lucha contra el cáncer de cuello uterino.

Sin embargo, como afirma rotundamente el Dr. Lee en su informe, "no hay pruebas concluyentes de que el Gardasil haya evitado un solo caso de cáncer de cuello uterino en los últimos 18 años".

Ningún ensayo clínico aleatorizado controlado, la regla de oro para evaluar la eficacia, ha demostrado jamás que Gardasil prevenga el cáncer de cuello uterino.

Para afirmar su eficacia, Merck utilizó marcadores indirectos de lesiones precancerosas, como la neoplasia intraepitelial cervical (NIC 2/3). Para recibir la aprobación de la FDA por la vía acelerada, utilizó un estándar de evidencia significativamente inferior [3].

El problema con esta estrategia está bien documentado. Muchas lesiones NIC 2/3 se resuelven de forma natural.

Por ejemplo, en un estudio realizado en los Países Bajos que dio seguimiento a 114 mujeres con NIC 2/3, se descubrió que casi dos tercios de los casos remitieron sin intervención [4]. Solo una desarrolló un adenocarcinoma in situ (precáncer) y ninguno evolucionó a cáncer de cuello uterino. Además, las lesiones que no se resuelven de forma natural suelen tardar años en progresar, y normalmente se detectan mediante exámenes rutinarios [5].

Si las NIC 2/3 son un indicador poco fiable del cáncer, ¿cómo se puede considerar una prueba válida de la supuesta eficacia de Gardasil para prevenir el cáncer?

Las cepas del VPH ¿están simplemente sustituyéndose unas a otras?

Otra preocupación importante es la "sustitución de tipos", es decir, la posibilidad de que la supresión de determinadas cepas del VPH, mediante la vacunación, provoque el aumento de otras.

Por ejemplo, un estudio realizado en Finlandia reveló que, mientras que las infecciones por las cepas 16 y 18 del VPH (que son las que previene la vacuna) disminuyeron tras la vacunación, las cepas no incluidas, como las 52 y 66 del VPH, aumentaron su prevalencia [6].

Esto plantea una cuestión importante: aunque el Gardasil puede cambiar el panorama con respecto a las infecciones por VPH,

¿realmente reduce el riesgo general de desarrollar cáncer de cuello uterino?

Cuando Merck desarrolló Gardasil 9 para combatir otras cinco cepas del VPH, un estudio en el que participaron 14.215 mujeres reveló que las que recibieron Gardasil 9 desarrollaron lesiones de alto grado en la misma proporción que las que recibieron el Gardasil original (que solo combatía cuatro cepas) [7].

Cuadro 2. Efecto de la vacuna 9vHPV en la incidencia de enfermedad cervical, vulvar y vaginal y de infección persistente relacionada con el VPH. *

Criterio de valoración	Vacuna 9vHPV (N=7099)		Vacuna qHPV (N=7105)		Reducción del riesgo (IC 95%)	
	No. / No. total	Casos/1000 años-pacientes	No. / No. total	Casos/1000 años-pacientes		
Población modificada por intención de tratar						
Enfermedad cervical, vulvar y vaginal de alto grado						
		Gardasil9		Gardasil		
Todas las participantes	340/7027	14.0	344/7027	14.0	0.7 (–15.7 to 14.8)	
No infectadas por el VPH el día 1	26/3032	2.4	46/3077	4.2	42.5 (7.9 to 65.9)	
No relacionados con las 9 cepas de VPH contra las que protege la vacuna	26/3032	2.4	33/3077	3.0	19.7 (–34.5 to 52.5)	
Relacionadas con 9 cepas de VPH contra las que protege la vacuna	0/3032	0.0	13/3076	1.2	100 (70.4 to 100)	
Infectadas por el VPH el día 1	314/3995	23.1	298/3950	22.1	–4.8 (–23.3 to 10.8)	
No relacionados con las 9 cepas de VPH contra las que protege la vacuna	141/3995	10.0	137/3950	9.8	–2.0 (–30.0 to 19.9)	
Relacionadas con las 9 cepas de VPH contra las que protege la vacuna	173/3992	12.4	161/3946	11.6	–6.8 (–33.2 to 14.3)	
Reducción media del riesgo	—	—	—	—	19.0 (–1.6 to 35.3)	

Fuente: Gráfico superior tomado del blog de Maryanne Demasi, reports sobre su artículo: *Gardasil on Trial: ¿Did Merck Mislead the Public on Cervical Cancer Prevention?*, feb 24 de 2025. Gráfico inferior adaptado y traducido por Salud y Fármacos

A pesar de la ampliación de la cobertura, las cepas adicionales no tuvieron un impacto medible en las lesiones precancerosas en general, lo que aumenta la incertidumbre sobre si estas vacunas reducen realmente la incidencia del cáncer de cuello uterino.

Los cuestionables estudios suecos y escoceses

A menudo, se presentan dos estudios muy citados, realizados en Suecia y Escocia, como prueba de que Gardasil reduce significativamente las tasas de cáncer de cuello uterino. Sin embargo, en su informe, el Dr. Lee señala que tienen fallos metodológicos críticos.

Estudio sueco

El estudio sueco, publicado en la revista *New England Journal of Medicine*, comparó las tasas de cáncer de cuello uterino entre las mujeres que recibieron la vacuna y las que no [8].

Sin embargo, el Dr. Lee señala que muchas de las participantes (nacidas entre 1995 y 2007) eran demasiado jóvenes para desarrollar cáncer de cuello uterino durante el período de estudio (2006-2017).

Dado que el cáncer de cuello uterino tarda décadas en aparecer, haber incluido a estas mujeres jóvenes (de 10 a 22 años), que no presentaron ningún caso, introdujo un sesgo estadístico que sobrevaloró la eficacia de la vacuna.

Además, el estudio no tuvo en cuenta el "efecto del usuario sano", según el cual las personas vacunadas tienen más probabilidades de adherirse a las medidas preventivas para proteger su salud, como someterse a cribados regularmente, lo que reduce el riesgo de desarrollar cáncer de forma independiente.

Por ello, atribuir el descenso de los casos de cáncer únicamente a la vacuna es un error.

Estudio escocés

Un estudio observacional realizado en Escocia en 2024, publicado en el Journal of the National Cancer Institute, presentaba problemas metodológicos similares, y fue recibido con titulares sensacionalistas en los medios de comunicación: "Ningún caso de cáncer de cuello uterino en mujeres vacunadas contra el VPH" [9].

Sin embargo, el Dr. Lee argumenta que esta afirmación es totalmente errónea. En primer lugar, las mujeres que participaron en el estudio eran demasiado jóvenes como para poder sacar conclusiones sobre la eficacia de la vacuna a largo plazo.

En segundo lugar, el programa de cribado de Escocia, que detecta y trata las lesiones precancerosas antes de que se conviertan en cáncer, cambió el rango de edad de las mujeres elegibles en 2016, durante el período de estudio.

La edad a la que se invitó por primera vez a las mujeres a someterse al cribado pasó de 20 a 25 años, lo que representa un lapso de 5 años en el cribado de las mujeres más jóvenes. Dado que la mayoría de los cánceres en mujeres menores de 30 años se diagnostican a través del cribado, este cambio podría explicar cualquier descenso en las tasas de cáncer, más que la propia vacuna.

Y, en tercer lugar, al igual que en el estudio sueco, el "efecto del usuario sano" vuelve aún más confusos los resultados.

A pesar de que se citan con frecuencia como prueba definitiva de la eficacia de Gardasil, estos estudios tienen graves limitaciones que ponen en entredicho sus conclusiones.

El cribado del cáncer de cuello uterino salva vidas

En los países desarrollados, alrededor del 93% de las infecciones iniciales por VPH se resuelven sin intervención médica. El

cáncer de cuello uterino se desarrolla lentamente y se manifiesta a una edad promedio de 54 años, por lo que los datos a largo plazo son esenciales para evaluar el verdadero impacto de Gardasil.

Lo que sigue siendo indiscutible es el papel vital del cribado del cáncer de cuello uterino [10]. Desde la adopción generalizada de la prueba de Papanicolaou en la década de 1950, la incidencia del cáncer de cuello uterino en EE UU ha caído en picada: de 44 por 100.000 mujeres en 1947, a solo 8,8 por 100.000 en 1970.

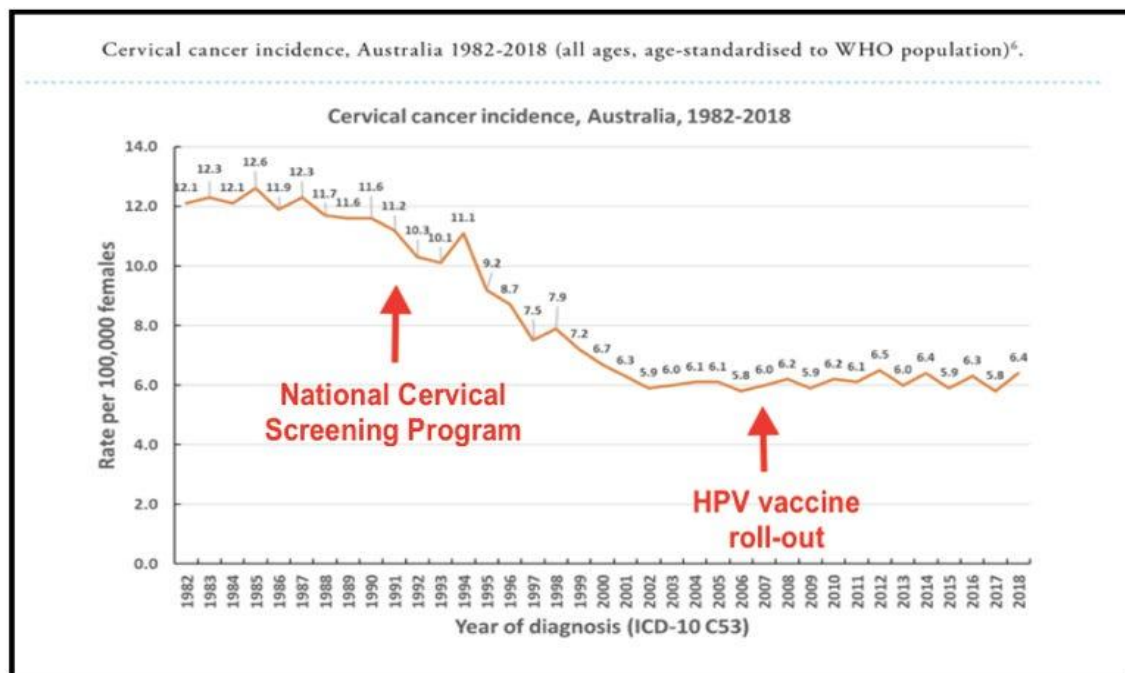
Este drástico descenso es anterior a la introducción de la vacunación contra el VPH en 2006.

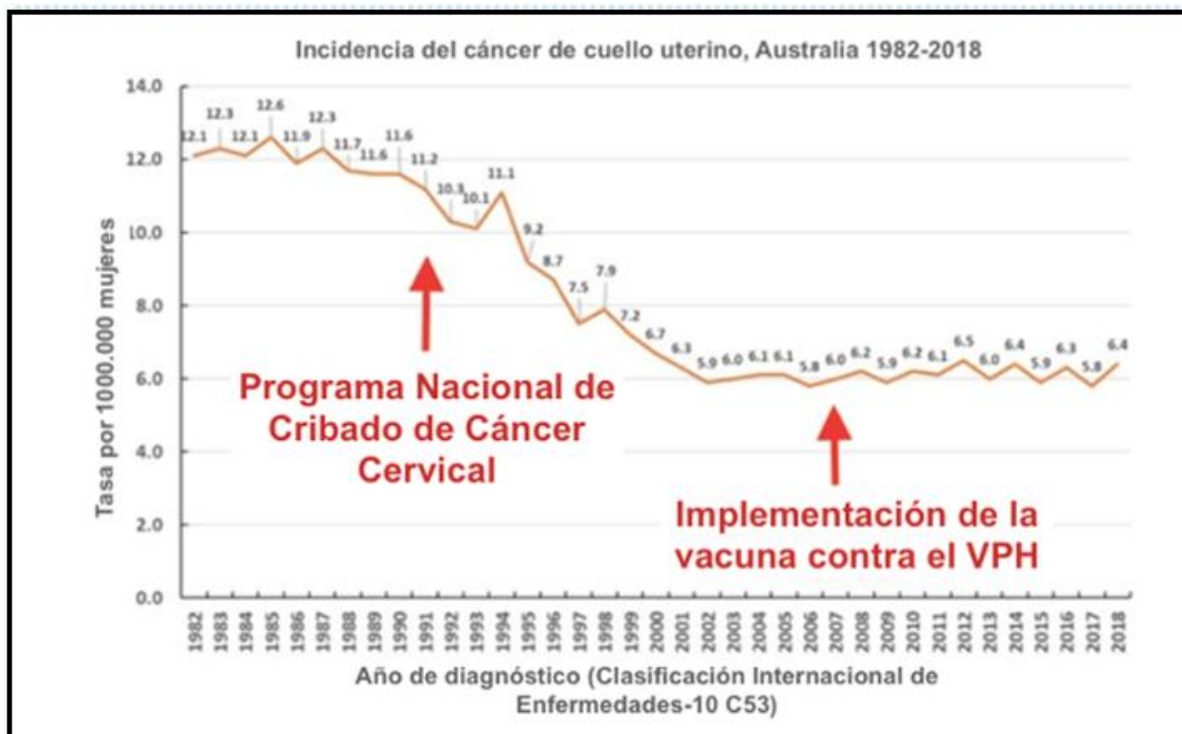
En Australia, las muertes por cáncer de cuello uterino disminuyeron significativamente, así como su incidencia, tras la introducción del Programa Nacional de Cribado del Cáncer Cervical (*National Cervical Screening Programme*), y se mantuvieron estables a pesar de la vacunación masiva contra el VPH [11].

En 1999, la Dra. Nancy C. Lee, exdirectora asociada de Ciencia de los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades, declaró ante el Congreso de EE UU [12]:

- "El cáncer de cuello uterino se puede prevenir casi al 100%".
- "El factor de riesgo más importante, para desarrollar un cáncer de cuello uterino, es la falta de revisiones periódicas con pruebas de Papanicolaou".
- "Para una mujer con NIC, su probabilidad de supervivencia es casi del 100% con un tratamiento oportuno y adecuado".

A diferencia del cáncer de cuello uterino, que puede prevenirse mediante cribado y tratarse con una intervención temprana, Dr. Lee afirma que los daños relacionados con Gardasil, como trastornos autoinmunes y complicaciones neurológicas, son impredecibles, difíciles de tratar y a menudo irreversibles.





Fuente: Gráfico superior tomado del blog de Maryanne Demasi, reports sobre su artículo: *Gardasil on Trial: ¿Did Merck Mislead the Public on Cervical Cancer Prevention?*, feb 24 de 2025. Gráfico inferior tomado y traducido por Salud y Fármacos de la misma fuente.

¿Merck divulgó información fraudulenta de su vacuna?

En el centro de esta batalla legal hay una pregunta crucial: ¿Engañó Merck al público sobre el verdadero valor de Gardasil?

A pesar de su uso generalizado, la eficacia de Gardasil a largo plazo sigue sin demostrarse, mientras que cada vez hay más evidencia que asocia a la vacuna con daños graves, como trastornos autoinmunes y complicaciones neurológicas.

Durante décadas, las tasas de cáncer de cuello uterino han disminuido debido a la mejora de las pruebas de detección, no a la vacunación masiva. Sin embargo, Merck ha exagerado al promocionar el Gardasil como un producto esencial para prevenir el cáncer, incluso en países en los que el cáncer de cuello uterino ya no es tan frecuente.

El informe de la Dra. Lee sugiere que Merck presentó datos de forma selectiva para fabricar una falsa sensación de necesidad — una que se desmorona ante el escrutinio —.

Al reanudarse el juicio en septiembre, queda una pregunta por responder: ¿Merck tergiversó deliberadamente la seguridad y eficacia de Gardasil, dando prioridad a las ganancias sobre la salud pública?

Referencias

1. <https://www.merck.com/news/merck-issues-statement-on-gardasil-litigation/> (No es accesible)
2. Biologics License Application for Gardasil, Merck's Investigational Cervical Cancer Vaccine, Is On Track. Drugs.com. February, 2006. https://www.drugs.com/nda/gardasil_060202.html
3. Biologics License Application for Gardasil, Merck's Investigational Cervical Cancer Vaccine, Is On Track. Drugs.com. 2012. https://www.drugs.com/nda/gardasil_060202.html

4. Kremer, W. W., Dick, S., Heideman, D. A., et al. Clinical regression of High-Grade cervical intraepithelial neoplasia is associated with absence of FAM19A4/MIR124-2 DNA methylation (CONCERVE study). *Journal of Clinical Oncology*. May 05, 2022; 40(26), 3037–3046. <https://doi.org/10.1200/jco.21.02433>
5. Principles of Screening | Early Detection Policy. (n.d.). Cancer Council. <https://www.cancer.org.au/about-us/policy-and-advocacy/early-detection/principles-of-screening>
6. Gray, P., Kann, H., Pimenoff, V. N. et al. Long-term follow-up of human papillomavirus type replacement among young pregnant Finnish females before and after a community-randomised HPV vaccination trial with moderate coverage. *International Journal of Cancer*. June 23, 2020; 147(12), 3511–3522. <https://doi.org/10.1002/ijc.33169>
7. Joura, E. A., Giuliano, A.R., Bouchard, C., et al. 9-Valent HPV Vaccine against Infection and Intraepithelial Neoplasia in Women. *New England Journal of Medicine*. February 19, 2015. <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1405044>
8. Lei, J., Ploner, A., Elfström, K. M., et al. HPV vaccination and the risk of invasive cervical cancer. *New England Journal of Medicine*. September 30, 2020; 383(14), 1340–1348. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1917338>
9. Palmer, T. J., Kavanagh, K., Cuschieri, K., et al. Invasive cervical cancer incidence following bivalent human papillomavirus vaccination: a population-based observational study of age at immunization, dose, and deprivation. *Journal of the National Cancer Institute*. June 2024. <https://doi.org/10.1093/jnci/djad263>
10. Landy, R., Pesola, F., Castañón, A., & Sasieni, P. Impact of cervical screening on cervical cancer mortality: estimation using stage-specific results from a nested case-control study. *British Journal of Cancer*. September 15, 2016; 115(9), 1140–1146. <https://doi.org/10.1038/bjc.2016.290>
11. Cervical cancer in Australia. (n.d.). Cancer Council. <https://www.cancer.org.au/clinical-guidelines/cervical-cancer/cervical-cancer-screening/cervical-cancer-in-australia>
12. Women's Health: Raising Awareness Of Cervical Cancer. GovInfo. March 16, 1999. <https://www.govinfo.gov/content/pkg/CHRG-106hhrg55639/html/CHRG-106hhrg55639.htm>

Caftores: trastornos de la salud mental en niños*(Caftors: mental health disorders in children)**Prescrire International 2025; 34 (268): 78*Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2025; 28 (2)***Tags: moduladores del gen regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR), trastornos mentales en niños asociados al tratamiento con caftores**

Un estudio publicado en 2024 investigó los trastornos de la conducta y del sueño en una cohorte de 197 niños con fibrosis quística, de 2 a 5 años, que estaban empezando el tratamiento con caftores (o “moduladores” del gen regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística [CFTR]). Se inscribió a niños de 34 centros de derivación para la fibrosis quística en Francia [1,2].

Los niños que pesaban menos de 14 kg recibieron 120 mg de *ivacaftor*, 40 mg de *tezacaftor* y 80 mg de *elexacaftor* por día. Los demás recibieron 150 mg, 50 mg y 100 mg por día, respectivamente, es decir, una cantidad cercana a la dosis autorizada [1,2].

Los padres respondieron un cuestionario antes de empezar la administración del caftor y después del primer y el tercer mes [1]. En la evaluación del primer mes, se reportaron cambios súbitos en el comportamiento y alteraciones del sueño en 93 niños (47%). Antes de inscribirse en el estudio, 79 de estos niños no tenían antecedentes de trastornos de este tipo, mientras que 14 sí [1].

Los trastornos más frecuentes fueron alteraciones del sueño, que se reportaron en 46 niños e incluyeron dificultad para conciliar el sueño, despertar durante la noche y tener pesadillas. Se reportó trastorno por déficit de atención con hiperactividad en 31 niños,

irritabilidad en 16, comportamiento agresivo en 9, tristeza anormal en 10 y pensamientos suicidas en 1 [1].

En la evaluación del tercer mes, los trastornos persistían en 58 de los 93 niños. Los trastornos desaparecieron en los 4 niños a los que se les redujo la dosis o que interrumpieron el tratamiento [1].

En adultos, se han atribuido casos de depresión, ansiedad y suicidio a los caftores [3]. A pesar de no ser comparativo, este estudio de cohorte en niños pequeños suscita preguntas sobre los cambios conductuales que ocurren durante la exposición a estos medicamentos [1].

En la práctica, se debe advertir a los padres y los cuidadores de los niños que reciben un tratamiento con caftores que las alteraciones del sueño u otros trastornos conductuales pueden ser efectos adversos de estos medicamentos. Se les debe animar a hablar de esos problemas con su médico para que se pueda considerar una reducción de la dosis. Además, se debe reportar estos efectos adversos para identificar mejor los efectos neuropsiquiátricos a largo plazo.

Referencias:

1. Sermet-Gaudelus I et al. “Behavioural and sleep issues after initiation of elexacaftor–tezacaftor–ivacaftor in preschool-age children with cystic fibrosis” *Lancet* 2024; 404: 117-120.
2. European Commission “SmPC-Kaftrio” 19 February 2024.
3. Prescrire Editorial Staff “Caftors: depression, anxiety, suicide” *Prescrire Int* 2024; 33 (262): 218.

Niños expuestos a progestágenos en el útero: ¿más cánceres?*(Children exposed to progestogens in utero: excess cancers?)**Prescrire International 2025; 34 (268): 74-75*Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2025; 28 (2)***Tags: exposición intrauterina a progestágenos, eficacia de la progesterona para prevenir el aborto espontáneo y el parto prematuro, riesgo de cáncer tras la exposición intrauterina a la hidroxiprogesterona**

- La *hidroxiprogesterona*, un progestágeno derivado de la progesterona, se ha usado durante varias décadas, en particular para prevenir el aborto espontáneo y el parto prematuro, a pesar de que no se ha demostrado su eficacia para esos problemas y que se desconocen los efectos adversos a largo plazo en los niños expuestos.
- En junio de 2024, el comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) recomendó que se suspendieran los permisos de comercialización de los productos que contienen *hidroxiprogesterona* debido a la falta de eficacia probada para prevenir el parto prematuro y al riesgo de cáncer en los niños expuestos en el útero.
- Durante alrededor de 50 años, se dio seguimiento a 234 niños expuestos a la *hidroxiprogesterona* en el útero durante la

década de 1960. Se descubrió que el riesgo de padecer cáncer era mayor en estos niños que en los controles que no se expusieron.

- Hay otros progestágenos —incluyendo a la *progesterona*— autorizados para prevenir el aborto espontáneo al comienzo del embarazo. Nuestra revisión bibliográfica no identificó ningún estudio epidemiológico riguroso sobre los efectos a largo plazo del uso de suplementos de *progesterona* durante el embarazo.
- En la práctica, es importante seguir aplicando las lecciones aprendidas del desastre del *dietilestilbestrol* (DES). Este estrógeno sintético no esteroide y alterador endocrino se usó durante décadas para prevenir los abortos espontáneos. No tenía eficacia demostrada, pero se mostró que producía efectos nocivos que afectaban a varias generaciones. Es inaceptable que se exponga a las embarazadas y a sus hijos a medicamentos sin eficacia probada que se autorizaron hace décadas, sobre todo cuando emergen señales de seguridad.

La progesterona es una hormona natural que secretan principalmente los ovarios y la placenta. Contribuye a que continúe el embarazo [1,2].

La *hidroxiprogesterona*, un derivado de la progesterona, se ha usado desde mediados del siglo XX en varios países europeos, sobre todo para prevenir el aborto espontáneo y el parto prematuro. Las embarazadas y sus fetos se expusieron a este medicamento, sin ninguna evidencia de su eficacia, cuando se disponía de muy pocos datos sobre sus efectos adversos a largo plazo en los niños expuestos [1,3-8].

En junio 2024, el PRAC recomendó que se suspendieran los permisos de comercialización europeos de los productos que contienen *hidroxiprogesterona*, debido a la falta de datos que demuestren su eficacia para prevenir el parto prematuro y el riesgo de cáncer en los niños expuestos en el útero [9].

En agosto de 2024, la Agencia Francesa de Productos para la Salud (ANSM) anunció la suspensión del permiso de comercialización del *caproato de hidroxiprogesterona* (el último producto con *hidroxiprogesterona* que quedaba en el mercado francés) [10].

De manera más general, ¿cuáles son los principales datos disponibles en 2024 sobre el riesgo de cáncer en niños expuestos a un progestágeno en el útero?

234 niños expuestos a la hidroxiprogesterona en el útero, con un seguimiento durante una mediana de 50 años. Se realizó un estudio de cohorte, publicado en 2022, usando los datos de más de 18.000 “pares” de madre-hijo que habían recibido asistencia prenatal entre 1959 y 1966. En los descendientes de esta cohorte, se identificaron diagnósticos de cáncer hasta 2019 en el Registro de Cáncer de California, uno de los registros de cáncer más grandes en EE UU [7,8].

Se expuso en el útero a 234 niños (mismo número de niños y niñas) a la *hidroxiprogesterona*, y 18.517 no se expusieron. Se les dio seguimiento durante una mediana de 50 años.

Las madres de los 234 niños expuestos en el útero habían recibido 2,4 inyecciones en promedio durante el embarazo. En el 70% de los casos, habían recibido la primera dosis durante el primer trimestre. Aproximadamente un 40% de las inyecciones de *hidroxiprogesterona* se habían administrado en un contexto de riesgo de aborto espontáneo [7].

Aumento del riesgo de cáncer tras la exposición durante el primer trimestre del embarazo. Se diagnosticaron 23 cánceres entre los 234 niños expuestos en el útero (todos antes de los 50 años, incluyendo a dos antes de cumplir 18), versus 985 cánceres en los 18.517 controles no expuestos [7].

Después de tomar en cuenta diferentes factores de confusión, como el año de nacimiento y el índice de masa corporal de la madre, se observó que el riesgo de cáncer era mayor en los niños expuestos a la *hidroxiprogesterona* durante el primer trimestre que en los que no se expusieron, con un cociente de riesgos ajustado (aHR) de 2,6 (intervalo de confianza del 95% [IC95]: 1,6-4,1) [7]. No se demostró que exista tal asociación tras la exposición durante el segundo y el tercer trimestre del embarazo,

pero dado que el número de niños expuestos únicamente durante esos periodos fue muy pequeño (69), no se puede descartar ese riesgo.

El riesgo de cáncer pareció aumentar con el número de inyecciones: alcanzó un aHR de 3,1 con tres inyecciones o más (IC95: 1,3-7,1).

Los análisis de subgrupo, en números más pequeños de niños, coincidieron con un aumento del riesgo de cáncer colorrectal, prostático y cáncer cerebral infantil tras la exposición a la *hidroxiprogesterona* durante el primer trimestre en comparación con la ausencia de exposición.

Una de las hipótesis propuestas por los autores para explicar el aumento del riesgo es el efecto alterador endocrino al inicio del embarazo, que afectó tanto a niñas como a niños durante este período. Sin embargo, el riesgo de cáncer pareció ser mayor en los niños sin importar en qué momento del embarazo ocurrió la exposición [7].

Nuestra búsqueda bibliográfica no identificó otros estudios rigurosos que se relacionaran con el riesgo de cáncer varias décadas después de la exposición a la *hidroxiprogesterona* en el útero.

Además, la Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer (IARC, por sus siglas en inglés) de la OMS clasifica a los progestágenos como “*probablemente carcinogénicos para los humanos*” o “*posiblemente carcinogénicos para los humanos*” [9].

Las agencias sanitarias son lentas para proteger a las embarazadas y a sus hijos. La *hidroxiprogesterona* se autorizó en EE UU en la década de 1950 para prevenir el aborto espontáneo. Las dudas sobre su eficacia y el riesgo de malformaciones cardíacas en los lactantes expuestos se empezaron a vislumbrar en la década de 1970. Tras un largo período de debate, finalmente se le retiró el permiso de comercialización en EE UU debido a la falta de datos que respaldaran su eficacia, y en ese país la *hidroxiprogesterona* no se comercializa desde 2020 [7].

No fue sino hasta mediados de 2024 que finalmente se reconoció a nivel europeo que el balance riesgo-beneficio de la *hidroxiprogesterona* es desfavorable para las embarazadas. Como parte de su reevaluación, el PRAC había solicitado previamente a las farmacéuticas que proporcionaran todos los datos disponibles sobre, en particular, la genotoxicidad *in vivo* e *in vitro*, la carcinogenicidad, y la toxicidad reproductiva y del desarrollo [9,11].

También se les solicitó que proporcionaran una revisión de los datos disponibles sobre el riesgo de cáncer en los niños expuestos en el útero a la *hidroxiprogesterona* [8,11,12].

¿Y qué hay de la progesterona? Hay otros progestágenos autorizados para prevenir el aborto espontáneo al inicio del embarazo, como la *progesterona* en cápsulas blandas para administración oral o vaginal. Sin embargo, debido a la falta de eficacia demostrada para este problema, se la retiró de la lista de

medicamentos reembolsables del sistema del seguro médico francés en 2017 [13,14].

A mediados de 2024, nuestra revisión de literatura no identificó ningún estudio epidemiológico riguroso sobre las consecuencias a largo plazo en niños expuestos en el útero a suplementos de *progesterona*.

Medicamentos hormonales durante el embarazo: recordemos el desastre DES. A comienzos de 2025, la evaluación del riesgo de cáncer en los niños expuestos a la *hidroxiprogesterona* en el útero representa evidencia de baja calidad, pero es posible que exista un vínculo causal. También se puede plantear el interrogante sobre el posible riesgo de cáncer en relación con los niños expuestos a suplementos de *progesterona* en el útero.

Esta situación nos recuerda el desastre del *dietilestilbestrol* (DES), y justifica que se actúe con precaución. El DES es un estrógeno sintético no esteroide y es un alterador endocrino. Se usó en embarazadas entre las décadas de 1950 y 1970 para prevenir el aborto espontáneo, pero no tenía una eficacia demostrada. Millones de mujeres en todo el mundo tomaron DES durante el embarazo. Sus hijos se expusieron a sus efectos nocivos (cánceres, malformaciones de los órganos genitales internos, etc.), y sus nietos padecieron el riesgo de parto prematuro con consecuencias que en ocasiones fueron graves [15].

Es inaceptable que se siga exponiendo a las embarazadas y a sus hijos a medicamentos sin eficacia probada que se autorizaron hace décadas, sobre todo cuando emergen señales de seguridad.

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

Revisión de la literatura hasta el 7 de julio de 2024

1. Prescrire Rédaction “Progestatifs” + “Progestatifs (classification)” Interactions Médicamenteuses Prescrire 2024.
2. Prescrire Rédaction “Le placenta, en bref” *Rev Prescrire* 2023; **43** (481): 830-831.
3. Cngof “Recommandations pour la pratique clinique. Prévention de la prématurité spontanée et de ses conséquences (hors rupture des membranes)” 2016: 587-608.
4. Prescrire Rédaction “Arrêts de commercialisation-Progestérone retard Pharlon° solution injectable à 500 mg” *Rev Prescrire* 2023; **43** (478): 586.
5. Prescrire Rédaction “Arrêts de commercialisation-Progestérone retard Pharlon° solution injectable à 250 mg” *Rev Prescrire* 2010; **30** (325): 823.
6. Prescrire Editorial Staff “Progestogens and prevention of preterm birth in women at risk. Evaluation results too heterogeneous to justify exposing women and children to these drugs” *Prescrire Int* 2016; **25** (173): 185-188.
7. Murphy CC et al. “In utero exposure to 17 α -hydroxyprogesterone caproate and risk of cancer in offspring” *Am J Obstet Gynecol* 2022; **226** (1): 132.e1-132.e14.
8. EMA - CHMP “Public assessment report for hydroxyprogesterone caproate EMEA/H/A-31/1528” 31 May 2024: 23 pages + “Annex I”: 2 pages.
9. IARC monographs “Progestogens” 5 July 2024. monographs.iarc.who.int/ list-of-classifications accessed 9 July 2024: 1 page.
10. ANSM “L’autorisation de mise sur le marché du médicament Progestérone Retard Pharlon (caproate d’hydroxyprogestérone) est suspendue”. Published online at www.ansm.sante.fr 21 August 2024: 4 pages.
11. EMA “Hydroxyprogesterone caproate medicines to be suspended from the EU market” 28 June 2024: 3 pages.
12. EMA “PRAC List of questions” 12 May 2023: 4 pages.
13. ANSM “RCP-Utrogestan 100 mg” 26 April 2024.
14. Prescrire Rédaction “Progestérone vaginale: déremboursée en prévention d’avortements jusqu’à la 12e semaine de grossesse” *Rev Prescrire* 2018; **38** (415): 342.
15. Prescrire Editorial Staff “Prenatal DES exposure: long-term somatic effects” *Prescrire Int* 2011; **20** (121): 265.

Situación del sarampión en América Latina (2024-2025)

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2025; 28 (2)

Tags: brotes de sarampión en América Latina y el Caribe, resurgimiento del sarampión, riesgos del sarampión en América Latina, riesgo para la infancia de América Latina por brotes de sarampión.

El sarampión es una enfermedad viral altamente contagiosa, con una tasa de reproducción básica (R0) entre 12 y 18, lo cual quiere decir que una sola persona con sarampión puede contagiar entre 12 y 18 personas (si nadie en la población está vacunado o inmunizado). Comparado con el R0 de la variante original de covid-19, entre 2 y 3, el sarampión es una de las enfermedades más contagiosas que se conocen, por este motivo hay que tener una cobertura vacunal contra el sarampión muy alta ($\geq 95\%$), para evitar que el virus se propague en la comunidad.

Se han reportado brotes activos de sarampión en varios países de América Latina y el Caribe (ALC), en un contexto de resurgimiento mundial de esta enfermedad.

El sarampión causa además complicaciones graves, especialmente en niños menores de 5 años con vulnerabilidades

particulares como desnutrición o inmunosupresión. Entre las posibles complicaciones, la neumonía es la más frecuente y la principal causa de muerte asociada al sarampión, otras son la otitis media, la diarrea grave con deshidratación, y la encefalitis, que es poco frecuente (1 de cada 1.000 casos), pero muy grave porque puede provocar convulsiones, sordera, retraso del crecimiento y desarrollo o discapacidad intelectual permanente. También puede causar ceguera asociada principalmente a deficiencia de vitamina A (más probable en niños desnutridos), y el síndrome de panencefalitis esclerosante subaguda (SPES) que es una complicación neurológica rara pero fatal, que aparece años después de la infección por sarampión.

Por eso la vacunación contra el sarampión es fundamental, para prevenir estas complicaciones, muchas de las cuales pueden ser mortales o dejar secuelas de por vida en las personas infectadas.

Países de América Latina con más casos confirmados de sarampión en 2024-2025, según la OPS

Argentina encabeza la lista en América Latina con el mayor número de casos acumulados, con al menos 18 casos confirmados entre 2024 y principios de 2025. En México, los casos están asociados a importación desde EE UU y Asia, además de la transmisión local con un reporte de 11 casos en este periodo.

El informe evidencia la presencia de casos en muchos países latinoamericanos (Brasil, Bolivia y Perú reportaron menos de cinco casos entre 2024 e inicio de 2025), esto refleja brechas de cobertura vacunal y vigilancia activa, especialmente tras la pandemia por covid-19.

Cabe resaltar que Canadá con 146 casos y EE UU con 284 casos reportados, aunque no son latinos, son los países que tienen más casos confirmados, lo que podría reflejar una mejor vigilancia activa y capacidad de los sistemas sanitarios para confirmar los de casos, así como brechas entre países de altos vs bajos y medianos ingresos.

Principales riesgos del Sarampión en la Región

1. Baja cobertura vacunal: En 2022, solo 15 países y territorios de la región alcanzaron $\geq 95\%$ de cobertura con la primera dosis (SRP1), y solo 4 lo lograron con la segunda dosis (SRP2). Esta baja cobertura compromete la inmunidad colectiva y facilita brotes.
2. Interrupciones en los servicios de salud: La pandemia por covid-19 provocó interrupciones en la vacunación infantil rutinaria, lo que dejó a muchas cohortes sin protección.
3. Movilidad poblacional y migración: El desplazamiento de personas sin inmunización adecuada aumenta el riesgo de importación de casos.
4. Fallas en vigilancia epidemiológica: El retraso en la detección y notificación de casos disminuye la capacidad de respuesta oportuna de los sistemas sanitarios ante los brotes.

Entre los beneficios de la vacunación contra el Sarampión que se describen en el informe de la OPS, se destaca la prevención

efectiva (la vacuna SRP contra sarampión, rubéola y parotiditis tiene más del 95% de efectividad tras dos dosis, y ha permitido interrumpir la transmisión endémica en muchos países de ALC desde 2016); la reducción de la mortalidad infantil prevenible (en particular en poblaciones vulnerables), al evitar complicaciones graves como la neumonía, encefalitis y ceguera. Además, es una medida costo efectiva para los sistemas de salud, comparado con el tratamiento de nuevos casos y sus complicaciones, incluso en contextos con recursos limitados.

Recomendaciones OPS/OMS para proteger la salud de Niños, Niñas y Adolescentes

- Aumentar cobertura vacunal con énfasis en primera dosis (SRP1) a los 12 meses y segunda dosis (SRP2) entre los 15 y 18 meses de edad o según el esquema nacional.
- Realizar campañas de seguimiento para vacunar a niños y niñas que no recibieron ambas dosis.
- Fortalecer la vigilancia epidemiológica activa para detectar casos sospechosos.
- Garantizar el acceso a vacunas en poblaciones vulnerables, migrantes y comunidades rurales o indígenas.

En conclusión, el informe enfatiza que el sarampión representa un riesgo creciente para la infancia en América Latina, especialmente tras el retroceso en coberturas vacunales post-pandemia. Sin embargo, la vacunación sistemática con dos dosis sigue siendo la mejor herramienta para evitar la reemergencia sostenida de esta enfermedad. Proteger los niños, niñas y adolescentes mediante esquemas completos de vacunación es una prioridad de salud pública urgente y fundamental en la región de las Américas.

Fuente Original:

Organización Panamericana de la Salud / Organización Mundial de la Salud. Alerta Epidemiológica: Sarampión en la Región de las Américas, 28 de febrero del 2025. Washington, D.C.: OPS/OMS; 2025. Organización Panamericana de la Salud • www.paho.org • © OPS/OMS, 2025

Vacuna materna basada en la proteína prefusión F de RSV — Nacimiento prematuro y otros resultados.

(RSV Prefusion F Protein–Based Maternal Vaccine — Preterm Birth and Other Outcomes)

Sabine Luik, M.D

NEJM, 13 de marzo 2025

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2305478>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2025;28 (2)

Tags: vacuna rsvpref3-mat embarazadas, ensayo fase 3 vsr, eficacia vacuna vsr en embarazo, seguridad vacuna vsr embarazo, parto prematuro vacuna vsr, rsv, nct04605159, enfermedad respiratoria baja, vsr bebé

Resumen

Antecedentes. La vacunación contra el virus sincitial respiratorio (VSR) durante el embarazo podría proteger a los infantes de la enfermedad causada por el VSR. Se necesitan datos sobre la eficacia y seguridad de una candidata a vacuna basada en la

proteína F prefusión del VSR (RSVPreF3-Mat) para uso materno.

Métodos. Llevamos a cabo un ensayo de fase 3 con mujeres embarazadas de entre 18 y 49 años para evaluar la eficacia y seguridad de la vacuna RSVPreF3-Mat. Se asignó aleatoriamente a las mujeres en una proporción 2:1 para recibir RSVPreF3-Mat o placebo entre la semana 24 días 0 y la semana 34 días 0 de gestación. Los resultados primarios fueron cualquier enfermedad de vías respiratorias bajas asociada al VSR, o grave, evaluada médicamente en los infantes desde el nacimiento hasta los 6

meses de edad, y la seguridad en los infantes desde el nacimiento hasta los 12 meses de edad. Después de observar un mayor riesgo de parto prematuro en el grupo de la vacuna en comparación con el grupo placebo, se detuvo la inscripción y la vacunación de manera anticipada, y se realizaron análisis exploratorios de la señal de seguridad del parto prematuro.

Resultados. Los análisis incluyeron a 5.328 mujeres embarazadas y 5.233 infantes; no se alcanzó la inscripción de aproximadamente 10.000 mujeres embarazadas y sus infantes porque el ensayo se detuvo anticipadamente. Se siguió a 3.426 infantes en el grupo de la vacuna y a 1.711 infantes en el grupo placebo desde el nacimiento hasta los 6 meses de edad; 16 y 24 infantes, respectivamente, tuvieron alguna enfermedad respiratoria de vías respiratorias bajas asociada al VSR evaluada médicamente (eficacia de la vacuna, 65,5%; intervalo creíble del 95%, 37,5 a 82,0), y 8 y 14, respectivamente, experimentaron una enfermedad respiratoria de vías bajas grave asociada al VSR evaluada médicamente (eficacia de la vacuna, 69,0%; intervalo creíble del 95%, 33,0 a 87,6).

El parto prematuro ocurrió en el 6,8% de los infantes (237 de 3.494) en el grupo de la vacuna y en el 4,9% de los infantes (86 de 1.739) en el grupo placebo (riesgo relativo, 1,37; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,08 a 1,74; $P=0,01$); la muerte neonatal ocurrió en el 0,4% (13 de 3.494) y en el 0,2% (3 de 1.739) respectivamente (riesgo relativo, 2,16; IC del 95%, 0,62 a 7,56; $P=0,23$), un desequilibrio probablemente atribuible al mayor porcentaje de partos prematuros en el grupo de la vacuna. No se observó ninguna otra señal de seguridad.

Conclusiones. Los resultados de este ensayo, en el que se detuvo la inscripción de manera anticipada debido a preocupaciones de seguridad, sugieren que los riesgos de cualquier enfermedad respiratoria de vías respiratorias baja asociada al VSR y de enfermedad respiratoria baja grave evaluada médicamente entre los infantes fueron menores con la vacuna candidata contra el VSR que con el placebo, pero que el riesgo de parto prematuro fue mayor con la candidata a vacuna (Financiado por GlaxoSmithKline Biologicals; número de ensayo clínico, NCT04605159).

Riesgos para la salud pública de la aprobación de medicamentos para el tratamiento de la obesidad infantil en Brasil

Márcia Regina Vitolo, Paola Seffrin Baratto y Sophie Deram

Cad. Saúde Pública 40 (9), 2024. <https://doi.org/10.1590/0102-311XEN031624>

<https://www.scielo.br/j/csp/a/4j9qNS9mtnDzbtS7LmwVdwn/>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2025; 28 (2)

Tags: obesidad infantil, aprobación de medicamentos para el tratamiento de la obesidad infantil, agonistas del GLP-1, reacciones adversas graves de los agonistas GLP-1 en niños y adolescentes, estrategia para la prevención y tratamiento de la obesidad infantil, vigilancia alimentaria y nutricional, medicalización de la obesidad infantil, promoción de estilos de vida saludables

La Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA) acaba de aprobar el uso de fármacos que simulan la acción del péptido GLP-1 en el organismo (*liraglutida*, *semaglutida*) para la pérdida de peso en adolescentes (de 12 años o más), generando interrogantes sobre la relevancia y los riesgos de su uso en el tratamiento de la obesidad infantil. Esta preocupación se basa en cinco consideraciones: (1) la expansión del uso de estos fármacos en adolescentes se basó únicamente en estudios clínicos aleatorizados gestionados por la industria farmacéutica que los comercializa; (2) la gravedad de los efectos secundarios de estos medicamentos; (3) la ausencia de estudios que evalúen su impacto a largo plazo; (4) las estrategias para combatir la obesidad en Brasil y a nivel internacional, y (5) las alternativas a la medicalización mediante inversiones en justicia social.

En Brasil, el uso de agonistas de GLP-1 para tratar la obesidad en los adolescentes comenzó con la aprobación del uso de *liraglutida* en agosto de 2020, seguida por la ampliación del uso de la *semaglutida* en septiembre de 2023. Dicha aprobación se basa en la publicación de dos estudios clínicos aleatorizados, desarrollados por la compañía farmacéutica Novo Nordisk: el primero con *liraglutida* [1] y el segundo con *semaglutida* [2]. Sin embargo, es ampliamente conocido que se necesitan varios estudios científicos antes de reunir evidencia suficiente para respaldar las recomendaciones o guías públicas.

La aprobación de estos dos medicamentos en Brasil para tratar la obesidad en adolescentes (12 años de edad y mayores), no se

basa en evidencia sólida de eficacia, pues no se ha hecho ningún estudio de efectividad y se desconocen sus efectos a largo plazo, además de que la integridad de los ensayos clínicos podría haberse visto afectada por los conflictos de intereses. Por ejemplo, el estudio con *semaglutida* [2] para adolescentes, se basó en una metodología utilizada para adultos [3].

El ensayo con adultos concluyó a las 68 semanas con el 81% de la muestra inicial de 1.961 participantes, mientras que el estudio con adolescentes concluyó a las 68 semanas con 196 de los 201 participantes iniciales. Por lo tanto, esta segunda investigación incluyó un grupo poblacional menos representativo y con mayor vulnerabilidad biológica, involucrando diferentes etapas puberales y peculiaridades entre sexos. Además, los resultados registrados en la plataforma ClinicalTrials (<https://clinicaltrials.gov/>) revelaron que alrededor del 36% de la pérdida de peso corporal en adultos [3] se debió a la pérdida de masa muscular; pero estos datos no están disponibles para la muestra de adolescentes [2].

Realizar estudios con niños y adolescentes plantea un gran desafío para los investigadores, ya que la diversidad metabólica y sus intensos cambios en la biología y la composición corporal afectan los resultados de la investigación. De ahí surgen las siguientes preguntas: ¿cuáles son las consecuencias metabólicas de la pérdida de masa muscular en individuos en crecimiento? ¿cuáles son las consecuencias emocionales y psicológicas para los niños y adolescentes de recibir tratamientos agresivos como el uso de medicamentos?

Una revisión reciente [4] sobre los efectos adversos frecuentes de los agonistas del receptor GLP-1 en niños y adolescentes reveló los siguientes: vómitos, náuseas, diarrea, estreñimiento, distensión abdominal, dolor abdominal, dolor de cabeza, mareos,

fatiga, dispepsia, eructos, hipoglucemia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, gastroenteritis, flatulencia, enfermedad por reflujo gastroesofágico, tumores de células C de la tiroides, pancreatitis aguda, enfermedad súbita de la vesícula biliar, hipoglucemia, lesión renal súbita, retinopatía diabética en individuos con diabetes mellitus tipo 2 e ideación y comportamiento suicida.

Otra publicación destaca la preocupación por su impacto tardío en el crecimiento y desarrollo infantil, el abuso de medicamentos en pacientes con trastornos alimentarios o que realizan ciertas prácticas deportivas, y la prescripción médica excesiva o insuficiente en poblaciones con alta prevalencia de obesidad y baja condición física [5].

Es importante destacar que el uso de terapias farmacológicas que simulan la función de las incretinas en el metabolismo se desarrolló principalmente para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, que puede tener graves consecuencias para el bienestar general de los pacientes y un alto riesgo de mortalidad. Sin embargo, hay que evaluar la relación coste-beneficio de su uso generalizado para la pérdida de peso. Wilding et al. [6] observaron que los pacientes recuperaron dos tercios del peso perdido tras suspender la medicación, lo que sugiere subliminalmente que el uso de este fármaco debería ser continuo y probablemente de por vida, dado que la obesidad puede ser una enfermedad crónica que requiera tratamiento crónico [6].

El GLP-1 es una hormona que se libera en el intestino durante la digestión de los alimentos y que actúa sobre las células beta pancreáticas aumentando la producción de insulina, inhibiendo la secreción de glucagón, retrasando el vaciamiento gástrico y disminuyendo el apetito. Un estudio encontró que podía tener otra acción: el aumento y la proliferación de células beta pancreáticas en animales jóvenes, pero no en adultos, lo que sugiere que puede tener un impacto fisiológico diferente en individuos en crecimiento [7].

Además, los receptores de GLP-1 están presentes en otros tejidos como la tiroides, el páncreas exocrino, las meninges, los túbulos renales y los huesos, y su activación promueve cambios no relacionados con la homeostasis de la glucosa. De ahí la enorme preocupación sobre el uso generalizado de los agonistas para la pérdida de peso en adolescentes.

El GLP-1 endógeno tiene una vida media corta (<2 minutos), es absorbido transitoriamente (Nota SyF es decir, por un tiempo muy corto) por sus receptores y está fuertemente regulado en condiciones fisiológicas saludables; sin embargo, estos fármacos alteran abruptamente la fisiología, prolongando el tiempo de acción de los receptores de GLP-1 (aproximadamente una semana). Además, no hay suficiente evidencia sobre los daños a la salud a largo plazo. Curiosamente, Butler et al. [8] afirman que el mayor problema no sería la pancreatitis, que se ha identificado como efecto adverso de los agonistas del GLP-1 como la *liraglutida*, sino la probable proliferación de los conductos pancreáticos, la metaplasia acinar y la pancreatitis subclínica. La pancreatitis clínica es solo la punta del iceberg. La hiperplasia periductal de células alfa puede causar obstrucción y evolucionar a neoplasia neuroendocrina.

Otra revisión sistemática [9] concluyó que el uso de fármacos agonistas del GLP-1 fue eficaz, seguro y aceptable para bajar de

peso y controlar la glucosa en niños y adolescentes con obesidad. Sin embargo, hay que ejercer cautela al considerar esta revisión sistemática como parámetro de evidencia fiable, pues incluyó seis ensayos clínicos con *liraglutida*, cinco de los cuales presentaron conflictos de intereses (fueron financiados por Novo Nordisk), y un estudio no reveló la presencia o ausencia de conflictos de intereses. En cuanto a la *semaglutida*, solo incluyó un ensayo clínico patrocinado por Novo Nordisk. Por lo tanto, consideramos prematuro realizar revisiones sistemáticas para evaluar la eficacia de estos medicamentos en niños y adolescentes, pues no contamos con estudios libres de conflictos de intereses e investigadores sin vínculos con la industria farmacéutica.

La Organización Mundial de la Salud [10] incluyó entre sus prioridades a la obesidad infantil, con la idea de establecer estrategias para combatirla, considerando que 41 millones de niños menores de 5 años tienen sobrepeso. (Nota de SyF, se precisa que la fuente original de la OMS [10] son datos estimados a nivel mundial del año 2014 y la cifra incluye la obesidad, textualmente: "En 2014, un estimado de 41 millones de niños menores de 5 años fueron afectados por sobrepeso u obesidad")

En Brasil, los datos nacionales de la Encuesta de Presupuestos Familiares Brasileña (POF, por sus siglas en portugués) de 2008-2009 [11] mostraron una prevalencia de sobrepeso del 33,5% entre los niños de 5 a 9 años, en consonancia con los datos de la Encuesta Nacional de Nutrición Infantil (ENANI, por sus siglas en portugués) de 2019 [12] que mostraron una prevalencia de sobrepeso (índice de masa corporal > 1 puntuación Z) del 28,3% entre los niños menores de 5 años.

En un análisis longitudinal, los datos de la cohorte Pelotas revelaron un aumento del 88% en la prevalencia de niños de 12 meses con sobrepeso entre 1982 y 2015 [13]. Estas cifras muestran que la obesidad infantil se ha intensificado en Brasil y está ocurriendo a una edad cada vez más temprana. Por lo tanto, se deben establecer estrategias eficaces para prevenir la aparición de obesidad durante la ventana de oportunidad, que son los primeros 1.000 días de vida [14].

Recientemente, en el sur de Brasil, se han implementado con éxito acciones para promover una alimentación saludable durante los dos primeros años de vida, que han demostrado tener un impacto relevante en la reducción de la adiposidad infantil (grasa corporal infantil), a los 6 años [15]. A nivel nacional, la Estrategia para la Prevención y Atención de la Obesidad Infantil (Proteja) de 2021 busca frenar el avance de la obesidad infantil y mejorar la salud y la nutrición infantil mediante acciones como la vigilancia alimentaria y nutricional, la promoción de la salud en las escuelas, la formación continua de los profesionales involucrados en el cuidado infantil y la articulación intersectorial para promover entornos saludables en las ciudades.

Además, la Academia Americana de Pediatría publicó guías de práctica clínica para el tratamiento de la obesidad infantil, que enfatizan el uso de medicamentos y la cirugía bariátrica, y prestan poca atención a cambios de comportamiento como la dieta y el ejercicio [16]. En respuesta a este nuevo paradigma, Ludwig y Holst [17] publicaron una opinión contra la medicalización de la obesidad infantil, abogando por una mayor

inversión en estrategias efectivas relacionadas con la dieta y el estilo de vida, lo que denominaron justicia social. Los autores argumentan que centrarse en la pérdida de peso, como es el caso del uso de estos medicamentos, no necesariamente mejora la salud de los niños y adolescentes que, con un peso menor pero aún con hábitos alimentarios poco saludables y un estilo de vida sedentario, no estarán protegidos de las enfermedades cardiovasculares, el cáncer y otras enfermedades crónicas.

Con el tiempo, debemos sumar el alto costo del tratamiento en Brasil a las desventajas y riesgos del uso de medicamentos inyectables para tratar la obesidad en niños y adolescentes. Actualmente, el precio de los medicamentos inyectables puede variar entre las farmacias brasileñas, siempre que no supere el Precio Máximo al Consumidor (PMC) establecido por ANVISA. En la práctica, una sola dosis de inyectables puede equivaler al valor de un salario mínimo mensual de un trabajador formal, por lo que el acceso al medicamento es inviable para las poblaciones más vulnerables y demasiado costoso para que el gobierno federal lo subsidie.

En conclusión, el uso de agonistas del receptor GLP-1 como *semaglutida*, *liraglutida* y, en el futuro, *tirzepatida* (recientemente registrada en ANVISA), a la luz de la evidencia actual, conlleva efectos secundarios comprobados que comprometen la calidad de vida durante el tratamiento y posteriormente, debido a que se desconocen los efectos a largo plazo de estas innovadoras terapias farmacológicas en las condiciones fisiológicas y clínicas de este grupo poblacional vulnerable.

Referencias:

- Kelly AS, Auerbach P, Barrientos-Perez M, Gies I, Hale PM, Marcus C, et al. A randomized, controlled trial of liraglutide for adolescents with obesity. *N Engl J Med* 2020; 382:2117-28.
- Weghuber D, Barrett T, Barrientos-Pérez M, Gies I, Hesse D, Jeppesen OK, et al. Once-weekly semaglutide in adolescents with obesity. *N Engl J Med* 2022; 387:2245-57.
- Wilding JP, Batterham RL, Calanna S, Davies M, Van Gaal LF, Lingvay I, et al. Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. *N Engl J Med* 2021; 384:989-1002.
- Alorfi NM, Alshehri FS. Usage of glucagon-like peptide-1 for obesity in children; updated review of Clinicaltrials.gov. *J Multidiscip Healthc* 2023; 16:2179-87.
- Cooper DM, Rothstein MA, Amin A, Hirsch JD, Cooper E. Unintended consequences of glucagon-like peptide-1 receptor agonists medications in children and adolescents: a call to action. *J Clin Transl Sci* 2023; 7:e184.
- Wilding JP, Batterham RL, Davies M, Van Gaal LF, Kandler K, Konakli K, et al. Weight regain and cardiometabolic effects after withdrawal of semaglutide: the STEP 1 trial extension. *Diabetes Obes Metab* 2022; 24:1553-64.
- Keddes MH, Grigoryan M, Guz Y, Teitelman G. Differential expression of glucagon and glucagon-like peptide 1 receptors in mouse pancreatic alpha and beta cells in two models of alpha cell hyperplasia. *Mol Cell Endocrinol* 2009; 311:69-76.
- Butler PC, Elashoff M, Elashoff R, Gale EA. A critical analysis of the clinical use of incretin-based therapies: are the GLP-1 therapies safe? *Diabetes Care* 2013; 36:2118-25.
- Wang J-Y, Kang J-W, Wu C-Y, Peng T-R, Liao L-M, Lee M-C, et al. The effects of incretin-based therapies on weight reduction and metabolic parameters in children with obesity: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 2024; 25:e13686.
- World Health Organization. Report of the commission on ending childhood obesity. Geneva: World Health Organization; 2016.
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008-2009. Antropometria e estado nutricional de crianças, adolescentes e adultos no Brasil. Rio de Janeiro: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística; 2010.
- Universidade Federal do Rio de Janeiro. Estado nutricional antropométrico da criança e da mãe: prevalência de indicadores antropométrico de crianças brasileiras menores de 5 anos de idade e suas mães biológicas - ENANI 2019. <https://enani.nutricao.ufrj.br/index.php/relatorios/> (accessed on 02/Feb/2024).
» <https://enani.nutricao.ufrj.br/index.php/relatorios/>
- Gonçalves H, Barros FC, Buffarini R, Horta BL, Menezes AM, Barros AJ, et al. Infant nutrition and growth: trends and inequalities in four population-based birth cohorts in Pelotas, Brazil, 1982-2015. *Int J Epidemiol* 2019; 48 Suppl 1:i80-8.
- Baidal JAW, Locks LM, Cheng ER, Blake-Lamb TL, Perkins ME, Taveras EM. Risk factors for childhood obesity in the first 1,000 days: a systematic review. *Am J Prev Med* 2016; 50:761-79.
- Sangalli CN, Leffa PS, Valmórvida JL, Lumey LH, Vitolo MR. Impact of promoting healthy infant feeding practices on energy intake and anthropometric measures of children up to 6 years of age: a randomised controlled trial. *J Hum Nutr Diet* 2021; 34:771-83.
- Hampel SE, Hassink SG, Skinner AC, Armstrong SC, Barlow SE, Bolling CF, et al. Clinical practice guideline for the evaluation and treatment of children and adolescents with obesity. *Pediatrics* 2023; 151:e2022060640.
- Ludwig DS, Holst JJ. Childhood obesity at the crossroads of science and social justice. *JAMA* 2023; 329:1909-10.

Salud Mental

Deterioro Cognitivo Inducido por Medicamentos (*Drug-Induced Cognitive Impairment*)

Arne Reimers, Per Odin, Hanna Ljung

Drug Safety, 2025; 48:339–361

<https://link.springer.com/article/10.1007/s40264-024-01506-5> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2025; 28 (2)

Tags: deterioro cognitivo por medicamentos, problemas de memoria causados por fármacos, deterioro cognitivo leve por medicamentos, confusión mental causada por medicamentos, demencia provocada por medicamentos, efectos de los anticonvulsivos en la memoria, problemas de memoria en adultos jóvenes por medicamentos, problemas de memoria en niños debido a medicamentos, delirio por el uso de medicamentos

Resumen

El deterioro cognitivo inducido por fármacos (DICI) es un fenómeno ampliamente reconocido en la investigación científica, pero con frecuencia pasa desapercibido en la práctica clínica, especialmente porque los síntomas pueden ser subclínicos o presentarse de manera leve, pero con impactos a largo plazo si no se identifican correctamente. A continuación, se describen los mecanismos propuestos y las manifestaciones del DICI asociado

con diversas clases de medicamentos, con un enfoque en cómo afectan la cognición:

1. Medicamentos anticonvulsivos:

- Los anticonvulsivos, especialmente los barbitúricos y benzodiacepinas, pueden afectar la memoria y la atención debido a sus efectos sedantes y sus interacciones con los neurotransmisores inhibitorios, como el GABA. Se cree que la alteración de la transmisión gabaérgica puede interferir con los procesos de aprendizaje y memoria.

2. Antidepresivos:

- Los antidepresivos tricíclicos y algunos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) están asociados con efectos secundarios que afectan la concentración, la memoria y la velocidad del procesamiento cognitivo. Se ha sugerido que los cambios en la serotonina y la norepinefrina pueden alterar la función cerebral en áreas claves para el rendimiento cognitivo.

3. Fármacos antiparkinsonianos:

- Los agonistas dopaminérgicos utilizados en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson pueden inducir problemas cognitivos como confusión, dificultades de concentración y alteraciones en la memoria, en parte debido a su acción sobre los circuitos dopaminérgicos que afectan las funciones ejecutivas y la memoria de trabajo.

4. Antipsicóticos:

- Los antipsicóticos típicos y atípicos son conocidos por provocar efectos secundarios cognitivos, como disminución de la atención y la memoria, debido a su influencia sobre los sistemas dopaminérgicos y serotoninérgicos. Además, pueden inducir sedación, lo que contribuye a una cognición más lenta y reducida.

5. Litio:

- El litio, utilizado principalmente en el tratamiento del trastorno bipolar, está asociado con efectos cognitivos como la lentitud mental y la dificultad para concentrarse. Se cree que esto puede estar relacionado con la interferencia en la señalización intracelular y en la neuroplasticidad en ciertas áreas del cerebro.

6. Benzodiacepinas y fármacos tipo Z:

- Estos medicamentos, utilizados para tratar la ansiedad y el insomnio, pueden inducir alteraciones en la memoria, el tiempo de reacción y la función ejecutiva. La sedación excesiva y la alteración de la función GABAérgica contribuyen a estos efectos.

7. Opioides:

- El uso de opioides puede afectar la memoria y las funciones cognitivas debido a su interacción con los receptores mu en el cerebro, lo que puede alterar los procesos de toma de decisiones y la memoria de trabajo. Estos efectos son más prominentes en dosis altas y con el uso prolongado.

8. Antihistamínicos de primera generación:

- Los antihistamínicos de primera generación (como la difenhidramina) bloquean los receptores H1 en el cerebro, lo que puede inducir sedación y deterioro cognitivo,

especialmente en términos de memoria y atención. Estos efectos son más notables en personas mayores.

9. Medicamentos para la incontinencia urinaria:

- Los antimuscarínicos, utilizados para tratar la incontinencia urinaria, pueden causar efectos secundarios cognitivos como confusión y memoria deficiente debido a su acción sobre los receptores muscarínicos en el cerebro, lo que interfiere con la función cognitiva.

10. Inhibidores de la bomba de protones (IBP):

- Los IBP (como el omeprazol) pueden interferir con la absorción de vitamina B12 y otros nutrientes esenciales, lo que puede resultar en deficiencias nutricionales que afectan la función cognitiva a largo plazo.

11. Glucocorticoides:

- El uso crónico de glucocorticoides (como la prednisona) se ha asociado con alteraciones en el estado de ánimo, la memoria y la función cognitiva. Se piensa que esto puede deberse al efecto de los glucocorticoides sobre el hipocampo, un área crítica para la memoria y el aprendizaje.

12. AINEs (Anti-inflamatorios no esteroides):

- Los AINEs, especialmente en el uso prolongado, pueden inducir efectos cognitivos secundarios debido a la alteración del equilibrio de prostaglandinas y su impacto en el sistema nervioso central. Esto puede dar lugar a alteraciones en el estado mental y deterioro cognitivo.

13. Estatinas:

- Las estatinas, que se utilizan para controlar los niveles de colesterol, pueden afectar la memoria y el rendimiento cognitivo en algunas personas. Se cree que esto puede estar relacionado con la interferencia en la síntesis de colesterol en el cerebro, afectando las membranas celulares neuronales.

14. Antihipertensivos:

- Algunos antihipertensivos, como los betabloqueantes, pueden inducir problemas de memoria y concentración, aunque los mecanismos exactos no están completamente claros. Se ha sugerido que la reducción de la presión arterial puede afectar el flujo sanguíneo cerebral y, por ende, las funciones cognitivas.

15. Agentes quimioterapéuticos:

- Los agentes quimioterapéuticos pueden causar un deterioro cognitivo significativo, conocido como "quimio-bruma", que se manifiesta en problemas con la memoria, concentración y velocidad de procesamiento. Se cree que esto es consecuencia del daño directo a las células cerebrales y de los efectos del tratamiento sobre la neuroplasticidad y las conexiones neuronales.

El DICI puede tener diversas presentaciones clínicas, desde formas leves y subclínicas hasta delirio y demencia. Reconocer los síntomas y los factores de riesgo asociados con los medicamentos es esencial para mitigar estos efectos adversos y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Aripiprazol: ludopatía

(Aripiprazole: pathological gambling)

Prescrire International 2025; 34 (267): 51

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2025; 28 (2)***Tags: reportes de ludopatía atribuida al neuroléptico aripiprazol, trastornos compulsivos atribuidos a aripiprazol**

En 2024, la Agencia Reguladora del Reino Unido (la MHRA) identificó 69 reportes de ludopatía atribuida al neuroléptico aripiprazol que se recibieron entre 2009 y 2023 (incluyendo 32 en 2023). La mayoría de los pacientes tenían entre 20 y 40 años. En la mayoría de los casos, los pacientes no tenían antecedentes de ludopatía. De estos reportes, 8 describieron la pérdida de cantidades importantes de dinero que provocaron deudas considerables. En la mayoría de los casos, la interrupción del aripiprazol fue seguida de una reducción marcada o la desaparición del comportamiento ludópata. Varios de estos reportes especificaron que los pacientes afectados no sabían que este podía ser un efecto adverso del aripiprazol. En 14 reportes, se describieron otros trastornos compulsivos atribuidos a este medicamento [1].

En 2024, una revisión sistemática identificó 35 publicaciones que incluyeron 59 casos de trastornos compulsivos atribuidos al aripiprazol entre 2007 y 2022. Hubo 24 hombres y 17 mujeres, con una media de las edades de 32 años y 39 años, respectivamente, incluyendo a dos adolescentes y dos niños de 7 a 12 años. El comportamiento compulsivo más frecuentes fue la ludopatía (34 casos), seguida de hipersexualidad (12 casos), trastorno obsesivo compulsivo (7 casos), bulimia (3 casos), tricotilomanía (un trastorno compulsivo que consiste en

arrancarse el cabello), compras compulsivas y cleptomanía. En la mayoría de los casos, los trastornos se presentaron hasta 30 días después de iniciar el tratamiento con aripiprazol y se resolvieron hasta 30 días después de interrumpir el tratamiento o de reducir la dosis [2].

Se ha implicado a otros neurolépticos “atípicos” en tales comportamientos [3].

En la práctica, es importante informar a los pacientes y a quienes los rodean que existe un riesgo de padecer ludopatía y otros comportamientos compulsivos asociados al uso de aripiprazol, para que estén alerta a cualquier cambio en el comportamiento. Hablar regularmente con los pacientes y sus familias también es útil para detectar este tipo de trastorno, que puede tener consecuencias graves [4].

Referencias

1. MHRA “Aripiprazole (Abilify and generic brands): risk of pathological gambling” *Drug Saf Update* December 2023: 2-4.
2. Akbari M et al. “Aripiprazole and its adverse effects in the form of impulsive-compulsive behaviors: A systematic review of case reports” *Psychopharmacology* 2024; 241: 209- 223.
3. Prescrire Rédaction “Neuroleptiques” *Interactions Médicamenteuses* Prescrire 2024.
4. Prescrire Editorial Staff “Aripiprazole: impulse control disorders” *Prescrire Int* 2016; 25 (176): 271.

Evite los antidepresivos serotoninérgicos en personas con trastornos por consumo de alcohol y otras sustancias

(Avoid serotonergic antidepressants for people with alcohol and other substance use disorders)

Therapeutics Letter 152. ISSN 2369-8691 Jan 27, 2025

<https://www.ti.ubc.ca/2025/01/27/152-avoid-serotonergic-antidepressants-for-people-with-alcohol-and-other-substance-use-disorders/>Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2025; 28 (2)***Tags: antidepresivos serotoninérgicos, trastornos por consumo de alcohol, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), trastorno por consumo de alcohol, empeoramiento del consumo de sustancias****Resumen**

Antecedentes: Las personas con trastornos por consumo de sustancias (TUS, por su sigla en inglés), incluido el trastorno por consumo de alcohol (TUA, por su sigla en inglés), suelen experimentar síntomas como ansiedad, depresión e insomnio. Estos síntomas suelen estar relacionados con los efectos biológicos y sociales del consumo de sustancias y su abstinencia. Históricamente, el tratamiento era conservador, basado en la remisión esperada de los síntomas tras la reducción o abstinencia de sustancias. Sin embargo, la prescripción de antidepresivos serotoninérgicos (ISRS, IRSN, IRAG) en esta población ha aumentado, a pesar de la escasa evidencia que respalda su eficacia y los posibles riesgos de agravamiento del consumo de sustancias.

Objetivos: Este número de Therapeutics Letter analiza si se deben prescribir antidepresivos a pacientes con TUS, en particular TUA. Los hallazgos de revisiones sistemáticas

sugieren que los antidepresivos serotoninérgicos comúnmente prescritos no mejoran de forma significativa de los síntomas psicológicos, y algunos ECA muestran un empeoramiento de los resultados relacionados con el consumo de sustancias. Este número también destaca la infrautilización de tratamientos de eficacia probada para los TUS, como las intervenciones psicológicas y los medicamentos como el *acamprosato* y la *vareniclina*.

Recomendaciones: Se recomienda que los profesionales clínicos eviten la prescripción de antidepresivos serotoninérgicos a pacientes con TUS y trastornos de salud mental concurrentes. En su lugar, el tratamiento debe priorizar las estrategias farmacológicas y no farmacológicas que cuentan con evidencia de que son eficaces para que el paciente reduzca o se abstenga del consumo de sustancias, lo que a menudo puede aliviar los síntomas psicológicos asociados. Si se prescribe un antidepresivo, a pesar de que no hay evidencia de que aporte beneficios, se debe informar al paciente sobre la falta de evidencia y vigilar de cerca el aumento del consumo de sustancias. La reorientación de los recursos hacia terapias

basadas en la evidencia y sistemas de apoyo al paciente podría mejorar los resultados en esta población.

Duración de los ensayos con antidepresivos versus duración de su uso en la práctica clínica: un análisis sistemático (*Antidepressant Trial Duration versus Duration of Real-World Use: A Systematic Analysis*)

William Ward, Alyson Haslam, Vinay Prasad

MedRxiv, doi: <https://doi.org/10.1101/2025.02.27.25323057>

<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2025.02.27.25323057v1>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2025; 28 (2)*

Tags: duración de ensayos clínicos con antidepresivos, aumento en el uso de antidepresivos, duración del tratamiento con antidepresivos en la práctica habitual

Resumen

Importancia: El uso de antidepresivos está aumentando a nivel mundial, y en la práctica clínica la duración de la prescripción es cada vez mayor. Si bien la FDA considera que los ensayos clínicos de seis a ocho semanas son adecuados para la aprobación regulatoria, las guías recomiendan un tratamiento más prolongado. Esto plantea dudas sobre la evidencia que respalda las prácticas de prescripción a largo plazo.

Objetivo: Comparar sistemáticamente la duración de los ensayos aleatorizados controlados con placebo con los antidepresivos que se recetan con frecuencia con sus patrones de su uso en la práctica clínica.

Diseño, entorno y participantes: Esta revisión descriptiva analizó 52 ensayos aleatorizados controlados con placebo (n = 10.116 participantes), que investigaron los 10 antidepresivos más comúnmente recetados, seleccionados en base a los datos de prescripción de 2022 en EE UU. Los ensayos se muestrearon en intervalos de 5 años desde 1978 hasta 2023.

Principales resultados y mediciones: El resultado principal fue la comparación entre la duración del ensayo clínico y la duración del uso de antidepresivos en la práctica clínica, según los datos de la Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición (*The National Health and Nutrition Examination Survey o NHANES*). Los resultados secundarios incluyeron las características metodológicas como el uso de escalas de gravedad estandarizadas, monitoreo de abstinencia, protocolos de reducción gradual de dosis y tipo de placebo utilizado.

Resultados: La mediana de la duración del uso de antidepresivos en EE UU fue de aproximadamente cinco años (260 semanas), mientras que la mediana de duración del ensayo fue de ocho semanas (RIC: 6-12 semanas). Entre los ensayos, el 88,5 % (n = 46) tuvo una duración de 12 semanas o menos, y solo el 11,5 % (n = 6) aleatorizó a los participantes más allá de las 12 semanas, sin que ninguno superara las 52 semanas. Si bien al 94,2 % de los usuarios de antidepresivos se les prescribe medicación por más de 60 días, la mediana de la duración del ensayo fue de 56 días. Pocos ensayos monitorearon los síntomas de abstinencia (3,8 %) o incluyeron protocolos de reducción gradual (18,9 %), y solo el 1,9 % informó resultados relacionados con la depresión o ansiedad durante el período posterior al tratamiento. Ningún ensayo utilizó placebos activos para mitigar el desenmascaramiento.

Conclusiones y relevancia: Existe una discordancia sustancial entre la duración típica de ocho semanas de los ensayos clínicos y la mediana de cinco años de uso de antidepresivos en la práctica clínica. Esta brecha, agravada por el monitoreo inadecuado de los efectos de abstinencia y los resultados posteriores al tratamiento, plantea importantes interrogantes sobre la evidencia que respalda las prácticas actuales de prescripción a largo plazo. Para determinar la duración óptima del tratamiento antidepresivo se necesitan ensayos clínicos de mayor duración, con financiación pública, que monitoreen la abstinencia, los efectos secundarios de tipo sexual y las recaídas.

Nota: El artículo es una preimpresión y no ha sido revisado por pares, informa sobre nuevas investigaciones médicas que aún no se han evaluado y, por lo tanto, no debe utilizarse para orientar la práctica clínica.

Prescripción de antidepresivos: El caso de Thomas Kingston

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2025; 28 (2)

Tags: precaución en la prescripción de antidepresivos, suicidio, ansiedad, depresión, riesgos de la suspensión abrupta de antidepresivos, suspensión gradual de Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina *sertralina*, *citalopram*

Thomas Kingston, esposo de Lady Gabriella Kingston (prima del Rey Carlos III), falleció por suicidio en febrero de 2023, tenía 45 años y había recibido tratamiento con antidepresivos tipo ISRS, específicamente *sertralina* y posteriormente *citalopram*, además del hipnótico *zopiclona*. El suceso ocurrió poco después de haber suspendido abruptamente su medicación.

Los Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRS), como la *sertralina* y el *citalopram*, son de uso frecuente para tratar la depresión y la ansiedad, y suelen tener menos efectos secundarios que otros antidepresivos. Sin embargo, pueden inducir ideación suicida, especialmente al inicio del tratamiento, cuando hay cambios de dosis o en caso de suspensión abrupta. Entre los riesgos de la interrupción o suspensión de un ISRS sin pauta médica están los rápidos cambios de humor, el Síndrome de discontinuación (ansiedad, insomnio, irritabilidad, síntomas físicos) o un potencial aumento del riesgo de suicidio.

En Inglaterra, en los últimos 12 meses, hasta marzo de 2024, 8,7 millones de personas recibieron antidepresivos.

El NHS y el Royal College of Psychiatrists reconocen que los ISRS pueden causar ideación suicida en algunas personas, por lo que es clave reducir la dosis gradualmente, no de forma abrupta; y recomiendan informar a los familiares y solicitarles que monitoreen el comportamiento del paciente.

Entre las críticas del caso se destaca la falta de comunicación de riesgos. Los padres de Thomas denuncian que ni él ni su entorno fueron informados adecuadamente sobre los posibles efectos adversos de los ISRS, incluyendo la ideación suicida, ni sobre los riesgos de suspender el tratamiento sin supervisión. Las limitaciones en el tiempo asignado a las consultas con los médicos generales inducen a que se tomen decisiones de forma rápida, lo que lleva a recetar ISRS sin evaluar otras opciones (ej. terapia cognitivo-conductual) y sin establecer una estrategia de acompañamiento, seguimiento y/o recomendaciones detalladas.

Se propone fortalecer el consentimiento informado de los pacientes, para que los pacientes o sus cuidadores reconozcan por escrito los riesgos del tratamiento, se involucre un familiar o

persona cercana en el proceso y se indique que el paciente ha sido informado sobre los efectos adversos, incluyendo la posibilidad extrema de suicidio.

El forense concluyó que Thomas Kingston se quitó la vida sin intención previa de hacerlo y atribuyó la causa a los efectos adversos del tratamiento farmacológico. Se elevó un reporte formal: "Prevención de futuras muertes" que urge a mejorar la comunicación médico-paciente y los protocolos de información sobre los riesgos asociados a los ISRS. El caso plantea una necesidad urgente de revisar las prácticas clínicas y regulatorias en la prescripción de antidepresivos, especialmente en atención primaria.

Los padres buscan evitar que otras familias pasen por la misma experiencia y reconocen la utilidad de los antidepresivos, pero enfatizan que su prescripción debe ser segura, informada y acompañada. Los padres hacen un llamado a extremar las precauciones en la prescripción de antidepresivos.

Fuente Original:

Barnett, E. Thomas Kingston's family calls for antidepressant prescription change. BBC News, febrero 4, 2025.

<https://www.bbc.com/news/articles/c5y76kd8x6no>

Características de los ensayos previos a la aprobación por parte de la FDA de nuevos fármacos psiquiátricos

(*Characteristics of Trials Preceding FDA Approval of Novel Psychiatric Drugs*)

Rosa Y. Ahn-Horst; Erick H. Turner; Aaron S. Kesselheim.

JAMA Network Open. 2025;8(1):e2456588. doi:10.1001/jamanetworkopen.2024.56588

<https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2829552> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2025; 28 (2)

Tags: limitaciones en la aprobación de fármacos psiquiátricos, fármacos aprobados por la FDA para enfermedades mentales, fármacos para enfermedades mentales rechazados varias veces antes de aprobación, fármacos para enfermedad mental aprobados con menos de la mitad de ensayos de eficacia positivos, eficacia de *brexipiprazol*, eficacia de *pimavanserina*, eficacia de *gepirona*, fármacos considerados no aprobables por revisores médicos de la FDA, decisiones de rechazo de aprobación revocadas por votación favorable del comité asesor

Introducción. Las enfermedades mentales se encuentran entre las enfermedades más frecuentes e incapacitantes, con una importante necesidad insatisfecha [1]. A diferencia de muchos otros campos de la medicina, los diagnósticos psiquiátricos carecen de biomarcadores validados [2], y se sabe relativamente poco sobre la fisiopatología de los trastornos psiquiátricos [3], lo que plantea importantes desafíos para el desarrollo de fármacos [4].

Objetivo: Evaluar las aprobaciones de fármacos psiquiátricos en la última década para comprender el contexto regulatorio de los nuevos medicamentos psiquiátricos y la evidencia en la que las agencias se basaron para su aprobación.

Métodos. Este estudio transversal examinó todos los nuevos fármacos aprobados por la FDA para el tratamiento de indicaciones psiquiátricas entre enero de 2013 y octubre de 2024.

Los nuevos fármacos incluyeron Nuevas Entidades Moleculares (NME, Por su sigla en inglés), nuevos principios activos y

fármacos reformulados para los cuales se realizaron ensayos de eficacia (durante el periodo del estudio), cada uno de los cuales recibió la aprobación de la FDA para su primera indicación psiquiátrica [5]. Se incluyeron fármacos dirigidos al estado de ánimo, trastornos del comportamiento, déficit de atención/hiperactividad y trastornos psicóticos. Este estudio siguió la guía de informes STROBE (Fortalecimiento de la Notificación de Estudios Observacionales en Epidemiología).

Utilizamos Drugs@FDA, una base de datos de acceso público, para obtener las características regulatorias de cada fármaco [5]. También extrajimos los datos demográficos de los participantes del estudio y las características clave del diseño del ensayo (aleatorización, enmascaramiento, comparador, criterio de valoración principal del ensayo y duración del ensayo) en los ensayos clínicos pivotaes que condujeron a la aprobación de cada fármaco. Clasificamos los resultados de los ensayos pivotaes como positivos o negativos según la evaluación del revisor de la FDA. Además de los ensayos pivotaes, incluimos todos los demás ensayos de eficacia presentados a la FDA como estudios de apoyo y extrajimos los resultados de las variables principales de valoración. Utilizamos estadística descriptiva para caracterizar todos los resultados. Los datos se analizaron con STATA versión 18 (StataCorp LLC).

Resultados. Entre 2013 y 2024, la FDA aprobó 16 nuevos fármacos para el tratamiento de enfermedades psiquiátricas (**Tabla 1**). El mecanismo de acción de estos fármacos involucró una combinación de los sistemas de serotonina, noradrenalina y/o

dopamina (11 fármacos), N-metil-D-aspartato (1 fármaco), ácido γ -aminobutírico (2), receptores α -2 adrenérgicos (1 fármaco) y receptores muscarínicos de acetilcolina (1 fármaco). Las aprobaciones de la FDA en esta muestra se asociaron con 73 ensayos clínicos, de los cuales la FDA consideró 45 (62%) positivos. Hubo 3 fármacos para los cuales menos de la mitad de los ensayos de eficacia presentados fueron positivos:

brexpiprazol (3 de 7 [43%]), *pimavanserina* (1 de 4 [25%]) (un fármaco considerado no aprobable por los revisores médicos de la FDA, cuya decisión fue revocada por la dirección tras una votación favorable del comité asesor), y *gepirona* (2 de 12 [17%]), un fármaco que fue rechazado tres veces antes de obtener la aprobación.

Tabla 1. Nuevos fármacos psiquiátricos aprobados por la FDA, 2013-2024

Nombre del fármaco, por indicación	Año de aprobación	Mecanismo de acción	Designación especial de la FDA	Duración en años de los ensayos clínicos (IND a NDA)	Ensayos + /total de ensayos de eficacia presentados No. (%)	No. ^a de Ensayos pivotaes positivos	Criterio de valoración primario del ensayo pivotal ^b
Depresión de Montgomery-Ashberg (MDD)							
<i>Levomilnaciprán</i>	2013	Inhibición de la recaptación de serotonina y norepinefrina	Ninguna	3.6	4/6 (67)	3	Escala de Depresión de Montgomery-Asberg (MADRS)
<i>Vortioxetina</i>	2013	Inhibición de la captación de serotonina	Ninguna	5.4	6/10 (60)	6	MADRS; escala de calificación de Hamilton para la depresión (HAMD) -24
<i>Gepirona</i>	2013	Agonista 5-HT _{1A}	Ninguna	17.7	2/12 (17)	2	HAMD-17
Depresión resistente al tratamiento							
<i>Esketamina</i>	2019	Antagonista del receptor NMDA	Vía rápida; revisión prioritaria; innovador	6.3	3/5 (60)	2	MADRS; tiempo hasta la recaída usando la MADRS, u hospitalización
Depresión postparto							
<i>Brexanolona</i>	2019	Modulador alostérico positivo del receptor GABA _A	Innovador; revisión prioritaria	3.8	3/3 (100)	3	HAMD
<i>Zuranolona</i>	2023	Modulador alostérico positivo del receptor GABA _A	Innovador; revisión prioritaria; vía rápida	6.2	2/2 (100)	2	HAMD-17
Terapia complementaria para MDD							
<i>Brexipiprazol</i>	2015	Agonista parcial del receptor 5-HT _{1A} y D ₂ ; antagonista de 5-HT _{2A}	Ninguna	6.3	1/4 (25)	1	MADRS
Esquizofrenia							
<i>Brexipiprazol</i>	2015	Agonista parcial del receptor 5-HT _{1A} y D ₂ ; antagonista de 5-HT _{2A}	Ninguna	6.3	2/3 (67)	2	Escala de síndrome positivo y negativo (PANSS)

<i>Aripiprazol lauroxil</i>	2015	Agonista parcial del receptor 5-HT _{1A} y D ₂	Ninguna	3.9	1/1 (100)	1	PANSS
<i>Lumateperona</i>	2019	Antagonistas de los receptores 5-HT ₂ y D ₂	Vía rápida	10.8	2/3 (67)	2	PANSS
<i>Olanzapina /samidorfano^c</i>	2021	Antagonismo de la dopamina y del 5-HT ₂ ; antagonismo de los receptores opioides	Ninguna	12	3/3 (100)	2	PANSS; cambio porcentual en el peso corporal
<i>Tartrato de xanomelina y cloruro de trospio</i>	2024	Agonista muscarínico antagonista muscarínico	Ninguna	8.2	3/3 (100)	2	PANSS
<i>Cariprazina</i>	2015	Agonista parcial del receptor 5-HT _{1A} y D ₂ ¿? ; antagonista de 5-HT _{2A}	Ninguna	7.4	3/4 (75)	3	PANSS
Trastorno bipolar^d							
<i>Cariprazina</i>	2015	Agonista parcial del receptor 5-HT _{1A} y D ₂ ¿? ; antagonista de 5-HT _{2A}	Ninguna	7.4	3/3 (100)	3	Escala de calificación de manía de Young (YMRS)
Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (ADHD)							
<i>Serdexmetilfenidato/dexmetilfenidato</i>	2021	Inhibición de la recaptación norepinefrina y dopamina	Ninguna	3.5	1/1 (100)	1	Swanson, Kotkin, Agler, M-Flynn y Pelham combinados (SKAMP-C)
<i>Viloxazina</i>	2021	Inhibición de la recaptación norepinefrina	Ninguna	10.4	3/4 (75)	3	Escala de calificación del TDAH-5 (ADHD-RS-5)
Psicosis en enfermedad de Parkinson							
<i>Pimavanserina</i>	2016	Antagonista de 5-HT _{2A}	Revisión prioritaria; innovador	11.8	1/4 (25)	1	Escala para la evaluación de síntomas positivos adaptada para la enfermedad de Parkinson (SAPS-PD)
Agitación aguda asociada a la esquizofrenia o al trastorno bipolar							
<i>Dexmedetomidina</i>	2022	Agonista adrenérgico alfa 2	Vía rápida	2.3	2/2 (100)	2	Componente de Excitación (síntomas de agitación) (PEC)

Abreviaturas:

TDAH: Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad; ADHD-RS-5: Escala de calificación del TDAH-5; GABA: Ácido γ-aminobutírico; HAMD: Escala de calificación de Hamilton para la depresión; 5-HT: 5-hidroxitriptamina (serotonina); IND: nuevo fármaco en investigación;

MADRS, Escala de calificación de la Depresión de Montgomery-Ashberg; MDD: Trastorno Depresivo Mayor; NDA: solicitud de nuevo fármaco; NE: noradrenalina; NMDA: N-metil-D-aspartato; PANSS: Escala de síndrome positivo y negativo; PEC: Componente de Excitación (síntomas de agitación), de la PANSS; SAPS-PD: Escala para la evaluación de síntomas positivos adaptada para la enfermedad de Parkinson; SKAMP-C: Swanson, Kotkin, Agler, M-Flynn y Pelham combinados; YMRS: Escala de calificación de manía de Young.

a) La FDA no considera necesariamente que los ensayos positivos sean pivotaes si no se consideran esenciales para la aprobación (p. ej., ensayos de fase 2). b) Se enumeran múltiples criterios de valoración principales cuando existe más de un ensayo fundamental para una indicación dada, y los ensayos fundamentales tienen diferentes criterios de valoración principales entre sí. c) No se incluyó su segunda indicación para el trastorno bipolar (tratamiento agudo de episodios maníacos o mixtos como monoterapia y como complemento al litio o al valproato) porque la *olanzapina/samidorfano* se probó solo en la población con esquizofrenia, ya que la FDA no tenía "ninguna razón para creer que la eficacia de la *olanzapina* se vería afectada únicamente por el *samidorfano* en personas con trastorno bipolar 1". d) Tratamiento agudo de episodios maníacos o mixtos asociados con el trastorno bipolar

Tabla 2. Características de los ensayos pivotaes con nuevos fármacos psiquiátricos	
Características	No. (%)
Total de ensayos pivotaes, No.	46
Ensayos pivotaes positivos	41 (89,1)
Ensayos pivotaes por fármaco, mediana (intervalo)	3 (1-6)
Total de fármacos, No.	16
Total de participantes, mediana (IQR)	392 (238-568)
Sexo	
Mujeres	8.700 (48,9)
Hombres	9.099 (51,1)
*Raza^a	
Indígena americano o nativo de Alaska	95 (0,5)
Asiático	946 (5,3)
Negro	5.328 (30,0)
Nativos de Hawai y de otras islas del Pacífico	21 (0,1)
Blancos	10.884 -61,1
Razas múltiples	104 (0,6)
*Otras ^b	404 (2,3)
Comparador	
Activo	1 (2,2)
Placebo	38 (82,6)
Placebo y control activo	7 (15,2)
Enmascaramiento	
Doble	46 (100)
Simple	0
Abierto	0
Criterio de valoración primario del ensayo	
Escala clínica	45 (97,8)
Otros	1 (2,0)
Duración del ensayo, mediana (IQR), (semanas)	6 (4-8)

* a Los valores son para estudios solo con valores disponibles

* b Otros incluye pacientes con raza no reportada o desconocida

Entre los 73 ensayos clínicos, 46 fueron designados por la FDA como ensayos pivotaes (mediana de 3 ensayos pivotaes/fármaco [rango, 1-6]) (Tabla 2). Tres fármacos (19%) fueron aprobados después de un único ensayo pivotal. Entre los participantes en los ensayos pivotaes, hubo una representación similar de mujeres (8.700 [48,9%]) y hombres Participantes (9.099 [51,1%]); 946 pacientes eran asiáticos (5,3%), 5.328 eran negros (30,0%) y 10.884 eran blancos (61,2%). Todos los ensayos pivotaes fueron aleatorizados y doble ciego. La mayoría de los ensayos fueron controlados con placebo (38 [83%]) y otros 7 ensayos (15,2%) tuvieron ambos, controles con placebo y principio activo,

definiendo el criterio de valoración principal con escalas clínicas (45 [97,8%]). Las tres escalas clínicas más utilizadas fueron la Escala de Síndrome Positivo y Negativo (PANSS) (12 ensayos [26%]), la Escala de Depresión de Montgomery-Asberg (MADRS) (12 ensayos [26%]) y la Escala de Depresión de Hamilton (7 ensayos [15%]).

En la última década, se ha aprobado un número limitado de fármacos psiquiátricos, y la mayoría de sus mecanismos de acción (que involucran los sistemas de serotonina, dopamina y/o noradrenalina) son similares a los de fármacos desarrollados décadas atrás [6]. Aunque la mayoría de los fármacos fueron respaldados por múltiples ensayos clínicos de fase 3 positivos, tres de ellos tuvieron más ensayos de eficacia negativos o fallidos que los positivos, incluyendo uno que fue aprobado con base en dos ensayos clínicos positivos en el contexto de otros diez ensayos clínicos negativos o fallidos. Cabe destacar que solo uno de estos tres fármacos fue designado para revisión acelerada. Las limitaciones incluyen resultados que podrían no ser generalizables a fármacos dirigidos a otras enfermedades (p. ej., trastornos del movimiento y relacionados con el consumo de sustancias) y la inclusión de profármacos y combinaciones de fármacos si al menos un fármaco era una Nueva Entidad Molecular. La calidad de la evidencia que respalda las aprobaciones de fármacos psiquiátricos varió sustancialmente, lo que subraya la necesidad de una mayor claridad y una aplicación consistente de los estándares de aprobación de la FDA para los fármacos que tratan enfermedades mentales.

Declaración de conflicto de intereses: El Dr. Turner declaró haber trabajado anteriormente (1998-2001) como revisor de fármacos psicotrópicos para la FDA. El Dr. Kesselheim declaró haber recibido honorarios personales de Alosa Health, ajenos al trabajo presentado. No se declararon otros conflictos de interés.

Financiación/Apoyo: Este trabajo fue financiado por el Programa de Formación de Médicos Científicos del Hospital General de Massachusetts/McLean (subvención 1R25MH135837-01 del Instituto Nacional de Salud Mental). El trabajo del Dr.

Kesselheim está financiado por Arnold Ventures y la Fundación Commonwealth.

Rol del financiador/patrocinador: Los financiadores no participaron en el diseño ni la realización del estudio; la recopilación, la gestión, el análisis ni la interpretación de los datos; la preparación, la revisión ni la aprobación del manuscrito; ni en la decisión de enviar el manuscrito para su publicación.

Referencias:

1. GBD 2019 Mental Disorders Collaborators. Global, regional, and national burden of 12 mental disorders in 204 countries and

- territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Psychiatry*. 2022;9(2):137-150. doi:10.1016/S2215-0366(21)00395-3
2. Yatham LN. Biomarkers for clinical use in psychiatry: where are we and will we ever get there? *World Psychiatry*. 2023;22(2):263-264. doi:10.1002/wps.21079
3. Hyman SE. Psychiatric drug development: diagnosing a crisis. *Cerebrum*. 2013;2013:5.
4. Paul SM, Potter WZ. Finding new and better treatments for psychiatric disorders. *Neuropsychopharmacology*. 2024;49(1):3-9. doi:10.1038/s41386-023-01690-5
5. FDA. Drugs@FDA: FDA-approved drugs. Accessed August 23, 2024. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>
6. Hyman SE. Revolution stalled. *Sci Transl Med*. 2012;4(155):155cm11. doi:10.1126/scitranslmed.3003142

Opinión de Salud y Fármacos:

Los procesos actuales de aprobación regulatoria para medicamentos antipsicóticos, especialmente en el contexto de los ensayos clínicos pivotaes muestran limitaciones estructurales profundas. En la mayoría de los estudios, los medicamentos antipsicóticos aprobados tienen una eficacia modesta según los resultados de las escalas estandarizadas, con diferencias mínimas frente al placebo y una alta heterogeneidad clínica y metodológica.

La evidencia del fallo estructural regulatorio en los criterios de exigencia científica aplicados por agencias como la EMA y la FDA, muestra cómo se han priorizado medidas de eficacia estadísticamente significativas, pero clínicamente irrelevantes. Esta situación se agrava cuando las decisiones regulatorias no se acompañan de una evaluación rigurosa del balance riesgo-beneficio en condiciones reales de uso.

Para los países de ingresos bajos y medianos ingresos (PIBM), las implicaciones de este fallo regulatorio son más graves. Estos países, con recursos sanitarios limitados, adoptan con frecuencia las aprobaciones de las agencias reguladoras de alto perfil como la FDA o la EMA, sin realizar procesos de evaluación independientes. Como consecuencia, se destinan recursos públicos a la adquisición de medicamentos de alto costo que no garantizan superioridad frente a alternativas disponibles y esto compromete la sostenibilidad financiera de los sistemas sanitarios.

En este contexto, acciones por parte de los sistemas regulatorios y de evaluación de tecnologías sanitarias en los PBMI, como el fortalecimiento de sus capacidades técnicas, la adopción de criterios de eficacia clínica más estrictos y la exigencia de evidencia de efectividad comparativa y de resultados centrados en el paciente podrían mejorar los resultados.

Es importante que los entes regulatorios establezcan mejores mecanismos de farmacovigilancia activa y reevaluación post comercialización para garantizar que las decisiones sobre incorporación y financiación de nuevos medicamentos se basen en su valor terapéutico real.

Dado que en psiquiatría el uso de escalas clínicas estandarizadas es crítico para demostrar eficacia en poblaciones con alta variabilidad de respuesta, Salud y Fármacos resume a continuación, en una tabla comparativa, las escalas mencionadas en el artículo original, aceptadas por la FDA como criterios primarios de valoración (en teoría, siempre que sean validadas, reproducibles y clínicamente relevantes).

Comparación de escalas clínicas psiquiátricas utilizadas en ensayos clínicos y su aplicación por indicación					
Escala	Nombre completo (Entire Name)	Traducción	Trastornos evaluados	Dominio principal	Uso habitual en ensayos clínicos
PANSS	Positive and Negative Syndrome Scale	Escala de Síntomas Positivos y Negativos	Esquizofrenia	Síntomas positivos, negativos y generales	Medicamentos antipsicóticos; eficacia en esquizofrenia
*PEC	PANSS Excited Component	Componente de Agitación de la Escala PANSS	Esquizofrenia, trastorno bipolar (episodios agudos)	Agitación, excitación, impulsividad	Evaluación rápida de la agitación en contextos agudos
MADRS	Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale	Escala de Depresión de Montgomery-Åsberg	Trastorno depresivo mayor (MDD)	Gravedad de la depresión	Ensayos de antidepresivos (> sensibilidad que HAMD)
HAMD	Hamilton Depression Rating Scale	Escala de Depresión de Hamilton	Trastorno depresivo mayor	Síntomas afectivos y somáticos	Históricamente estándar en depresión; menor uso hoy
YMRS	Young Mania Rating Scale	Escala de Manía de Young	Trastorno bipolar (episodios maníacos)	Manía, hiperactividad, euforia, irritabilidad	Ensayos de estabilizadores del ánimo y antipsicóticos para manía
ADHD-RS-5	ADHD Rating Scale-5	Escala de Evaluación para TDAH versión 5	Trastorno por Déficit de Atención/Hiperactividad	Inatención e hiperactividad	Ensayos en población general con TDAH
SKAMP-C	Swanson, Kotkin, Agler, M-Flynn, and Pelham-Combined	SKAMP Combinada	TDAH (evaluación en ambiente escolar o simulado)	Comportamiento y atención observacional	Ensayos de eficacia aguda de estimulantes en TDAH
SAPS-PD	Scale for the Assessment of Positive Symptoms - Parkinson's Disease adaptation	Escala de Evaluación de Síntomas Positivos adaptada para Parkinson	Psicosis en enfermedad de Parkinson	Alucinaciones, delirios	Ensayos específicos para psicosis en Parkinson

Fuente: Salud y fármacos, *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras 2025; 28(2)* *PEC: Esta escala es un subconjunto de cinco ítems específicos de la escala PANSS (habitualmente P4, P7, G4, G8 y G14), que evalúan síntomas de agitación como hostilidad, tensión, conducta desorganizada, peligrosidad y agitación/excitación.

Oncología

En EE UU ¿Cuántas personas son elegibles y responden a los inhibidores de puntos de control? Un análisis empírico (How many people in the US are eligible for and respond to checkpoint inhibitors: An empirical analysis)

Alyson Haslam, Timothée Olivier, Vinay Prasad

International Journal of Cancer, Jan 30, 2025, doi.org/10.1002/ijc.35347<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ijc.35347>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2025; 28 (2)

Tags: inhibidores de puntos de control, criterios de elegibilidad para terapias de inhibidores de puntos de control inmunitario, cáncer avanzado, cáncer metastásico

Resumen

En 2018, estimamos que la elegibilidad para recibir terapias con inhibidores de puntos de control inmunitario (ICI, por sus siglas en inglés) y para responder a las mismas, eran del 44 % y 12 %, respectivamente. Desde que se publicaron estas estimaciones, se han aprobado nuevas indicaciones.

Nuestro objetivo fue proporcionar estimaciones actualizadas del porcentaje de pacientes con cánceres avanzados y/o metastásicos que residen en EE UU y son elegibles para recibir ICI y pueden responder al tratamiento.

Se hizo un análisis transversal (2011–2023) de las indicaciones aprobadas por la FDA y de las muertes reportadas por la Sociedad Americana del Cáncer para estimar el porcentaje de pacientes con cánceres avanzados o metastásicos que son elegibles para recibir terapias con ICI en EE UU, los que

responden a ellas y la respuesta a largo plazo a estos medicamentos.

Se han aprobado once fármacos ICI para 20 tipos de tumores que ya han desarrollado metástasis. La elegibilidad estimada para ICI aumentó del 1,54% en 2011 al 56,55% en 2023. La respuesta estimada a ICI aumentó del 0,14% en 2011 al 20,13 % en 2023.

Los tipos de cáncer que más contribuyeron a las estimaciones de elegibilidad y respuesta en 2023 fueron el cáncer de pulmón no microcítico con expresión de PD-L1 ≤ 50 % y > 50 %. Dieciséis aprobaciones de medicamentos contaban con datos disponibles de supervivencia libre de progresión (PFS) a 3 años de seguimiento, y dos contaban con datos de PFS a 5 años.

Las estimaciones de elegibilidad y de respuesta han aumentado con el transcurso del tiempo, pero muchas personas con cánceres avanzados o metastásicos siguen sin ser elegibles para los ICI. Solo alrededor de una quinta parte de los pacientes responderá al tratamiento. Dada su amplia gama de usos, las implicaciones económicas de los ICI a nivel mundial son significativas.

Pembrolizumab o placebo con quimiorradioterapia seguido de pembrolizumab o placebo para el cáncer de cuello uterino localmente avanzado, de alto riesgo y recién diagnosticado (ENGOT-cx11/GOG-3047/KEYNOTE-A18): resultados de supervivencia global en un ensayo de fase 3, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo

(Pembrolizumab or placebo with chemoradiotherapy followed by pembrolizumab or placebo for newly diagnosed, high-risk, locally advanced cervical cancer (ENGOT-cx11/GOG-3047/KEYNOTE-A18): overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial)

Domenica Lorusso, Yang Xiang, Kosei Hasewana, Giovanni Scambia, Manuel Leiva, Pier Ramos-Elias, et al

The Lancet, 2025; 404: 10460, 5–11 Octubre 2024, págs. 1321-1332

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0140673624018087> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2025; 28 (2)

Tags: Pembrolizumab para cáncer de cuello uterino localmente avanzado, KEYNOTE-A18, análisis del estudio fase 3 ENGOT-cx11/GOG-3047/KEYNOTE-A18, inhibidores de puntos de bloqueo, inmunoterapia para cáncer de cuello uterino avanzado de alto riesgo

Resumen

Antecedentes: En el primer análisis preliminar del estudio de fase 3 ENGOT-cx11/GOG-3047/KEYNOTE-A18, la adición de pembrolizumab a la quimiorradioterapia proporcionó una mejora estadística y clínicamente significativa en la supervivencia libre de progresión en pacientes con cáncer de cuello uterino localmente avanzado. Se presentan los resultados de supervivencia global del segundo análisis preliminar de este estudio.

Métodos: Pacientes elegibles: mujeres con carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma o cáncer de cuello uterino adenoescamoso, localmente avanzado y confirmado

histológicamente, de alto riesgo (estadio FIGO 2014 IB2–IIB con enfermedad ganglionar positiva o estadio III–IVA independientemente del estado ganglionar), recién diagnosticadas. Las mujeres seleccionadas fueron asignadas aleatoriamente en una proporción 1:1 para recibir cinco ciclos de pembrolizumab (200 mg) o placebo cada tres semanas con quimiorradioterapia concurrente, seguidos de 15 ciclos de pembrolizumab (400 mg) o placebo cada seis semanas.

El pembrolizumab o placebo y el cisplatino se administraron por vía intravenosa. Al hacer la aleatorización, las pacientes se estratificaron según el tipo de radioterapia externa planificada (radioterapia de intensidad modulada [IMRT] o arcoterapia volumétrica modulada [VMAT] frente a no IMRT o no VMAT), el estadio del cáncer de cuello uterino en el momento del cribado (estadio FIGO 2014 IB2–IIB ganglios positivos frente a III–IVA) y la dosis total planificada de radioterapia (radioterapia externa más braquiterapia) (< 70 Gy frente a ≥ 70 Gy [dosis equivalente de 2 Gy]).

Los criterios de valoración principales fueron la supervivencia libre de progresión según RECIST 1.1 a juicio del investigador o mediante confirmación histopatológica de la sospecha de progresión de la enfermedad, y la supervivencia global, definida como el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta el fallecimiento por cualquier causa. La seguridad fue un criterio de valoración secundario.

Resultados: Entre el 9 de junio de 2020 y el 15 de diciembre de 2022, 1.060 pacientes que recibieron tratamiento en 176 centros de 30 países de Asia, Australia, Europa, Norteamérica y Sudamérica fueron asignadas aleatoriamente al tratamiento. 529 pacientes pertenecían al grupo de *pembrolizumab* y quimiorradioterapia y 531 al de placebo y quimiorradioterapia. En el segundo análisis preliminar especificado en el protocolo (fecha de corte de datos: 8 de enero de 2024), la mediana de seguimiento había sido de 29,9 meses (RIC: 23,3-34,3). No se alcanzó la mediana de supervivencia global en ninguno de los grupos; la supervivencia global a los 36 meses fue del 82,6 % (IC del 95 %: 78,4-86,1) en el grupo *pembrolizumab* y quimiorradioterapia y del 74,8 % (IC del 95 %: 70,1-78,8) en el grupo placebo y quimiorradioterapia.

El cociente de riesgos instantáneos (HR) de muerte fue de 0,67 (IC del 95 %: 0,50-0,90; $p = 0,0040$), por lo que se alcanzó el objetivo principal especificado en el protocolo. 413 (78 %) de 528 pacientes del grupo de *pembrolizumab* y quimiorradioterapia y 371 (70 %) de 530 del grupo de placebo y quimiorradioterapia presentaron un evento adverso de grado 3 o superior, siendo los eventos adversos más frecuentes la anemia, la disminución del recuento de leucocitos y la disminución del recuento de neutrófilos. Se presentaron eventos adversos potencialmente inmunomediados en 206 (39 %) de 528 pacientes del grupo de *pembrolizumab* y quimiorradioterapia y en 90 (17 %) de 530 pacientes del grupo de placebo y quimiorradioterapia.

Interpretación: Pembrolizumab más quimiorradioterapia mejoró significativamente la supervivencia general en pacientes con cáncer de cuello uterino localmente avanzado. Estos datos, junto con los resultados del primer análisis provisional, respaldan esta estrategia de inmunquimiorradioterapia como un nuevo estándar de atención para esta población.

Financiación: Merck Sharp & Dohme, una subsidiaria de Merck & Co.

Este estudio está registrado en ClinicalTrials.gov, NCT04221945.

Opinión de Salud y Fármacos:

El cáncer de cuello uterino es una enfermedad con mayor incidencia y mortalidad en Países de Bajos y Medianos Ingresos (PBMI), donde el acceso a terapias de alto costo como la inmunoterapia es limitado; las estrategias de prevención que favorecen la interrupción del proceso de carcinogénesis en las células del cuello uterino tienen un beneficio superior y menor costo para las personas en riesgo de desarrollar la enfermedad y para los sistemas sanitarios.

Salud y Fármacos retoma a continuación la publicación de otros autores sobre el Ensayo Clínico *ENGOT-cx11/GOG-3047/KEYNOTE-A18*, quienes cuestionan su fiabilidad y dudan de que el beneficio en la supervivencia se mantuviera si la atención posterior al protocolo fuera óptima; y explican por qué este ensayo clínico (patrocinado por la industria), que evalúa *pembrolizumab* en el contexto del KEYNOTE-A18, no debería modificar la práctica clínica.

Los hallazgos publicados en el estudio KEYNOTE-A18 han dado lugar a la aprobación de *pembrolizumab* para el tratamiento de mujeres con cáncer de cuello uterino localmente avanzado, tanto por parte de la FDA como de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA); además, se resalta que, en el ensayo, cerca de 13 pacientes necesitan tratamiento con inmunoterapia para mantener con vida a una paciente después de tres años.

***Pembrolizumab* con quimiorradioterapia seguido de *pembrolizumab* para el cáncer de cuello uterino en estadio III-IVa: ¿está cambiando la práctica clínica del ensayo ENGOT-cx11/GOG-3047/KEYNOTE-A18?**

(Pembrolizumab with chemoradiotherapy followed by pembrolizumab for stage III–IVa cervical cancer: ¿is the ENGOT-cx11/GOG-3047/KEYNOTE-A18 trial practice changing?)

Bart Penninx, Michael Samson, John Schnog.

Cancer. 2025;e35749 Commentary. Doi:10.1002/cncr.35749

<https://drive.google.com/file/d/1KHGPihW10E8FTAADprFO1UtZzXifd4FE/view>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2025; 28 (2)

Tags: *Pembrolizumab* para cáncer de cuello uterino localmente avanzado, KEYNOTE-A18, análisis del estudio fase 3 ENGOT-cx11/GOG-3047/KEYNOTE-A18, inhibidores de puntos de bloqueo, inmunoterapia, beneficios en supervivencia global del *pembrolizumab*

Resumen

En el segundo análisis inter, el estudio ENGOT-cx11/GOG-3047/KEYNOTE-A18 demostró que, a los 36 meses de tratamiento, las pacientes con cáncer de cuello uterino en estadio III-IVa que recibieron tratamiento concurrente con quimiorradioterapia y *pembrolizumab*, seguido de 90 semanas de *pembrolizumab* experimentaron un beneficio en la supervivencia global (SG) en comparación con las tratadas con placebo (82,6 % frente a 74,8 %, cociente de riesgo de muerte: 0,67 [intervalo de

confianza: 0,50-0,90]). Solo 51 de las 193 pacientes con progresión de la enfermedad del grupo control recibieron inmunoterapia tras la progresión. El beneficio en la SG notificado podría explicarse por un tratamiento subóptimo posterior a la progresión en el grupo control. Incluso si el *pembrolizumab* administrado en el ensayo clínico aleatorizado ENGOT-cx11/GOG-3047/KEYNOTE-A18 fuera eficaz, la duración del tratamiento es excesivamente prolongada. Los costos asociados lo hacen inasequible en las regiones con mayor incidencia de cáncer de cuello uterino. Con base en estas preocupaciones, los hallazgos del análisis provisional del ensayo clínico aleatorizado ENGOT-cx11/GOG-3047/KEYNOTE-A18 no deberían modificar la práctica clínica.

Vacíos regulatorios y riesgos en la aprobación acelerada de *sotorasib*

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2025; 28 (2)

Tags: inhibidor dirigido al cáncer de pulmón no microcítico con mutación KRAS^{G12C}, seguridad y dosis recomendada de *sotorasib*, aprobación acelerada.

El *sotorasib* es un inhibidor dirigido al cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC, por sus siglas en inglés) con la mutación KRAS^{G12C}, que recibió la aprobación acelerada de la FDA en 2021. Esta aprobación se basó en un estudio de un solo brazo que mostró una tasa de respuesta del 36% en pacientes previamente tratados con quimioterapia.

La vía de aprobación acelerada fue creada para permitir el acceso temprano a medicamentos prometedores, con la obligación de posteriormente hacer estudios confirmatorios, pero en esta aprobación acelerada se evidencian varias falencias.

La FDA aprobó en 2021 el *sotorasib* a una dosis de 960 mg/día, pero en 2023, un estudio comparativo con una dosis de 240 mg mostró igual eficacia y considerable menor toxicidad. A pesar de esta evidencia, la FDA no modificó la dosis recomendada en el etiquetado.

El ensayo comparativo entre *sotorasib* 960 mg y *docetaxel* fue considerado no interpretable por problemas de sesgo sistémico, retiros asimétricos y deficiencias metodológicas, incluyendo una revisión radiológica independiente que ha sido cuestionada.

En lugar de retirar la aprobación acelerada tras los resultados negativos, la FDA permitió que la farmacéutica realizara un nuevo estudio confirmatorio, pero para una indicación diferente, pacientes no tratados previamente, y en combinación con otros fármacos.

El *sotorasib* está cubierto por Medicare Parte D, lo cual obliga a incluirlo en los formularios de los planes de salud, independientemente de las preocupaciones sobre su eficacia real o su dosificación. Los informes regulatorios sobre los estudios post comercialización, no se han hecho públicos, ni se han incorporado en la información oficial para la prescripción, lo cual aumenta los riesgos clínicos y económicos.

En conclusión, el artículo indica que los estudios confirmatorios deben realizarse para la misma indicación que la aprobación acelerada y menciona que la evaluación de la dosis óptima y segura debe ser tan rigurosa como la evaluación de eficacia.

La FDA necesita una vía expedita para actualizar las etiquetas, no solo por seguridad sino también por eficacia, especialmente

cuando los ensayos clave aún están en curso, por lo que el Congreso podría fortalecer la autoridad de la FDA para hacer cumplir estas medidas.

Opinión de Salud y Fármacos:

Este caso evidencia deficiencias en el proceso de aprobación acelerada, un mecanismo diseñado para facilitar el acceso a tratamientos prometedores para enfermedades graves sin opciones de tratamiento o con opciones limitadas. Sin embargo, la falta de rigor en la validación de la dosis y la flexibilidad en los estudios confirmatorios comprometen la seguridad del paciente y la credibilidad de la FDA.

Desde una perspectiva internacional, agencias como la EMA (Europa) y la PMDA (Japón) exigen estudios más sólidos antes de otorgar una autorización de comercialización, lo que contrasta con la permisividad observada en este caso. La ausencia de mediciones y ajustes rigurosos en la dosis recomendada y la falta de transparencia en la evaluación de los estudios post comercialización, generan incertidumbre en la comunidad médica y mayores costos para los sistemas de salud.

Fortalecer los procesos que utilizan las agencias reguladoras y la forma en que verifica la eficacia y seguridad de nuevas moléculas, especialmente ante solicitudes de aprobación acelerada, es vital para proteger la salud y la vida de la población que presuntamente se beneficiará de esas moléculas, y para garantizar que los medicamentos aprobados por las vías aceleradas cumplan con estándares de eficacia y seguridad rigurosos y sólidos.

La Ley Ómnibus de Reforma de la FDA de 2022, una legislación que forma parte de un paquete más amplio de financiamiento federal aprobado por el Congreso de los EE UU, pretendía fortalecer la regulación en esta materia, y reautorizó y reformó múltiples programas de la FDA, con énfasis en la supervisión de los medicamentos y dispositivos médicos, incluyendo los productos aprobados bajo la vía de aprobación acelerada. La implementación efectiva de las reformas regulatorias sigue siendo un reto.

Fuente Original:

Mark J. Ratain, Aaron S. Kesselheim. Sotorasib's Accelerated Approval Wrong Dose and Indication. *JAMA Oncol.* Published online March 13, 2025. doi:10.1001/jamaoncol.2025.0039.

<https://jamanetwork.com/journals/jamaoncology/article-abstract/2830963>

Calidad de vida relacionada con la salud según la escala Cervantes de 31 ítems en supervivientes de cáncer de mama sometidas a terapia endocrina adyuvante

(Health-Related quality of life by 31-item Cervantes scale in breast cancer survivors undergoing adjuvant endocrine therapy)

Clinics 2024, 79 • <https://doi.org/10.1016/j.clinsp.2024.100324>

<https://www.scielo.br/j/clin/a/5srHbzxvbPW3S8HT3JGLNhx/abstract/?lang=en> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2025; 28 (2)*

Resumen

Introducción. Los instrumentos para manejar los efectos adversos de la

terapia endocrina con inhibidores de la aromatasa (IA) pueden mejorar la adherencia y persistencia al tratamiento, así como la calidad de vida

relacionada con la salud (CVRS). La Escala Cervantes de 31 ítems (CS-31) es un cuestionario de CVRS con particularidades para el período perimenopáusico y posmenopáusico, que podría servir para evaluar la CVRS en sobrevivientes de cáncer de mama (CM).

Objetivo. Este estudio tuvo como objetivo realizar una validación adicional del CS-31 en sobrevivientes de CM que reciben terapia endocrina adyuvante.

Métodos. Este estudio prospectivo se realizó en tres momentos, denominados T0, T1 y T2: período inicial, intermedio y final de seguimiento, respectivamente, totalizando 24 meses de seguimiento. En cada momento, los participantes completaron el CS-31, el cuestionario de Evaluación Funcional de la Terapia de Enfermedades Crónicas - Fatiga (FACIT-F) y la Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria (HADS). Se evaluaron la consistencia interna, la validez de constructo, los análisis de capacidad de respuesta y la validez de grupos conocidos del CS-31.

Resultados. Este estudio incluyó a 89 mujeres posmenopáusicas diagnosticadas con CM temprano receptor hormonal positivo, en terapia endocrina adyuvante con IA. La consistencia interna fue buena (alfa de Cronbach = 0,89). La validez de constructo recibió una evaluación positiva, el 100% de los resultados fueron consistentes con las hipótesis previas. Se identificó una mejora prospectiva en la CVRS para la puntuación global del CS-31 y la puntuación total del FACIT-F, así como para la mayoría de sus dominios. Además, las mujeres con ansiedad y depresión según HADS presentaron peor CVRS según el CS-31.

Conclusión. Los autores consideraron que el CS-31 parece ser apropiado para su uso en la práctica oncológica rutinaria y podría ayudar a monitorear los efectos adversos y la CVRS de las sobrevivientes de CM durante la terapia endocrina adyuvante.

Alerta sanitaria: riesgos ocultos de las terapias avanzadas no autorizadas

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2025; 28 (2)

Tags: riesgos de medicamentos de terapia avanzada no autorizados, medicamentos experimentales y terapia celular, medicamentos no regulados en la Unión Europea, terapias con células dendríticas para cáncer

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), en coordinación con la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y la Red de Jefes de Agencias de Medicamentos (HMA), alerta sobre los graves riesgos para la salud asociados a medicamentos de terapia avanzada no autorizados que se están comercializando en la Unión Europea, especialmente terapias con células dendríticas para tratar ciertos tipos de cáncer. Estos medicamentos, que incluyen productos basados en genes, tejidos o células, pueden ofrecer beneficios significativos solo si cumplen estrictamente con los requisitos de calidad, seguridad y eficacia establecidos. Los productos no regulados conllevan riesgos importantes: reacciones adversas graves, problemas de calidad por fabricación deficiente, contaminación, almacenamiento inadecuado y, en muchos casos, ineficacia terapéutica o incluso daño directo al paciente.

La AEMPS subraya que estos medicamentos solo pueden usarse legalmente si están autorizados por procedimiento centralizado en la Unión Europea, se administran dentro de un ensayo clínico autorizado o cuentan con autorización especial de uso hospitalario para un paciente concreto. La ciudadanía debe estar atenta, especialmente si le ofrecen productos experimentales fuera de ensayos autorizados, sin autorización confirmada de la EMA o AEMPS, o con beneficios no documentados. Además, se recomienda consultar siempre fuentes oficiales para verificar cualquier oferta de medicamentos basados en células, tejidos o genes, especialmente si provienen de internet o redes sociales.

Fuente original:

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). *La AEMPS advierte sobre los graves riesgos para la salud de los medicamentos de terapia avanzada no autorizados*. 13 de marzo de 2025. <https://www.aemps.gob.es/informa/la-aemps-advierde-sobre-los-graves-riesgos-para-la-salud-de-los-medicamentos-de-terapia-avanzada-no-autorizados/>

Farmacia

Intervenciones en las farmacias para revertir y prevenir las cascadas de prescripción en atención primaria: un estudio de prueba de concepto

(Pharmacy-led interventions to reverse and prevent prescribing cascades in primary care: a proof-of-concept study)

Mohammad, A; Hugtenbur, J; Ceylan, Y; Kooij, M; Knies, S; et al.

International Journal of Clinical Pharmacy, febrero 15, 2025. DOI: [10.1007/s11096-025-01873-8](https://doi.org/10.1007/s11096-025-01873-8)

[https://www.researchgate.net/publication/389028030_Pharmacy-](https://www.researchgate.net/publication/389028030_Pharmacy-led_interventions_to_reverse_and_prevent_prescribing_cascades_in_primary_care_a_proof-of-concept_study)

[led_interventions_to_reverse_and_prevent_prescribing_cascades_in_primary_care_a_proof-of-concept_study](https://www.researchgate.net/publication/389028030_Pharmacy-led_interventions_to_reverse_and_prevent_prescribing_cascades_in_primary_care_a_proof-of-concept_study)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2025; 28 (2)*

Tags: intervenciones en farmacias, prevención de cascadas de prescripción en atención primaria, intervenciones lideradas por farmacéuticos, reacción adversa a medicamentos (RAM), precauciones de prescripción

Resumen

Antecedentes. Las cascadas de prescripción surgen en la práctica clínica cuando un medicamento provoca una reacción adversa (RAM), la cual se aborda prescribiendo un medicamento adicional.

Objetivo: proporcionar una prueba de concepto de intervenciones lideradas por farmacéuticos que reviertan o prevengan las cascadas de prescripción.

Método: Dos farmacias comunitarias probaron dos estrategias. Para revertir las cascadas de prescripción, se seleccionaron diez cascadas descritas en la literatura. Se revisaron los registros de dispensación para identificar a pacientes con estas cascadas. Para prevenir las cascadas de prescripción, se llamó por teléfono a los pacientes que iniciaron medicamentos asociados con cinco de estas cascadas un mes después de su primera dispensación, para discutir con ellos posibles RAM. Los farmacéuticos junto con los prescriptores evaluaron la necesidad de intervenir.

El resultado primario fue la proporción de pacientes que iniciaron un cambio de tratamiento; y los resultados secundarios incluyeron la inversión de tiempo, posibles ahorros en costos y las experiencias de los farmacéuticos.

Resultados: Para revertir las cascadas de prescripción, se incluyeron 24 pacientes. Para ocho de ellos se consultó al

prescriptor, lo que resultó en la reversión de tres cascadas. Para prevenir las cascadas de prescripción se incluyeron 44 pacientes. Seis de ellos experimentaron una RAM que podría conducir a una cascada de prescripción, y se realizaron intervenciones en dos pacientes para prevenir que esto ocurriera.

La inversión estimada de tiempo para identificar a pacientes posiblemente necesitados de intervención fue de 4,5 horas para la estrategia de reversión y de 4,8 horas para la estrategia de prevención, mientras que las acciones de seguimiento requirieron 1,8 horas y 0,5 horas, respectivamente. Ambas estrategias podrían generar ahorros en costos. Los farmacéuticos consideraron relevantes ambos enfoques, pero identificaron una brecha de conocimiento sobre cómo intervenir en algunas cascadas.

Conclusión: Las intervenciones lideradas por farmacéuticos pueden revertir y prevenir cascadas de prescripción, pero se necesitan métodos de tamizaje y herramientas más eficientes antes de recomendar una implementación más amplia.

Folletos Informativos para el Paciente: rediseñar las estrategias de información para proteger la salud y disminuir los riesgos inherentes al consumo de medicamentos

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2025; 28 (2)

Tags: Folletos Informativos para el Paciente (PIL), rediseño de estrategias de información, protección de la salud, disminución de riesgos inherentes al consumo de medicamentos

Un análisis crítico sobre el diseño de los Folletos de Información para el Paciente (PIL, por sus siglas en inglés), resalta su evolución, limitaciones actuales y la necesidad urgente de reformarlos. Ya en 1981, la *Drug and Therapeutics Bulletin* (DTB) señaló la importancia de ofrecer información clara y accesible a los pacientes sobre sus medicamentos, para fomentar su uso seguro y eficaz. En el Reino Unido, aunque inicialmente la etiqueta de dispensación sólo ofrecía información básica para los pacientes, a partir de 1994 (y completamente desde 1999), existe la obligación legal de incluir PIL en todos los medicamentos.

Estos folletos están regulados legalmente e incluyen datos como nombre del medicamento, concentración, uso, efectos adversos, interacciones, excipientes y fabricantes. Estos folletos están estandarizados y no deben ser promocionales.

No obstante, múltiples estudios y encuestas han mostrado que se considera que los PIL son demasiado técnicos, están mal diseñados, son poco accesibles y, en muchos casos, son ignorados o desechados por los pacientes. La UE está

considerando reemplazar los PIL impresos por versiones electrónicas accesibles mediante códigos QR, como parte de una estrategia medioambiental, pero esta medida no resuelve el problema de fondo: el contenido no es útil ni relevante para la toma de decisiones informadas por parte de los pacientes o profesionales de salud.

Un análisis reciente publicado en *The BMJ* señala que los PIL no comunican adecuadamente información esencial como la magnitud del beneficio clínico de un fármaco o la probabilidad de que un paciente experimente dicho beneficio. También destaca la importancia de que la información sobre beneficios se comunique de forma no promocional, basada en evidencia, y emitida por fuentes confiables, evitando términos exagerados como “innovador” o “revolucionario”.

El artículo concluye que es necesario transformar el PIL en una herramienta verdaderamente útil que facilite la toma de decisiones compartida entre el paciente y el profesional de la salud, ofreciendo una visión equilibrada entre riesgos y beneficios.

Fuente Original:

David Phizackerley. PILs: all harms and no benefits. *Drug and Therapeutics Bulletin* 2025;63:2. <https://dtb.bmj.com/content/63/1/2>

Folletos de inhibidores de la bomba de protones: ¿Incluyen información sobre la desprescripción?

(Proton pump inhibitor leaflets: Is there information on deprescribing?)

Marcus Vinícius Lopes campos, Farah Maria Drumond Chequer, Luanna Gabriella da Silva, et al.

Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences. 61(6),2025. <https://doi.org/10.1590/s2175-97902025e24168>
<https://www.scielo.br/bjps/a/npMx8mfZk9Gy6QVvSJrqGxG/abstract/?lang=en>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2025; 28 (2)

Tags: Inhibidores de la Bomba de Protones (IBP), indicaciones de desprescripción de IBP, uso prolongado de IBP, uso injustificado de IBP, riesgos del uso prolongado de IBP, uso racional de los medicamentos

Resumen

El objetivo de este estudio es analizar si los folletos de Inhibidores de la Bomba de Protones (IBP) que se entregan a los pacientes incluyen información sobre la desprescripción.

Se analizaron los folletos disponibles en los sitios web de la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA) de Brasil y de la FDA de EE UU para los siguientes medicamentos: *omeprazol*, *esomeprazol*, *lansoprazol*, *dexlansoprazol*, *pantoprazol* y *rabeprazol*. Las variables recolectadas en cada prospecto fueron la existencia de: a) información sobre desprescripción; b) orientación sobre el proceso de desprescripción; c) tiempo máximo de uso recomendado; y d) riesgo del uso prolongado.

Esta información se analizó de acuerdo con la guía canadiense de desprescripción de IBP.

Se encontró que, el 83,33 % de los folletos de medicamentos de ANVISA y el 100 % de los de la FDA no incluyen orientación explícita y sistemática sobre la desprescripción. En cambio, el

100% de los folletos de ambas agencias incluyen información sobre el tiempo máximo de uso. El 33,33 % de los folletos de ANVISA y el 33,3 % de los folletos de la FDA no informaron sobre los riesgos del uso prolongado de estos medicamentos que describe la guía canadiense.

Estos resultados indican que hay una gran brecha en la información sobre la desprescripción que se incluye en los folletos de IBP; esta información es necesaria para contribuir a promocionar el uso racional de los medicamentos.

Comentario de Salud y Fármacos: El término "desprescripción" se refiere al proceso planificado y supervisado de reducción, sustitución o interrupción de un medicamento cuya indicación ya no es válida o cuyos riesgos superan sus beneficios. Este proceso es especialmente importante en contextos de uso crónico e injustificado de medicamentos, incluyendo la polifarmacia en adultos mayores, para prevenir los efectos adversos asociados al uso prolongado.

Los IBP, medicamentos comúnmente prescritos para el reflujo esofagagástrico o úlceras gástricas, con frecuencia se continúan usando innecesariamente por largos períodos, lo cual puede generar riesgo de hipomagnesemia, fracturas óseas, infecciones intestinales y deficiencia de vitamina B12.

El potencial de un modelo de atención farmacéutica integrada con telefarmacia en la adherencia y el conocimiento sobre el tratamiento farmacológico en pacientes con trastornos mentales: Un ensayo clínico

(The potential of an integrated pharmaceutical care model with telepharmacy in adherence and knowledge about pharmacological treatment in patients with mental disorders: A clinical trial)

Núbia Cristina Burgo Godoi, Ana Carolina Figueiredo Modesto y Mércia Pandolfo Provin

Brazilian Journal Pharmaceutical Sciences 61, 2025. <https://doi.org/10.1590/s2175-97902025e23874>
<https://www.scielo.br/bjps/a/BncqM3WddjPgRnQs9KgdPh/abstract/>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2025; 28 (2)

Tags: modelo de atención farmacéutica integrada, telefarmacia, adherencia al tratamiento, conocimiento sobre el tratamiento farmacológico en pacientes con trastornos mentales, centros de atención psicosocial

Resumen

El nivel de comprensión sobre la enfermedad y el tratamiento es un factor importante que hay que considerar para lograr resultados favorables en pacientes con Trastornos Mentales (TM), y la adherencia al tratamiento farmacológico es crucial.

El objetivo de este estudio fue evaluar en qué medida los pacientes con TM sometidos a un modelo de atención farmacéutica integrada con telefarmacia, mostraron mejoras en los factores relacionados con la adherencia al tratamiento y su nivel de conocimiento sobre su farmacoterapia. Se realizó un ensayo clínico aleatorizado paralelo con dos brazos en dos Centros de Atención Psicosocial ubicados en la capital de un

estado de Brasil. Los participantes del grupo de intervención recibieron un modelo integral de atención farmacéutica que incluyó intervenciones actitudinales, técnicas y educativas, mientras que el grupo control recibió la atención rutinaria estándar.

Se evaluaron los factores predictivos de la adherencia al tratamiento farmacológico y el nivel de conocimiento sobre la medicación antes y después de la intervención. En comparación con el grupo control (n=33), en el grupo de intervención (n=33), se observaron mejoras significativas en las puntuaciones de los predictores de adherencia ($p < 0,001$), y en el nivel de conocimiento sobre farmacoterapia ($p < 0,001$), desde el inicio hasta el seguimiento. El modelo de telefarmacia mostró su eficacia para mejorar las puntuaciones de los predictores de adherencia al tratamiento farmacológico y mejorar el nivel de conocimiento de la farmacoterapia entre los pacientes con TM.

China aumenta transparencia de precios de medicamentos con nuevos miniprogramas de comparación

spanish.news.cn, 3 de enero 2025

<https://spanish.news.cn/20250103/bc61a3f8a59b423f9d961106d6787122/c.html>

Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2025; 28 (2)

Tags: transparencia en la asistencia sanitaria de China, miniprogramas de comparación de precios de medicamentos en China, prácticas justas de fijación de precios de medicamentos, la eficiencia del servicio y asequibilidad de medicamentos para la ciudadanía China

China ha dado otro paso hacia una mayor transparencia en la asistencia sanitaria con el lanzamiento de miniprogramas que permiten a los usuarios comparar los precios de los medicamentos en las farmacias designadas de 29 regiones de nivel provincial y el Cuerpo de Producción y Construcción de Xinjiang; las 29 regiones de nivel provincial incluyen Beijing, Tianjin y Hebei.

Un miniprograma es una aplicación ligera incrustada dentro de una plataforma en línea más grande, como WeChat, que proporciona servicios o funciones específicas.

Estas herramientas facilitan a los usuarios buscar los precios de los medicamentos, comparar estos precios en distintas farmacias y localizar boticas cercanas, según la Administración Nacional de Seguridad Sanitaria. La iniciativa pretende animar a las droguerías a adoptar prácticas de fijación de precios más justas, mejorando, al mismo tiempo, la eficiencia del servicio y la asequibilidad para la ciudadanía.

De acuerdo con la administración, los residentes de las zonas cubiertas pueden acceder a estas funciones a través de las aplicaciones y los miniprogramas de los burós provinciales de asistencia sanitaria. En algunas regiones, estos miniprogramas también ofrecen servicios adicionales, como seguimiento de inventarios, alertas de precios anormales y análisis de las tendencias de los precios de los medicamentos.

EE UU. La Comisión Federal del Comercio afirma que los principales gestores de prestaciones farmacéuticas inflaron los precios de los medicamentos y se apropiaron de US\$7.300 millones en el proceso

(Major PBMs Inflated Drug Prices, Pocketing \$7.3 Billion Along the Way FTC Says)

Shannon Firth

MedPage Today, 14 de enero de 2025

<https://www.medpagetoday.com/washington-watch/washington-watch/113781>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2025; 28 (2)*

Según un informe, los tres mayores gestores de prestaciones farmacéuticas reembolsaron tasas más elevadas a sus propias farmacias que a las farmacias independientes.

Según un informe publicado por la Comisión Federal de Comercio (FTC o *Federal Trade Commission*), el pasado 7 de enero, los tres mayores gestores de prestaciones farmacéuticas (PBM o *pharmacy benefit managers*) inflaron el precio de los medicamentos genéricos especializados por encima de sus costos de adquisición, obteniendo más de US\$7.300 millones en ingresos, entre 2017 y 2022 [1].

"El segundo informe provisional de la Comisión Federal de Comercio concluye que los tres principales gestores de prestaciones farmacéuticas —Caremark Rx, Express Scripts y OptumRx— aumentaron los precios de una amplia gama de medicamentos vitales, incluyendo medicamentos que sirven para tratar enfermedades cardíacas y el cáncer", dijo la presidenta saliente de la FTC, Lina Khan, en un comunicado de prensa [2].

Los precios de estos medicamentos genéricos especializados, en los que también se incluían tratamientos para el VIH y otras enfermedades graves, se incrementaron en "cientos y miles de puntos porcentuales", señala la agencia en su informe.

Además, los gestores de prestaciones farmacéuticas reembolsaron tasas más elevadas a las farmacias afiliadas, que a las independientes no afiliadas, por casi todos los medicamentos genéricos analizados.

"La Comisión Federal del Comercio debería seguir utilizando sus herramientas para investigar las prácticas que puedan inflar los precios de los medicamentos, exprimir a las farmacias independientes y privar a los estadounidenses de atención médica asequible y accesible, y debería actuar con rapidez para poner fin a cualquier conducta ilegal", dijo Khan.

La agencia votó 5-0 para permitir que el personal divulgara el informe. Los comisionados Melissa Holyoak y Andrew Ferguson (quien se espera que reemplace a Khan como director después de que el presidente electo Trump asuma el cargo, si lo confirma el Senado) no participaron en una reunión virtual de la comisión el pasado 7 de enero [3].

En el segundo informe de la FTC (un informe previo sobre gestores de prestaciones farmacéuticas se publicó en julio de 2024), el personal de la agencia analizó de cerca todos los medicamentos genéricos especializados que se dispensaron a las personas inscritas en planes de salud comerciales y en planes de medicamentos de venta con receta de la Parte D de Medicare, que entre 2017 y 2022 fueron supervisados por los tres mayores gestores de prestaciones farmacéuticas [4]. La investigación incluyó 51 medicamentos genéricos especializados en total y representó el 91% de las recetas equivalentes a 30 días, que se dispensaron durante el período de estudio.

Además de los aumentos de precio señalados, la Comisión Federal del Comercio destacó los siguientes hallazgos clave:

- Una parte desproporcionada de las recetas más rentables (aquellas con un aumento de precio superior a US\$1.000)

fueron dispensadas por las propias farmacias de los tres gestores de prestaciones farmacéuticas, y no por farmacias independientes no afiliadas, un patrón que indica una posible manipulación, sugiere el informe.

- Las farmacias afiliadas a los gestores de prestaciones farmacéuticas experimentaron un crecimiento en los ingresos por dispensación superior al Costo Promedio Nacional de Adquisición de Medicamentos (NADAC o *National Average Drug Acquisition Cost*), a una tasa de crecimiento anual compuesta del 42%, entre 2017 y 2021. En total, los 10 principales medicamentos genéricos especializados generaron US\$6.200 millones en ingresos por dispensación, representando el 85% de los ingresos totales.
- Además, los tres gestores de prestaciones farmacéuticas obtuvieron otros US\$1.400 millones mediante la estrategia de fijación de precios —la práctica de cobrar a los planes de salud, más de lo que reembolsan a las farmacias por la dispensación de los medicamentos— para los medicamentos especializados investigados, durante el período de estudio.
- La dispensación de los principales medicamentos especializados representó una parte significativa del negocio —alrededor del 12% de los ingresos— declarados por las tres "matrices de conglomerados de salud" que son dueñas de los gestores de prestaciones farmacéuticas (compañías de seguros que son propietarias de los gestores de prestaciones farmacéuticas), en 2021.
- El gasto en medicamentos especializados aumentó sustancialmente durante el período de estudio, tanto para los patrocinadores del plan como para los pacientes. En 2021, los patrocinadores del plan pagaron US\$4.800 millones por medicamentos genéricos especializados y lo que pagaron los pacientes ascendió a US\$297 millones. Entre 2017 y 2021, la cantidad que pagaron los patrocinadores del plan y los pacientes creció a una tasa de crecimiento anual compuesta del 21% para las facturas comerciales, y del 14% al 15% para las facturas de la Parte D de Medicare.

En un comunicado de prensa, el farmacéutico registrado, B. Douglas Hoey, con Maestría en Administración de Empresas y director ejecutivo de la Asociación Nacional de Farmacéuticos Comunitarios (NCPA o *National Community Pharmacists Association*), criticó a los gestores de prestaciones farmacéuticas por sus "enormes ganancias y su autoenriquecimiento" [5].

"Mientras que los tres grandes gestores de prestaciones farmacéuticas se han ido consolidando e integrando verticalmente a lo largo de los años, es cada vez más frecuente que afirmen que los medicamentos caros son 'especiales' y por eso hay que dirigir a los pacientes a una farmacia especializada afiliada a un gestor de prestaciones farmacéuticas, generando US\$7.300 millones, por encima del precio del medicamento", dijo. "Aplastan a su competencia reembolsando a sus propias farmacias hasta un 100% más —o incluso más— de lo que reembolsan a las farmacias independientes por el mismo medicamento".

"Este comportamiento explotador es malo para los contribuyentes que subvencionan la cobertura de las recetas de

Medicare, pero el informe de la Comisión Federal del Comercio descubrió que la estafa es mayor para los que pagan los seguros comerciales (empresarios). No es de extrañar que los empleados se pregunten por qué sus empleadores hacen caso a los agentes de seguros, que a menudo recomiendan a alguno de los grandes gestores de prestaciones farmacéuticas", señaló, y añadió que los pacientes estarían "mejor servidos" si pudieran obtener los "llamados medicamentos especializados" de su propia farmacia comunitaria preferida.

Durante la reunión virtual, en el período de comentarios públicos, el doctor en farmacia y farmacéutico registrado independiente, Chris Hobart, describió la situación de su farmacia, donde los pacientes, sus hijos y sus nietos habían sido clientes durante décadas.

Señaló que el sitio web, a través del cual los clientes se inscribían en planes de salud en 2021, declaraba que su farmacia sería su "farmacia principal", pero a principios de 2022 recibieron cartas en las que se les indicaba que tendrían que cambiar a una farmacia de venta por correo o si seguían utilizando su farmacia deberían pagar más por sus medicamentos. Ese mismo año, la farmacia cerró después de 65 años.

Hobart agradeció a la comisión su trabajo e instó a la agencia a continuar su investigación sobre los gestores de prestaciones farmacéuticas.

"Si los patrocinadores del plan dispusieran de toda la información —incluyendo cuáles son las ganancias de los gestores de prestaciones farmacéuticas al promover que los pacientes utilicen farmacias de venta por correo de su propiedad, comparado con el costo real de permitir que estos pacientes utilicen farmacias locales— nadie estaría diciendo estas cosas [pidiendo que las farmacias de venta por correo sean obligatorias]. No estarían en el contrato", dijo.

Austin Ownbey, un abogado antimonopolio que representa a la *Pharmaceutical Care Management Association* (PCMA o Asociación de Gestión de Atención Farmacéutica), que también intervino durante el período de comentarios públicos, citó la declaración disidente de Holyoak del 9 de julio, en respuesta al informe anterior, argumentando que el segundo informe provisional sobre los gestores de prestaciones farmacéuticas "tendría las mismas deficiencias que el primero" y que era "poco probable que fuera algo más que datos para abogacía sin proveer evidencias sustanciales" [6].

Defendió el uso de farmacias especializadas por parte de los gestores de prestaciones farmacéuticas, señalando que estas son menos caras que otras farmacias, ofrecen "el mismo o mejor nivel de servicio" y, según algunas estimaciones, podrían ahorrar US\$250.000 millones en la próxima década [7].

La PCMA está instando a la agencia a completar su estudio, dijo Ownbey, "para que proporcione al Congreso y al público información objetiva, basada en evidencias y sólida, en términos económicos", como cabría esperar de un estudio de este tipo.

Referencias

1. Federal Trade Commission. Specialty Generic Drugs: a growing profit center for vertically integrated pharmacy benefit managers. FTC January 2025. <https://www.ftc.gov/reports/specialty-generic-drugs->

- [growing-profit-center-vertically-integrated-pharmacy-benefit-managers](#)
2. FTC releases second interim staff report on prescription drug middlemen. Federal Trade Commission. January 14, 2025. https://www.ftc.gov/news-events/news/press-releases/2025/01/ftc-releases-second-interim-staff-report-prescription-drug-middlemen?utm_source=govdelivery
 3. Open Commission Meeting. Federal Trade Commission. January 14, 2025. <https://www.ftc.gov/news-events/events/2025/01/open-commission-meeting-january-14-2025>
 4. Frieden, J. PBMs overpay their own pharmacies to the detriment of insurers, taxpayers, FTC says. MedPage Today. August 1, 2024. <https://www.medpagetoday.com/pharmacy/pharmacy/111338>

5. National Community Pharmacists Association. (2025, January 14). New FTC Report on PBMs Shows Wild Profiteering and Self-Dealing, Underscores Urgency of PBM Reform. NCPA. January 14, 2025. <https://ncpa.org/newsroom/news-releases/2025/01/14/new-ftc-report-pbms-shows-wild-profiteering-and-self-dealing>
6. Dissenting Statement of Commissioner Melissa Holyoak. Federal Trade Commission. July 9, 2024. https://www.ftc.gov/system/files/ftc_gov/pdf/Holyoak-Statement-Pharmacy-Benefit-Managers-Report.pdf
7. Mail-Service and Specialty Pharmacies Will Generate More than \$274 Billion in Savings Over the Next 10 Years. PCMA. (n. d.). https://www.pcmnet.org/wp-content/uploads/2023/11/Mail-Order-and-Specialty-Savings_FINAL-1.pdf

Nueva carta de advertencia de la FDA para Amazon

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacias y Utilización 2025; 28 (2)

Tags: acciones de vigilancia y regulación, advertencia de la FDA, distribución ilegal de medicamentos nuevos no aprobados, Lemon Bottle Ampoule Solution, L-Carnitine Body Serum Ampoule, Matrigen PPC Ampoule

La FDA envió una carta de advertencia a Andy Jassy, CEO de Amazon, informando que la empresa ha distribuido productos que violan la Ley Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos, por introducir al comercio interestatal medicamentos nuevos no aprobados.

La FDA adquirió tres lipolíticos inyectables a través del sitio web de Amazon que se consideran medicamentos, según la definición legal, pero que no han sido aprobados por la FDA. Estos productos fueron distribuidos a través del servicio "Distribución - o cumplimiento logístico- gestionado por Amazon" ("*Fulfillment by Amazon*"), lo que implica responsabilidad directa de la empresa en su comercialización (productos almacenados, empacados o enviados por Amazon).

La preocupación de la FDA se centra en el riesgo para la salud pública que representan los productos inyectables, ya que se introducen directamente en el cuerpo (a veces en el torrente sanguíneo), eludiendo las defensas naturales del organismo y pudiendo causar daños graves o potencialmente mortales.

Los productos fueron comercializados con afirmaciones que los clasifican como medicamentos, ya que se promocionan para disolver grasa corporal, eliminar grasa resistente o inducir lipólisis (eliminación de grasa). Estas afirmaciones fueron

observadas tanto en las etiquetas como en sitios web y redes sociales vinculadas a los productos:

1. Solución en ampolla con aroma a limón (*Lemon Bottle Ampoule Solution*)
2. Ampolla de suero corporal de L-Carnitina (*L-Carnitine Body Serum Ampoule*)
3. Ampolla de Matrigen PPC (*Matrigen PPC Ampoule*)

La FDA subraya que ninguno de los tre productos está reconocido como seguro y efectivo, ni cuenta con una solicitud aprobada por la agencia para su uso como medicamento, por lo tanto, su distribución en el comercio interestatal es ilegal, conforme a las secciones 301(d) y 505(a) de la FD&C Act.

Finalmente, la FDA exige a Amazon una respuesta por escrito en un plazo de 15 días hábiles, detallando las acciones que tomará para corregir estas violaciones y evitar su repetición. Si Amazon considera que no ha violado la ley, debe proporcionar justificación y la evidencia correspondiente. De no abordarse adecuadamente, la FDA advierte que puede tomar acciones legales como decomiso o interdicción.

Fuente original:

U.S. Food and Drug Administration. Warning letter for amazon. MARCS-CMS 695821 — March 03, 2025 <https://www.fda.gov/inspections-compliance-enforcement-and-criminal-investigations/warning-letters/amazoncom-inc-695821-03032025>

Una década de advertencias ignoradas: la historia del colapso de Walgreens

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2025; 28 (2)

Tags: colapso de Walgreens, disminución de acceso a medicamentos, administradores de beneficios farmacéuticos, *Pharmacy Benefit Managers (PBM)*

Resumen

Walgreens, la segunda cadena de farmacias más grande de EE UU y una empresa pública centenaria, ha sido vendida al fondo de capital privado Sycamore Partners por US\$10.000 millones. Esta transacción, en palabras de los analistas Scott Galloway y Ed Elson, es más un símbolo de fracaso que de estrategia.

Aunque Walgreens ha cerrado más de 1.000 tiendas desde 2018, sus cifras de ventas y recetas no sugieren una caída inevitable.

Aunque muchos culpan a Amazon, a la mala administración o a adquisiciones cuestionables (como VillageMD en 2021), el artículo que resumimos [1] argumenta que el verdadero colapso de Walgreens, y del negocio farmacéutico en general, se debe a un fallo estructural del mercado: la consolidación de poder por

parte de los administradores de beneficios farmacéuticos (PBM, *Pharmacy Benefit Managers*).

Estos intermediarios, contratados por aseguradoras para negociar precios y gestionar redes de farmacias, desde 2010 han ido concentrando un poder descomunal. Hoy, tres PBM (*Express Scripts*, *Caremark* y *OptumRx*) controlan el 80% del mercado y fijan los reembolsos que las farmacias reciben por los medicamentos que dispensan. Walgreens, aunque gigante, no tiene poder de negociación frente a estos actores.

A diferencia de otros minoristas, Walgreens no controla el precio de su producto principal (los medicamentos), el precio lo imponen los PBM y los márgenes de ganancia han ido desplomándose desde hace más de una década. Desde 2015, Walgreens ha informado consistentemente en todos sus reportes anuales que las tasas de reembolso son cada vez más bajas, y que espera que esa tendencia continúe.

Cada año, desde 2015 hasta 2024, Walgreens ha alertado a sus inversionistas sobre la erosión de su rentabilidad por la consolidación del mercado de los PBM, y en lugar de impulsar una reforma política, su estrategia ha sido desesperada: comprar nuevas empresas, expandirse globalmente y hasta contratar como CEO a Tim Wentworth, el exlíder de Express Scripts (el mismo PBM que debilitó a Walgreens).

El problema no es exclusivo de Walgreens, una de cada tres farmacias independientes ha cerrado en los últimos 10 años. El 46% de los condados de EE UU se han convertido en desiertos farmacéuticos. Esto es grave porque las farmacias, además de ser negocios, son proveedores regulados de atención médica que dispensan productos controlados y tienen responsabilidades legales y sanitarias importantes.

En diciembre de 2024, el Congreso casi aprueba una legislación para frenar los abusos de los PBM, pero Elon Musk la bloqueó por considerar que era demasiado extensa, sin saber siquiera qué es un PBM. Desde entonces, han cerrado más de 300 farmacias en EE UU.

La venta de Walgreens a Sycamore Partners (un fondo que suele exprimir empresas en declive), ocurre en este contexto de contingencia regulatoria y, paradójicamente, su única esperanza de rentabilidad futura podría ser impulsar una reforma contra los PBM. En este sentido, el colapso de Walgreens podría atribuirse a la cadena estructurada y sistemática de incentivos anticompetitivos que se han tolerado durante años.

Fuente Original:

1. Mat Stoller. The Real Reason Walgreens Collapsed. *The Big Newsletter*; Mar 13, 2025. <https://www.thebignewsletter.com/p/the-real-reason-walgreens-collapsed>

Reino Unido. El dilema de las farmacias

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2025; 28 (2)

Tags: venta en farmacias de productos inefectivos, venta de productos que carecen de suficiente evidencia que respalde su eficacia

A continuación, resumimos un artículo que cuestiona la venta en farmacias de productos inefectivos [1]. A pesar de que se requieren muchos años de formación para convertirse en farmacéutico, muchas farmacias ofrecen productos que carecen de suficiente evidencia que respalde su eficacia, como remedios homeopáticos y ciertos medicamentos de venta libre. Un ejemplo destacado es la *fenilefrina* oral, que se usa comúnmente en medicamentos para el resfriado y que ha demostrado ser ineficaz como descongestionante nasal. A pesar de esto, sigue estando disponible, y agencias regulatorias como la Agencia de Medicamentos y Productos Sanitarios del Reino Unido siguen manteniendo que su seguridad no está en cuestión, aunque su efectividad sí lo está.

De igual manera, el medicamento para la gripe *oseltamivir*, aunque sigue siendo recomendado por el gobierno del Reino Unido para los brotes de gripe, tiene una efectividad limitada, especialmente para las personas de bajo riesgo o cuando se toma fuera de la ventana de 48 horas después de la exposición. La Organización Mundial de la Salud incluso degradó su estatus de "esencial" a "complementario" debido a sus beneficios limitados.

Las farmacias también venden suplementos, vitaminas y remedios herbales, muchos de los cuales carecen de respaldo científico. Por ejemplo, los multivitamínicos, aunque ampliamente consumidos, no han demostrado reducir la mortalidad. En cambio, ciertos suplementos como la vitamina D

pueden ofrecer beneficios para la salud de poblaciones específicas. Sin embargo, a diferencia de los medicamentos, estos productos solo necesitan demostrar seguridad y calidad, no eficacia, y muchos de ellos, como la homeopatía, carecen de evidencia creíble que respalde su uso.

La razón detrás de la venta de estos productos es económica. Con los recortes a la financiación del NHS, para mantener la rentabilidad, muchas farmacias han recurrido a proveer servicios privados y productos para el estilo de vida con mayor margen de ganancia. Este conflicto entre mantener el negocio y proporcionar tratamientos basados en la evidencia no es nuevo, y otros países como Australia han enfrentado desafíos similares.

Los farmacéuticos siguen desempeñando un papel clave en la orientación de los pacientes hacia tratamientos seguros y eficaces. Sin embargo, la venta de productos ineficaces cuestiona el equilibrio entre las necesidades comerciales y la atención al paciente. Como consumidores, es esencial hacer preguntas y tomar decisiones informadas sobre los productos que compramos, confiando en que los farmacéuticos nos proporcionarán orientación basada en la evidencia cuando sea necesario.

Esta situación subraya la importancia del pensamiento crítico y la defensa del paciente, alentando a las personas a buscar orientación profesional cuando consideren opciones de venta libre o tratamientos alternativos.

Fuente Original:

Davidson, C., & Brown, C *Pharmacies sell some products that have little or no evidence of working – so, ¿why do they do it?* The

Conversation. (2025, enero 29).

<https://theconversation.com/pharmacies-sell-some-products-that-have-little-or-no-evidence-of-working-so-why-do-they-do-it-246847>

Utilización**La presión social en redes promueve conductas peligrosas y abuso de medicamentos**

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2025; 28 (2)

Tags: publicidad indebida en redes sociales, presión social, promoción del consumo inadecuado y abuso de medicamentos

Resumen

La publicidad indebida en redes sociales y la presión social, promueven el consumo inadecuado y abuso de medicamentos.

Se expone el impacto negativo de las redes sociales y la presión de grupo en el uso indebido de medicamentos de venta libre (OTC drugs, *Over-The-Counter medications*), destacando “desafíos virales peligrosos”, es decir retos en los que personas (especialmente adolescentes y adultos jóvenes), son incentivadas a participar en prácticas riesgosas relacionadas con el mal uso de medicamentos. Estos desafíos se vuelven virales debido a su rápida difusión en plataformas como TikTok y YouTube [1].

El artículo menciona ejemplos específicos de estos “desafíos virales peligrosos”, como:

Cocinar pollo con NyQuil: Un reto en el que se hierva pollo en un jarabe para la tos que contiene *paracetamol*, *dextrometorfano* y *doxilamina*. El proceso de calentamiento puede alterar la composición química del medicamento, concentrando los ingredientes activos y generando vapores tóxicos que pueden ser inhalados, lo que puede llevar a sobredosis o daño pulmonar.

El “Desafío Benadryl”: Consiste en ingerir grandes cantidades de *difenhidramina* (un antihistamínico de venta libre), con el objetivo de experimentar alucinaciones. Sin embargo, esta práctica ha resultado en hospitalizaciones e incluso muertes por toxicidad, convulsiones y falla orgánica.

Estos desafíos virales representan una amenaza significativa para la salud pública, ya que normalizan el uso indebido de medicamentos y exponen a personas vulnerables a efectos adversos graves, incluyendo daños neurológicos, insuficiencia orgánica y muerte. Además, resaltan la necesidad de establecer

una regulación más estricta de los contenidos en redes sociales y una mayor educación sobre su uso racional.

La FDA advierte sobre estos riesgos y recomienda la educación familiar y restricciones en el acceso a estos fármacos.

Opinión de Salud y Fármacos:

La accesibilidad de los OTC no debe subestimarse, aunque los medicamentos de venta sin receta se consideren seguros, su consumo en dosis, condiciones no recomendadas o su abuso, puede ser letal. Además, las plataformas digitales deben asumir mayor responsabilidad en la regulación de contenido que pone en riesgo la salud y la vida. Se requiere una respuesta integral que combine la regulación, el fortalecimiento de la farmacovigilancia y estrategias de concienciación sobre el uso adecuado de medicamentos para prevenir estas prácticas peligrosas.

Desde una perspectiva científica y de salud pública, esta situación evidencia una falla en la educación sobre el uso apropiado de medicamentos y la falta de vigilancia, regulación y control de la publicidad en redes sociales como se ha evidenciado en otros casos: ¿Debe la industria farmacéutica controlarse a sí misma?, publicado en *Boletín Fármacos: Ética y Derecho* 2024; 27 (4); Una publicación en LinkedIn pone a Vertex en problemas con MHRA por incumplimiento de regulación publicitaria del RU, publicado en *Boletín Fármacos: Ética y Derecho* 2024; 27 (4) y La FDA amonesta a Exeltis por promoción indebida de Slynd en las redes sociales, publicado en *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras* 2023; 26 (4).

Fuente Original:

U.S. Food and Drug Administration. Social media and peer pressure fueling dangerous drug misuse. *News Medical Life Sciences*, feb 22, 2025.

<https://www.news-medical.net/news/20250222/Social-media-and-peer-pressure-fueling-dangerous-drug-misuse.aspx>

El manejo y la disposición de fármacos caducos es un problema económico y de salud pública sin datos oficiales

Guillermo Cárdenas Guzmán

Medscape, marzo 10, 2025

https://espanol.medscape.com/verarticulo/5913722#vp_3

Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2025; 28 (2)

Aunque el manejo y disposición final de fármacos caducos como residuos peligrosos está regulado por cinco leyes generales, siete Normas Oficiales Mexicanas (NOM) así como por otras disposiciones legales que involucran directamente a las Secretarías de Salud y de Recursos Naturales, en la práctica no existen datos oficiales que permitan conocer con precisión tanto el volumen total de estos productos como los costos económicos

que implica su desecho y eventual destrucción, de acuerdo con los resultados de una investigación publicada en la revista Salud Pública de México.

Los fármacos caducos deben ser objeto de una estricta vigilancia sanitaria, ya que además de los posibles efectos indeseables sobre la salud asociados con su consumo, derivados de la potencial

degradación de sus componentes, también constituyen una fuente de contaminación de suelos, ríos y aguas superficiales cuando no son desechados adecuadamente, según lo demuestran estudios realizados en diversos países.

La investigación analizó la normatividad aplicable en esta materia, así como la disponibilidad de datos obtenidos de diversas fuentes institucionales y gubernamentales a nivel federal, estatal y municipal (entre ellas secretarías de salud y organismos como la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios o el Instituto Mexicano del Seguro Social) para valorar el volumen, disposición final y costo económico asociado con la disposición de estos productos farmacéuticos [1].

El equipo autoral realizó, por una parte, la búsqueda y análisis documental de la normatividad aplicable al manejo de fármacos caducos y, por otra parte, llevó a cabo la indagación y descripción tanto de los datos de libre acceso sobre estos, como peticiones específicas de información relevante a las respectivas autoridades sanitarias a través de la Plataforma Nacional de Transparencia. Esto se complementó con consultas al portal Compranet del gobierno federal para revisar contratos públicos relacionados con el desecho de fármacos durante el periodo de 2019 a 2023.

Las y los responsables de la investigación encontraron que en el país existe un marco jurídico muy detallado, con distinciones tanto de responsabilidades como de mecanismos de registro y control de los fármacos caducos, ya sea por su descripción en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos o por su clasificación como residuos peligrosos en la Ley General para la Prevención y Gestión Integral de los Residuos. Sin embargo, según expusieron en la publicación: "Es notoria la falta de evidencias de su cumplimiento, sin datos de acceso público para valorar la situación y con escasa y heterogénea respuesta a las peticiones (de información a instancias federales y estatales, 49 en total) hechas a través del Sistema Nacional de Transparencia".

Las 49 solicitudes que hicieron a través de la Plataforma Nacional de Transparencia recibieron respuesta, aunque poco más de la mitad (55,1 %) argumentaron "inexistencia de la información" o "incompetencia". En una parte importante (40 %), el sujeto requerido no demostró que la consulta no compete a sus facultades, competencias o funciones ni tampoco orientó a los peticionarios sobre qué organismo garante sí podría responder su petición.

Asimismo, la mayoría de las instituciones públicas que respondieron a través de la mencionada plataforma aseguraron que la gestión y destrucción de fármacos caducos se realiza en apego estricto a la normatividad, pero no proporcionaron la información que de manera factual avale su aseveración. "Para la destrucción se menciona el método de incineración directa, pero no se menciona la inhabilitación ni la realización de clasificación alguna, que son otras posibilidades contempladas en documentos oficiales mexicanos e internacionales", describieron los autores en su reporte, y añadieron que "tampoco fue posible conocer a detalle el proceso desde la recogida hasta la incineración, ni si este cumple o no los límites de emisión que determina la NOM-098-SEMARNAT-2002".

El Dr. Pedro Jesús Saturno Hernández, del Centro de Investigación en Evaluación y Encuestas del Instituto Nacional de Salud Pública (INSP) y autor principal del estudio, compartió a *Medscape en español* que decidieron llevarlo a cabo por dos razones: conocer el manejo de los fármacos caducos, que —dijo— son el segundo rubro más costoso para las instituciones de salud después del pago de personal, y abordar el impacto ambiental de los propios servicios de salud, que ocurre, entre otras formas, a través de dichos productos farmacéuticos.

El especialista en medicina preventiva y salud pública recordó que al visitar diversas instituciones para desarrollar el tema pudieron observar ciertas prácticas —no generalizadas— que llamaron su atención, "desde tirarlos [los fármacos desechados] directamente a la basura hasta enterrarlos en el jardín o no saber qué hacer con ellos, y es un problema grande, porque a veces se tienen que manejar fármacos que están a punto de caducar y deshacerse de ellos cuesta dinero", relató.

"Ahí fue donde nos interesamos por ver qué pasa con este problema. Ahora, lo que estamos proponiendo es una gestión integral que atienda no solo al costo del fármaco para tratar de comprar, distribuir y prescribir bien, sino también gestionar bien la eliminación de los que son desechados, de manera que no produzcan este efecto paradójico de causar enfermedad a través de la contaminación", precisó el Dr. Saturno Hernández.

"La gestión de fármacos caducos se ha descuidado, no se le ha dado la atención que merece. Quizás los esfuerzos se han centrado en otros ámbitos [de la salud], pero no en la generación de bases de datos sobre estos productos farmacéuticos que no se utilizan y que sería muy importante conocer, porque esto nos daría indicios sobre cuáles son los que más se desperdician en algún centro o región del país", expresó por su parte, Juan Manuel Martínez Núñez, doctor en Ciencias Biológicas y de la Salud en el área de Atención Farmacéutica, Farmacoeconomía y Farmacoepidemiología, experto en investigación farmacoeconómica y farmacoepidemiológica de la Universidad Autónoma Metropolitana (UAM) Unidad Xochimilco, en la Ciudad de México.

Es necesario un estricto control sobre la gestión de estos productos

El equipo que escribió el estudio subrayó que, aun cuando la Organización Mundial de Salud ha llamado a los gobiernos a implementar un estricto control de los desechos sanitarios, incluidos los fármacos caducos, en México no hay un acercamiento sistemático e integral a esta problemática. Tampoco existen cifras oficiales que den cuenta del volumen total de los que son desechados; tan solo una estimación de la Secretaría de Salud señala que la cantidad podría ascender a 200 millones de unidades cada año [2].

Para proveer este tipo de servicios a particulares existe el Sistema Nacional de Gestión de Residuos de Envases y Medicamentos (SINGREM), una asociación civil sin fines de lucro ligada a la industria farmacéutica que opera desde 2007 a través de contenedores ubicados en algunas farmacias y puntos estratégicos en el país. Aunque tiene presencia en varios estados y dispone de estadísticas parciales sobre generación y destrucción de estos productos farmacéuticos, aún no tiene cobertura nacional. Con datos de esta asociación, Martínez

Núñez y sus colaboradores calcularon el costo económico del desecho de fármacos antiinflamatorios y analgésicos —que son los más prescritos— recolectados en todas las alcaldías de la Ciudad de México durante 2019, a los cuales clasificaron por tipo y cantidad, forma de dosificación, origen y condiciones del empaque. En el reporte de sus resultados, publicado en 2023, advirtieron sobre el alto monto económico que representa este desperdicio [3]: "Encontramos alrededor de 54.000 unidades [desechadas] con un costo de 143.500 dólares, y eso corresponde solamente a los fármacos que sí fueron bien dispuestos en los contenedores, pues mucha gente no sabe de su existencia", compartió el Martínez Núñez, adscrito al Departamento de Sistemas Biológicos de la División de Ciencias Biológicas y de la Salud de la UAM Xochimilco.

Asimismo, partiendo de los datos de estudios previos, los cuales han encontrado que solo alrededor de 30 % de la población desecha los fármacos en forma adecuada, estimaron, mediante una proyección, que el costo total por el desperdicio de estos fármacos antiinflamatorios y analgésicos en la capital del país rondaría el medio millón de dólares anualmente.

Casi 90 % de las unidades que registraron estaban caducas y 69 % se mantenían completas sin usarse, es decir, ni siquiera habían sido abiertos sus empaques. Alrededor de 30 % procedían del sector privado y 60 %, del público, según detalló a Medscape en español Martínez Núñez, también coordinador del Posgrado en Ciencias Farmacéuticas en su área de adscripción.

Una parte de esta acumulación de fármacos podría explicarse, según el investigador, por la prescripción innecesaria que ocurre tanto en el sector público como privado; la falta de adherencia terapéutica de los pacientes, así como por la automedicación en que incurren muchos de ellos. "Esto puede ser muy peligroso no solo para los adultos que eventualmente decidan reutilizarlos, sino también para los niños", enfatizó Martínez Núñez.

Por su parte, el Dr. Saturno Hernández mencionó que una de las referencias para completar la siguiente fase de su estudio —actualmente en desarrollo— es un programa de farmacovigilancia que se aplica en Estocolmo, Suecia, mediante el cual se consignan las listas de aquellos que pueden resultar más riesgosos para el medio ambiente. "En ese listado de fármacos más contaminantes hay antiinflamatorios y antibióticos como la amoxicilina, que aparece de forma casi sistemática entre los residuos, así como algunas hormonas. Esto nos da una idea de los fármacos que deben ser más vigilados para procurar que se gestionen mejor, que se prescriban adecuadamente y, desde luego, que se controle mejor su eliminación", consideró.

De igual manera, destacó que según datos de la [Red Iberoamericana de Programas Posconsumo de Medicamentos](#), la cantidad de contenedores que existen por cada 100.000 habitantes es muy dispar, ya que mientras Portugal tiene 62,4 y España 45,6, en el caso de Latinoamérica, Colombia cuenta con

4,2 y México con 3,4. A decir del especialista, estas cifras muestran que en el país no se dispone de una infraestructura de distribución de residuos amplia, lo que de antemano sugiere qué líneas de acción deberían emprenderse.

Para el manejo de los residuos, sugirió, podría utilizarse la logística inversa aplicada en los dos países de Europa mencionados, donde los mismos laboratorios farmacéuticos que distribuyen fármacos se encargan de recogerlos y procesarlos cuando ya no son usables. "Esto no pasa en México, pues aquí no están incluidos todos los laboratorios ni participan prácticamente para nada en el sistema de eliminación. Esta labor la hace el Sistema Nacional de Gestión de Residuos de Envases de Medicamentos A.C., que no recicla ni aprovecha los residuos y, en el mejor de los casos, solo los incinera", refirió. "Lo que tendría que buscarse en primer lugar es que se cumpla con la normatividad; estandarizar la forma de reportar (los productos desechados) e intentar que haya un sistema de gestión de calidad que incluya la sostenibilidad, de manera que toda la cadena de producción de fármacos, desde la fabricación y compra hasta la eliminación, esté claramente integrada y gestionada y que pueda analizarse", añadió el Dr. Saturno Hernández.

Por su parte, Martínez Núñez planteó la necesidad de fomentar la educación entre profesionales de la salud y pacientes para evitar la prescripción innecesaria, promover la adherencia a los tratamientos y conocer el manejo adecuado y sustentable que se debe dar a estos productos para evitar problemas como la contaminación ambiental y la resistencia microbiana. "Lo que se requiere es aplicar políticas públicas y especialmente políticas farmacéuticas adecuadas en las entidades y organismos responsables de gestionar estos fármacos, tanto a nivel federal como local. Pero estas medidas deben ir de la mano con la difusión de información y la participación de varios gremios, incluido el farmacéutico, que no está tan presente en el sistema de salud, aunque ya fue reconocido como parte de él desde hace tres años", concluyó el profesor-investigador de la UAM-Xochimilco.

Nota: Los doctores Hernández y Martínez Núñez, han declarado no tener ningún conflicto de interés económico pertinente.

Referencias:

1. Saturno-Hernández PJ, Quiroz-Razo R. Gestión y disposición final de fármacos caducos: un problema económico y de salud pública. *Salud Pública Mex.* 27 Nov 2024;67(1(ene-feb)):56-64. Doi10.21149/15806. PIMD:39977188. <https://saludpublica.mx/index.php/spm/article/view/15806>
2. Agarwal A, Bouvet F, Chartier Y, Drew C y cols. Safe management from wastes from health-care activities. 2nd ed. Australia: WHO; 2014. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241548564>
3. Quintana-Salazar EA, Reyes Mendoza M, Heyerdahl-Viau I, Aedo_Sordo JA, y cols. Economic cost of the waste of anti inflammatory and analgesic drugs in Mexico City. *Biol Pharm Bull.* 2023;46(6):781-787. Doi:10.1248/bpb.bb22-00790. PIMD: 37258142. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37258142/>

Carga mundial de daños prevenibles relacionados con los medicamentos en la atención de salud: una revisión sistemática

(Global burden of preventable medication-related harm in health care: a systematic review)

WHO, marzo 2024

<https://www.who.int/publications/i/item/9789240088887>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en el *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2025; 28 (2)

Tags: daños prevenibles relacionados con los medicamentos, atención en salud, salud pública, prevención del daño relacionado con la medicación

Resumen

El daño relacionado con la medicación se considera prevenible si se produce como resultado de una causa identificable y modificable, y su recurrencia puede evitarse haciendo ajustes a los procedimientos o siguiendo las guías. Comprender la prevalencia, la naturaleza y la gravedad del daño prevenible relacionado con la medicación es fundamental para establecer objetivos de mejoras clínicamente relevantes e implementables para la seguridad del paciente. Este informe presenta una revisión sistemática actualizada y un metaanálisis de estudios sobre la prevalencia, la naturaleza y la gravedad del daño prevenible relacionado con la medicación, y se basa en la literatura internacional, incluyendo Países de Bajos y Medianos Ingresos (PIBM). El público objetivo principal son los responsables políticos, los líderes de la atención médica, los investigadores y académicos, los profesionales clínicos en ejercicio y los grupos de defensa de la seguridad de los medicamentos.

- La prevalencia combinada de daño prevenible relacionado con la medicación en los 100 estudios incluidos en la revisión fue del 5% (uno de cada 20 pacientes). Una cuarta parte del daño fue grave o potencialmente mortal.

- La prevalencia de daños prevenibles relacionados con la medicación fue del 7% en 30 estudios en PIBM y del 4% (3-5 %, uno de cada 25 pacientes) en 70 estudios en países de ingresos altos. Las tasas de prevalencia más altas se registraron en las regiones de África (9%) y el Sudeste Asiático (9%).
- A nivel mundial, las tasas de prevalencia más altas se registraron en pacientes atendidos en unidades de atención geriátrica (17%) y en atención altamente especializada o quirúrgica (9%).
- A nivel mundial, aproximadamente la mitad (53%) de todos los daños prevenibles relacionados con la medicación se produjeron en la etapa de solicitud/prescripción y el 36% en la etapa de seguimiento/notificación. En los PIBM, casi el 80% de los daños prevenibles relacionados con la medicación se produjeron durante la etapa de solicitud/prescripción.
- Los antibacterianos, antipsicóticos, medicamentos cardiovasculares, fármacos para trastornos gastrointestinales funcionales, terapia endocrina, hipnóticos, sedantes y antiinflamatorios no esteroideos fueron los que más contribuyeron a los daños relacionados con la medicación a nivel mundial.

Barreras y facilitadores para la adherencia a la farmacoterapia en enfermedades crónicas: una revisión panorámica

(Barreiras e facilitadores para adesão à farmacoterapia em doenças crônicas: uma revisão de escopo)

Ana Maria Rosa Freato Gonçalves, Marília Silveira Almeida Campos y Leonardo Régis Leira Pereira

Ciênc. saúde coletiva 30 (02), Feb 2025. <https://doi.org/10.1590/1413-81232025302.02762023>

<https://www.scielo.br/j/csc/a/BwD6StzvB974wB7mCGZXN8p/> (de libre acceso en inglés y portugués)

Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2025; 28 (2)

Tags: barreras y facilitadores para la adherencia a la farmacoterapia, enfermedades crónicas, motivos de la no adherencia al tratamiento

Resumen

Para orientar las intervenciones de los profesionales de la salud, es necesario identificar los motivos de la no adherencia al tratamiento. Esta revisión de alcance tiene como objetivo identificar y discutir las barreras y los facilitadores para la adherencia a la farmacoterapia en enfermedades crónicas. De los 3.482 estudios elegibles, 114 estudios que cumplieron con los criterios de inclusión e identificaron como factores facilitadores de la adherencia de los pacientes crónicos: ingreso, apoyo social, edad avanzada, educación, motivación para utilizar

farmacoterapia, formación de vínculo con el profesional de la salud, educación sanitaria, creer en la farmacoterapia, darse cuenta de los beneficios de la farmacoterapia, motivación para el autocuidado y gravedad de la enfermedad; y como las barreras: costo de la medicación, complejidad de la farmacoterapia, Reacción Adversa al Medicamento, mayor número de prescriptores y farmacias utilizadas, mayor número de visitas a servicios de urgencia y emergencia, creer que la medicación no es necesaria y estar deprimido. El análisis de estos factores ofrece apoyo al profesional de la salud para identificar los motivos que llevaron a la no adherencia y orientación sobre las intervenciones que se pueden implementar para promover la adherencia al tratamiento.