

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 4 , noviembre 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: 10.5281/zenodo.17535354

Índice

Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2025; 28(4)

Novedades sobre la Covid

Estimaciones globales de vidas y años de vida ganados por la vacunación contra la covid-19 durante el período 2020-2024

J.P.A. Ioannidis, A.M. Pezzullo, A. Cristiano, S. Boccia.

1

Tratamientos farmacológicos para la covid-19 leve o moderada: revisión sistemática y metaanálisis en red

S. Ibrahim, R. Siemieniuk, M.J. Oliveros, N. Islam, J.P. Díaz Martínez, A. Izcovich, et al

1

Medicamentos a Evitar

Benzgalantamina (Zunveyl): otra mala elección para la enfermedad de Alzheimer

Worst Pills, Best Pills. Septiembre de 2025.

3

Donanemab. Un nuevo análisis de donanemab (Kisunla) respalda la designación de "No Usar"

Worst Pills, Best Pills, agosto de 2025

5

Eculizumab (Soliris) para la miastenia grave a partir de los seis años

Prescrire International 2025; 34 (273): 182

7

Testosterona. La FDA elimina precipitadamente la advertencia de caja negra relacionada con las enfermedades cardiovasculares de las etiquetas de los productos con testosterona

Worst Pills, Best Pills. Agosto de 2025

7

Innovación

Abaloparatida (Eladynos) para la osteoporosis posmenopáusica

Prescrire International 2025; 34 (272): 178-179

10

Alirocumab (Praluent) para la hipercolesterolemia familiar heterocigótica a partir de los 8 años

Prescrire International 2025; 34 (272): 175

11

Atezolizumab en inyección subcutánea (Tecentriq)

Prescrire International 2025; 34 (273): 212-213

12

Dupilumab (Dupixent) para algunas formas de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

Prescrire International 2025; 34 (273): 211-212

13

Epitomee. Las cápsulas sin medicamentos para perder peso tienen efectos adversos y ofrecen beneficios limitados

Worst Pills, Best Pills. Septiembre de 2025.

14

Epoetina beta pegilada (Mircera) para la anemia asociada a la enfermedad renal crónica a partir de los tres meses de edad

Prescrire International 2025; 34 (272): 182

15

Inclisiran (Leqvio) para algunos tipos de hipercolesterolemia

Prescrire International 2025; 34 (272): 173-175

16

Ipilimumab + nivolumab como tratamiento de primera línea para el melanoma inoperable o metastásico: no se demostró que alargue la supervivencia

Prescrire International 2025; 34 (273): 184

18

Mavacamten. Nuevo horizonte en el manejo de la miocardiopatía hipertrófica obstructiva

Salud y Fármacos

19

Omalizumab (Xolair) en dosis de 300 mg y en plumas precargadas

Prescrire International 2025; 34 (273): 183

20

Pembrolizumab (Keytruda) antes y después de la cirugía para algunos cánceres de mama triple negativos

Prescrire International 2025; 34 (273): 208-209

20

Pembrolizumab (Keytruda) para el tratamiento de primera línea de algunos cánceres de las vías biliares

Prescrire International 2025; 34 (273): 183

22

Quizartinib (Vanflyta) para la leucemia mieloide aguda con una mutación FLT3-ITD

Prescrire International 2025; 34 (273): 207-208

22

Relugolix + estradiol + acetato de noretisterona (Ryeqo) para la endometriosis <i>Prescrire International</i> 2025; 34 (273): 205-206	24
Rezafungina (Rezzayo) para la candidiasis invasiva <i>Prescrire International</i> 2025; 34 (272): 181	26
Somapacitán (Sogroya) para la deficiencia de la hormona del crecimiento en adultos <i>Prescrire International</i> 2025; 34 (272): 176-177	27
Somapacitán (Sogroya) para el retraso del crecimiento <i>Prescrire International</i> 2025; 34 (272): 177	28
Talquetamab (Talvey) para el mieloma múltiple tras al menos tres líneas de tratamiento <i>Prescrire International</i> 2025; 34 (273): 210	29
Trifluridina + tipiracilo (Lonsurf) + bevacizumab para el cáncer colorrectal metastásico tras dos líneas de tratamiento <i>Prescrire International</i> 2025; 34 (273): 213-214	30
Vacuna viva atenuada contra el cólera O1 (Vaxchora) <i>Prescrire International</i> 2025; 34 (273): 201-205	31
Zilucoplán (Zilbrysq) para la miastenia grave generalizada <i>Prescrire International</i> 2025; 34 (272): 179-180	35

Cannabis medicinal

El Consejo de Ministros aprueba el Real Decreto que regula el uso medicinal de cannabis en preparados estandarizados Ministerio de Sanidad, España	36
--	----

Resistencia Antimicrobiana

Efecto de medicamentos no antibióticos de uso frecuente en el desarrollo de resistencia antimicrobiana en <i>Escherichia coli</i> H. Chen, S.A. Sapula, J. Turnidge et al.	37
Implementando la Declaración Política sobre la RAMI de 2024: Rendición de cuentas de la industria y equidad en la transformación del sector agroalimentario Viviana Munoz Tellez	38
Diseño de un panel independiente sobre evidencia para la acción en materia de resistencia antimicrobiana: Lecciones de organismos seleccionados en salud global, cambio climático y biodiversidad Viviana Munoz Tellez, Francesca Chiara	38
Poca integración entre la resistencia antimicrobiana y las estrategias de biodiversidad C. Ching, M.H. Zaman, V.J. Wirtz	39
La OMS advierte de la resistencia generalizada a antibióticos de uso habitual en todo el mundo Organización Mundial de la Salud	39

Prescripción

Agonistas de GLP-1 o tirzepatida + levotiroxina: ajuste la dosis de levotiroxina según el peso corporal <i>Prescrire International</i> 2025; 34 (272): 191	41
Antibióticos y antiinflamatorios en odontología: uso indebido, riesgos y la urgente necesidad de criterios clínicos Kevin Cavalcante Almeida, Laura Beatriz Sousa Lopes, Nillo Henrik Caetano Belo da Silva, et al.	41
Betabloqueadores después de un infarto de miocardio sin reducción de la fracción de eyección B. Ibanez, R. Latini, X. Rosello, A. Dominguez-Rodriguez et al.	42
Gliflozinas: mayor riesgo de amputaciones y de procedimientos de revascularización periférica (continuación) <i>Prescrire International</i> 2025; 34 (274): 243	42

Tramadol frente a placebo para el dolor crónico: revisión sistemática con metaanálisis y análisis secuencial de ensayos J.A. Barakji, M. Maagaard, J.J. Petersen et al	43
Enfermedades Infecciosas	
Estimación del impacto histórico de los programas de vacunación en respuesta a brotes en 210 episodios registrados en países de bajos y medianos ingresos D. Delport, A.M. Muellenmeister, G. MacKechnie, S. Vaccher, T. Mengistu, D. Hogan et al.	44
Fluoroquinolonas: hipertensión intracraneal <i>Prescrire International</i> 2025; 34 (273): 220	44
Las reacciones adversas a medicamentos, en particular las alteraciones hepáticas, conducen a la interrupción del tratamiento antituberculoso: Estudio de cohorte retrospectivo E. Dixon, E. Biraua, E. Brencsens, V. Pasuks, V. Riekstina, A. Sperberga, M. Muckian, J. Dear, et al.	46
El Adulto Mayor	
Lecanemab. La FDA recomendará un seguimiento adicional y más temprano mediante resonancia magnética para los pacientes con enfermedad de Alzheimer que toman Leqembi (lecanemab) U.S. Food & Drug Administration	46
Medicamentos potencialmente inapropiados para personas mayores: listas basadas en consenso Alex Choo	49
Pregabalina, gabapentina: fracturas de cadera <i>Prescrire International</i> 2025; 34 (272): 191	49
Aspirina, eventos cardiovasculares y hemorragia grave en adultos mayores: seguimiento ampliado del ensayo ASPREE R. Wolfe, J.C. Broder, Z. Zhou, A.M. Murray, J. Ryan, A.T. Chan, M.R. Nelson, R. L. Woods, M.E. Ernst, S.G. Orchard, et al.	50
Estrategias sistémicas para prevenir tratamientos no beneficiosos al final de la vida S. Weiss Goitandia, A.Z. Sun, A. Rosenwohl-Mack, et al.	50
La polifarmacia y el aumento de la mortalidad en adultos mayores Salud y Fármacos	51
¿Qué hace que una revisión multidisciplinaria de la medicación y una intervención de desprescripción para personas mayores funcionen bien en atención primaria? Una revisión y síntesis realistas. E. Radcliffe, R. Servin, N. Cox, et al.	52
Enfermedades Crónicas	
Amlodipino, clortalidona y lisinopril. Hipertensión: seguimiento de los participantes del estudio Allhat <i>Prescrire International</i> 2025; 34 (273): 185	53
Hidroclorotiazida, clortalidona. Hiponatremia con diuréticos tiazídicos: desde los primeros días de exposición <i>Prescrire International</i> 2025; 34 (273): 217-218	53
Lisinopril, ramipril, perindopril, enalapril. Inhibidores de la ECA: en ocasiones, formas graves de psoriasis <i>Prescrire International</i> 2025; 34 (273): 221	55
Oncología	
Antineoplásicos + IBP: supervivencia más corta <i>Prescrire International</i> 2025; 34 (272): 186-187	56
Antineoplásicos que no representan un avance terapéutico: siguen siendo muy lucrativos <i>Prescrire International</i> 2025; 34 (273): 222-223	58
Denosumab para la metástasis ósea: osteonecrosis de mandíbula frecuente <i>Prescrire International</i> 2025; 34 (272): 192	59

Inhibidores de bomba de protones. Tratamiento a largo plazo con IBP: aumenta la incidencia de cáncer gástrico y de su recurrencia <i>Prescrire International</i> 2025; 34 (273): 215-216	60
Inhibidores de los puntos de control inmunitario PD-1 o PD-L1: colangitis <i>Prescrire International</i> 2025; 34 (273): 219	61
La falta de información sobre las incertidumbres y limitaciones de los ensayos clínicos oncológicos en la evidencia publicada Salud y Fármacos	62
Efectividad y toxicidad del tratamiento del cáncer de cabeza y cuello en personas con VIH en Brasil M. H. J. Arneiro, G. B. Polho, M de O. Andrade, R.A.M. Santos, T.H.M da Silveira, V. C. Parrela et al.	63
Salud de la Mujer y los Niños	
Aspirina. Dosis profiláctica de aspirina y pre-eclampsia E. Kupka, S. Hesselman, J. Gunnarsdóttir, A.K. Wikström, C. Cluver, S. Tong, R. Hastie, L. Bergman.	64
Modafinilo y armodafinilo. Public Citizen solicita a la FDA que contraindique el uso de dos fármacos que promueven el estado de vigilia durante el embarazo <i>Worst Pills, Best Pills</i> . Septiembre de 2025	64
Opioides. Dosis altas de opioides acumuladas durante el embarazo: daños neuropsiquiátricos a largo plazo en los niños expuestos <i>Prescrire International</i> 2025; 34 (272): 188-189	67
Caftores en lactantes: anomalías en la función hepática y posiblemente cataratas <i>Prescrire International</i> 2025; 34 (274): 244-245	68
Gabapentina o pregabalina para el dolor neuropático en niños: una revisión de sus efectos adversos <i>Prescrire International</i> 2025; 34 (272): 190	70
Ibuprofeno. Resultados a dos años del tratamiento temprano selectivo del conducto arterioso persistente con ibuprofeno en prematuros S. Gupta, H. O'Connor H, E. Juszczk, et al	71
Conflictos de intereses financieros de la Academia Americana de Pediatría relacionados con GLP-1 Salud y Fármacos	71
Utilización	
La AEMPS advierte sobre los riesgos de manipular comprimidos o cápsulas Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios	72
Lenguaje ambiguo en las etiquetas confunde a los consumidores de suplementos Salud y Fármacos	73
Seguridad para los consumidores del mercado de los suplementos dietarios Salud y Fármacos	74
Patrones de uso de la medicina tradicional para el tratamiento de la hipertensión, la diabetes mellitus y el colesterol alto en países de ingresos bajos y medianos: un estudio transversal de 71 encuestas representativas a nivel nacional Mubarak Ayodeji Sulola, Abba M. Sibai, Albertino Damasceno, Alpamys Issanov, Rifat Atun, et al.	75

Novedades sobre la Covid

Estimaciones globales de vidas y años de vida ganados por la vacunación contra la covid-19 durante el período 2020-2024 (Global Estimates of Lives and Life-Years Saved by covid-19 Vaccination During 2020-2024)

J.P.A. Ioannidis, A.M. Pezzullo, A. Cristiano, S. Boccia.

AMA Health Forum. 2025;6(7):e252223. doi:10.1001/jamahealthforum.2025.2223

<https://jamanetwork.com/journals/jama-health-forum/fullarticle/2836434> (de libre acceso en inglés)Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2025; 28 (4)

Tags: años de vida ganados por vacunación contra covid-19, estimaciones globales de vidas salvadas por vacunación contra covid-19

Resumen

Importancia: Para dimensionar los beneficios de la vacunación contra la covid-19 es importante estimar el número global de vidas y años de vida ganados. Los estudios previos se han centrado principalmente en el período previo a la aparición de la variante Ómicron o en regiones específicas, y carecen de cálculos esenciales de años de vida, además es frecuente que se basen en modelos con supuestos fuertes y sin considerar adecuadamente la incertidumbre que conllevan.

Objetivo: Calcular las vidas y años de vida ganados a nivel mundial por la vacunación contra la covid-19, desde el inicio de las campañas de vacunación hasta el 1 de octubre de 2024.

Diseño, entorno y participantes: Este estudio comparativo sobre la efectividad de la vacunación contra la covid, consideró diferentes estratos de la población mundial según la edad, la residencia en la comunidad [población no institucionalizada] o en centros de atención a largo plazo [personas institucionalizadas], los períodos de circulación de la variante del virus pre-Ómicron y Ómicron, y la vacunación antes y después de una infección por SARS-CoV-2.

Exposiciones: Cualquier vacuna contra la covid-19, en cualquier esquema y número de dosis. Criterio principal de valoración: Muerte.

Resultados: En el análisis principal, se evitaron más de 2,5 millones de muertes (1 muerte evitada por cada 5.400 dosis de vacuna administradas). El 82% se produjo en personas vacunadas antes de la infección, el 57 % durante el período Ómicron y el 90% en personas de 60 años o más. Los análisis de sensibilidad sugirieron que se salvaron entre 1,4 y 4 millones de vidas. Algunos análisis de sensibilidad mostraron una preponderancia del beneficio durante el período pre-Ómicron. Se estima que se salvaron 14,8 millones de años de vida (1 año de vida ganado por cada 900 dosis de vacuna administradas). El rango de sensibilidad fue de 7,4 a 23,6 millones de años de vida. La mayoría de los años de vida ganados (76%) se produjeron en personas de 60 años o más, pero los residentes de centros de atención a largo plazo contribuyeron solo con el 2% del total. Los niños y adolescentes (0,01% de vidas salvadas y 0,1 % de años de vida ganados) y los adultos jóvenes de 20 a 29 años (0,07 % de vidas salvadas y 0,3% de años de vida ganados) tuvieron contribuciones muy pequeñas al beneficio total.

Conclusiones y relevancia: Las estimaciones de este estudio son considerablemente más conservadoras que los cálculos previos, centrados principalmente en el primer año de vacunación, pero aun así demuestran claramente que, en general, la vacunación contra la covid-19 durante el período 2020-2024 aportó beneficios importantes. La mayor parte de los beneficios en vidas y años de vida ganados correspondieron a una parte de las personas mayores, una minoría de la población mundial.

Tratamientos farmacológicos para la covid-19 leve o moderada: revisión sistemática y metaanálisis en red (Drug treatments for mild or moderate covid-19: systematic review and network meta-analysis)

S. Ibrahim, R. Siemieniuk, M.J. Oliveros, N. Islam, J.P. Díaz Martínez, A. Izcovich, et al

BMJ 2025;389:e081165

<https://www.bmj.com/content/389/bmj-2024-081165> (de libre acceso en inglés)Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2025; 28 (4)

Tags: tratamiento para covid-19 leve o moderada, ingresos hospitalarios por covid-19 leve o moderada, *Nirmatrelvir-ritonavir*, *molnupiravir*, *remdesivir*, *favipiravir*, *molnupiravir*, *umifenovir*, *azitromicina*, tiempo de resolución de síntomas de covid-19 leve o moderada.

Resumen

Objetivo: Comparar los efectos de los tratamientos para la enfermedad por covid-19 leve o moderada (es decir, no grave).

Diseño: Revisión sistemática y metaanálisis en red.

Fuentes de datos: Repositorio *Living Overview of Evidence* (covid-19 L-OVE, Repositorio de evidencia en actualización continua), de la Fundación Epistemonikos, una base de datos pública que recopila la evidencia científica sobre la covid-19, con información desde el 1 de enero de 2023 hasta el 19 de mayo de 2024. La búsqueda también incluyó la base de datos de la OMS

sobre la covid-19 (hasta el 17 de febrero de 2023) y seis bases de datos chinas (hasta el 20 de febrero de 2021). El análisis consideró estudios identificados entre el 1 de diciembre de 2019 y el 28 de junio de 2023.

Selección de estudios: Ensayos clínicos aleatorizados en los que personas con covid-19 leve o moderada – incluyendo casos sospechados, probables o confirmados– se asignaron a un tratamiento farmacológico, atención estándar o placebo. Dos personas revisaron independientemente los artículos potencialmente elegibles.

Métodos: Tras extraer los datos duplicados, se realizó un metaanálisis de red bayesiana. El riesgo de sesgo se evaluó mediante una modificación de la herramienta Cochrane para detectar el riesgo de sesgo 2.0, y la certeza de la evidencia mediante el método GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation*). Siguiendo las directrices GRADE para cada resultado, los tratamientos farmacológicos se clasificaron en grupos desde el más beneficioso hasta el menos beneficioso o perjudicial.

Resultados: De 259 ensayos con 166.230 pacientes, se incluyeron 187 (72%) en el análisis.

En comparación con la atención estándar, dos fármacos probablemente reducen los ingresos hospitalarios:

Nirmatrelvir-ritonavir: 25 hospitalizaciones menos por cada 1.000 pacientes (IC 95%: de 28 menos a 20 menos), certeza moderada. *Remdesivir*: 21 hospitalizaciones menos por cada 1.000 pacientes (IC95%: de 28 menos a 7 menos), certeza moderada. *Molnupiravir* y los corticosteroides sistémicos podrían reducir las hospitalizaciones, aunque la evidencia es de baja certeza.

En cuanto al tiempo transcurrido hasta la resolución de los síntomas, comparado con la atención estándar:

La *azitromicina* probablemente reduce el tiempo hasta la resolución de los síntomas en un promedio de 4 días (diferencia media: 4 días menos; IC95%: de 5 a 3 días menos), con certeza moderada. *Favipiravir*, *molnupiravir*, *umifenovir* y corticosteroides sistémicos probablemente también reducen la duración de los síntomas, con evidencia de certeza moderada a alta. Finalmente, solo *lopinavir-ritonavir* mostró un aumento en la frecuencia de efectos adversos que ocasionaron la suspensión del tratamiento, en comparación con la atención estándar.

Conclusión: *Nirmatrelvir-ritonavir* y *remdesivir* probablemente reducen los ingresos hospitalarios, y los corticosteroides sistémicos y el *molnupiravir* podrían reducirlos. Varios medicamentos, incluidos los corticosteroides sistémicos y el *molnupiravir*, probablemente reducen el tiempo de resolución de los síntomas.

Registro de la revisión sistemática: Esta revisión no se registró. El protocolo está disponible públicamente en el material suplementario al cual puede acceder en inglés a través del enlace del encabezado del artículo.

Comentario de SyF: El análisis que hizo el Doctor Massimo Sandal sobre este estudio [1] resaltó que la *doxiciclina* se asoció con una reducción de -1,33 días en la duración de la hospitalización (IC del 95 %: -2,63 – -0,03) con una certeza moderada, mientras que *lopinavir-ritonavir* (Kaletra) tuvo un efecto negativo al aumentar la duración de la hospitalización en

+1,77 días (IC del 95 %: 0,34 – 2,19) con una certeza alta. El Dr Sandal destacó que *lopinavir-ritonavir* fue el único tratamiento considerado en el estudio que se asoció con eventos adversos que llevaron a la interrupción del tratamiento, con una certeza alta.

Respecto a la eficacia de los fármacos analizados para otros resultados, ningún fármaco demostró resultados significativos, por el contrario, se documentó con un alto grado de certeza que varios fármacos son ineficaces. En palabras de los autores del artículo publicado en el BMJ:

«Según nuestra clasificación, ningún fármaco ha demostrado de forma convincente que difiera de la atención estándar en los resultados de mortalidad, ventilación mecánica, tromboembolia venosa y hemorragia clínicamente importante. [...] Algunas intervenciones sugirieron poco o ningún efecto. En el caso de la mortalidad, evidencia de certeza baja sugirió que nirmatrelvir-ritonavir y molnupiravir podrían proporcionar poco o ningún beneficio. Para la ventilación mecánica, la evidencia de certeza moderada sugirió que los inhibidores de JAK probablemente proporcionen poco o ningún beneficio. [...] La evidencia de certeza moderada sugiere que la anticoagulación profiláctica probablemente ofrece poco o ningún beneficio para la tromboembolia venosa y probablemente resulta en un aumento mínimo o nulo de hemorragias clínicamente significativas. Varias intervenciones no parecen aportar beneficios para ningún resultado importante para el paciente, incluyendo los inhibidores de la ECA/ARA II, la aspirina, la colchicina, la fluvoxamina, la hidroxiclороquina, la ivermectina y el lopinavir-ritonavir. El lopinavir-ritonavir aumenta el riesgo de efectos adversos que lleven a la interrupción del fármaco y prolonga la estancia hospitalaria».

Además, el Dr. Sandal menciona que la comparabilidad de los resultados fue limitada porque la definición de "resolución de los síntomas" varió entre los estudios seleccionados para el análisis y exaltó que, según mencionaron los investigadores, algunos de los fármacos incluidos en el estudio presentan desventajas que la revisión no abordó, aunque se ofrecen detalles al respecto como:

«Por ejemplo, el molnupiravir puede ser cancerígeno, la combinación nirmatrelvir-ritonavir presenta numerosas interacciones farmacológicas críticas y el remdesivir se administra por vía intravenosa», escribieron los autores. «Por lo tanto, si bien esta revisión ofrece una visión general de la evidencia, se deben tener en cuenta consideraciones individuales (como los valores y preferencias del paciente, las contraindicaciones, las interacciones farmacológicas y los efectos adversos específicos de cada fármaco, que no se han incluido en esta revisión) al decidir si se debe usar un fármaco».

Referencia:

1. Sandal, M. ¿Cuál es el mejor antiviral para la covid-19? El último metaanálisis lo revela. *Univadis*, 30 de junio de 2025. Disponible en: <https://www.univadis.it/viewarticle/quale-antivirale-covid-19-dice-lultima-metanalisi-2025a1000hcl>

Medicamentos a Evitar

Benzgalantamina (Zunveyl): otra mala elección para la enfermedad de Alzheimer

(Benzgalantamine (ZUNVEYL): Another Bad Choice for Alzheimer's Disease)

Worst Pills, Best Pills. Septiembre de 2025.

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2025; 28 (4)*

Tags: *benzgalantamina*, Zunveyl, tratamiento de la demencia leve o moderada, enfermedad de Alzheimer, inhibidores de la acetilcolinesterasa, *galantamina*

En julio de 2024, la FDA aprobó la *benzgalantamina* (Zunveyl), un fármaco oral para el tratamiento de la demencia leve o moderada, en adultos con enfermedad de Alzheimer [1, 2]. En junio de 2025, casi un año más tarde (y tres meses después del lanzamiento de la *benzgalantamina*) [3], la FDA publicó los datos que respaldaban su aprobación [4].

La *benzgalantamina* es un profármaco de la *galantamina* (solo genérico), otro fármaco para la enfermedad de Alzheimer que la FDA aprobó en 2001 [5]. Al ser un profármaco, la *benzgalantamina* es un compuesto farmacológicamente inactivo, que se convierte en *galantamina* cuando se metaboliza en el organismo [6].

La *galantamina* es un inhibidor de la acetilcolinesterasa que previene la descomposición de un neurotransmisor llamado acetilcolina, que se cree que desempeña un papel en la enfermedad de Alzheimer [7]. El Grupo de Investigación en Salud de Public Citizen ha designado con anterioridad a la *galantamina* —así como a otros inhibidores de la acetilcolinesterasa, como el *donepezilo* (Adlarity, Aricept y genéricos) y la *rivastigmina* (Exelon y genéricos)— como medicamentos No Usar.

Los inhibidores de la acetilcolinesterasa solo aportan beneficios mínimos y temporales que no compensan los riesgos de seguridad, asociados a los medicamentos de esta clase, como los efectos adversos gastrointestinales, cardiovasculares y neuropsiquiátricos [8]. Además, la información para la prescripción de estos fármacos indica claramente que no hay evidencia de que alteren "el curso del proceso de demencia subyacente [9]".

Dado que la *benzgalantamina* es un profármaco de la *galantamina*, la FDA (tal y como se describe con más detalle a continuación) solo exigió evidencias que demostraran que ambos fármacos eran similares y no requirió ensayos clínicos adicionales que demostraran su seguridad y eficacia [10]. En cambio, la aprobación de la *benzgalantamina* se basó en los datos de eficacia y seguridad de la *galantamina*.

Dado que no se ha demostrado que el profármaco sea más eficaz o seguro que la *galantamina*, el Grupo de Investigación en Salud de Public Citizen también designa a la *benzgalantamina* como un fármaco No Usar.

Cabe destacar que, aunque no hay datos que demuestren la superioridad de la *benzgalantamina* sobre la *galantamina*, el suministro mensual de *benzgalantamina* es más de diez veces más caro (US\$749) que el de la *galantamina* genérica (US\$70).

El proceso de aprobación de la *benzgalantamina*

La *benzgalantamina* se autorizó mediante un proceso de aprobación abreviado, en virtud de la Sección 505(b)(2) de la Ley Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos [11]. Este proceso permite a los fabricantes utilizar los datos de seguridad o eficacia de un medicamento que ya está aprobado, siempre que el fabricante pueda demostrar que el nuevo medicamento comparte ciertas características con el medicamento anterior [12].

En el caso de la *benzgalantamina*, el fabricante investigó si la biodisponibilidad de la *benzgalantamina* era la misma que la de la *galantamina* [13]. Cuando se trata de un fármaco oral, la biodisponibilidad se refiere a la proporción de fármaco que entra en la circulación después de su ingestión y que puede tener un efecto activo.

La aprobación de la *benzgalantamina* se basó en cuatro ensayos de fase 1 [14]. Un ensayo investigó las diferentes dosis del profármaco, y tres ensayos investigaron la biodisponibilidad de la *benzgalantamina*, en comparación con la *galantamina*, en condiciones de ayuno y después de comer, así como la seguridad y la tolerabilidad de este fármaco. Es importante destacar que todos estos ensayos fueron breves, contaron con pocos participantes y solo incluyeron a adultos jóvenes sanos. Ninguno de los participantes padecía la enfermedad de Alzheimer.

Los tres ensayos de biodisponibilidad se diseñaron como estudios abiertos, en los que los participantes fueron asignados aleatoriamente a recibir *benzgalantamina* dos veces al día, o *galantamina* una vez al día, durante una semana [15, 16]. Tras una pausa de una semana en el tratamiento (denominada "período de lavado"), se intercambiaron los fármacos para una segunda semana de tratamiento, en la que los participantes en el estudio recibieron el fármaco que no habían tomado durante la primera semana. Entre 34 y 41 participantes completaron cada ensayo. Todos los participantes eran asiáticos, la mayoría tenían entre 18 y 40 años, y los voluntarios eran tanto hombres como mujeres. El paquete de aprobación de medicamentos de la FDA no explica por qué todos los voluntarios sanos eran asiáticos.

Los tres ensayos excluyeron varias categorías de posibles participantes, por ejemplo, aquellos con hemorragia gastrointestinal o antecedentes de enfermedad pulmonar obstructiva o asma grave [17]. Durante los ensayos, no se permitió que los participantes utilizaran la mayoría de otros medicamentos de venta con receta o de venta libre, ni suplementos.

Teniendo en cuenta el diseño de estos ensayos, no está claro si los datos recopilados a partir de un número tan reducido de adultos jóvenes y sanos son significativos para las personas con enfermedad de Alzheimer —el grupo de pacientes para el que está indicada la *benzgalantamina*—. Esto puede ser motivo de especial preocupación, ya que la información para la prescripción

indica que las concentraciones de *galantamina* pueden ser entre un 30% y un 40% más altas en los adultos mayores con enfermedad de Alzheimer, que en los adultos jóvenes y sanos [18]. Aún no se dispone de información comparable sobre las concentraciones de *benzgalantamina*.

Además, los resultados de biodisponibilidad no fueron concluyentes en todos los ensayos. Por ejemplo, solo se demostró la bioequivalencia en los participantes que consumieron alimentos y no en los que se sometieron a las pruebas en ayunas [19]. Sin embargo, la FDA concluyó que los datos disponibles eran suficientes para su aprobación.

La seguridad y eficacia de la *benzgalantamina*

La aprobación de la *benzgalantamina* se basó en datos clínicos previos sobre la seguridad y eficacia de la *galantamina* [20]. Sin embargo, en un comunicado de prensa en el que se anunció la aprobación del fármaco, el fabricante afirmó que el profármaco no solo tiene los mismos beneficios terapéuticos que la *galantamina*, sino que la *benzgalantamina* se diseñó para que los pacientes la toleraran mejor.

Como profármaco, la *benzgalantamina* "podría resolver ciertos problemas de tolerabilidad", ya que solo se metaboliza en *galantamina* después de pasar por el tracto intestinal [21]. Muchos pacientes con enfermedad de Alzheimer interrumpen el tratamiento con *galantamina*, y otros tratamientos, debido a los efectos adversos gastrointestinales. No obstante, la información para la prescripción de *benzgalantamina* incluye las mismas advertencias, precauciones y reacciones adversas que la *galantamina*, y con un lenguaje casi idéntico. Actualmente, todavía no hay estudios que comparen directamente la tolerabilidad de la *galantamina* y la *benzgalantamina*.

Los efectos adversos más comunes asociados a estos fármacos son náuseas, diarrea, vómitos, dolor de cabeza, mareos y disminución del apetito [22]. Otros efectos adversos graves incluyen un mayor riesgo de sufrir hemorragia gastrointestinal (especialmente en pacientes con mayor riesgo de desarrollar úlceras) y obstrucción de la salida de la vejiga. La *benzgalantamina* también se asocia a enfermedades cutáneas poco frecuentes, pero graves y potencialmente mortales, como el síndrome de Stevens-Johnson [23].

Además, dado que la *galantamina* y la *benzgalantamina* pueden afectar al sistema de conducción cardíaco, estos fármacos pueden aumentar el riesgo de bradicardia y bloqueo auriculoventricular. Los estudios postcomercialización de la *galantamina* identificaron otros efectos adversos, como alucinaciones, convulsiones, hipertensión y tinnitus.

¿Qué hacer?

Los inhibidores de la acetilcolinesterasa, como la *benzgalantamina* y la *galantamina*, no alteran el curso de la enfermedad de Alzheimer. Ambos fármacos tienen los mismos beneficios mínimos y los mismos problemas de seguridad. Además, sin datos adicionales, es imposible saber si la *benzgalantamina*, mucho más cara, es más eficaz o segura que la *galantamina* genérica. El Grupo de Investigación en Salud de Public Citizen recomienda no utilizar ni la *benzgalantamina* ni la *galantamina*.

Llevar un estilo de vida saludable, que incluya actividad física y social, una dieta equilibrada, mantener un peso saludable, evitar el consumo excesivo de alcohol y dejar de fumar, es importante para todas las personas con riesgo de padecer la enfermedad de Alzheimer [24, 25]. Enfermedades como la hipertensión arterial, la diabetes, el colesterol alto y la pérdida significativa de la audición o la visión se deben tratar adecuadamente.

Referencias

1. Alpha Cognition. Label: ZUNVEYL (benzgalantamine). July 2024. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/218549s000lbl.pdf. Accessed July 9, 2025.
2. Alpha Cognition's oral therapy ZUNVEYL® receives FDA approval to treat Alzheimer's disease. July 29, 2024. <https://www.alphacognition.com/investors/news/alpha-cognition-oral-therapy-zunveyl-receives-fda-approval-to-treat-alzheimers-disease->. Accessed July 8, 2025.
3. Alpha Cognition announces the commercial launch of ZUNVEYL (benzgalantamine) for the treatment of mild to moderate Alzheimer's disease. March 18, 2025. <https://www.businesswire.com/news/home/20250319665873/en/Alpha-Cognition-Announces-the-Commercial-Launch-of-ZUNVEYL-Benzgalantamine-for-the-Treatment-of-Mild-to-Moderate-Alzheimers-Disease>. Accessed July 8, 2025.
4. Food and Drug Administration. Drug approval package: ZUNVEYL. June 6, 2025. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2025/218549Orig1s000TOC.cfm. Accessed July 8, 2025.
5. Alpha Cognition. Label: ZUNVEYL (benzgalantamine). July 2024. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/218549s000lbl.pdf. Accessed July 1, 2025.
6. Mallhi TH, Butt MH, Ahmad A, et al. Drug-metabolizing enzymes and fate of prodrugs: From function to regulation. In *Biochemistry of Drug Metabolizing Enzymes* 2022 Jan 1 (pp. 125-139). Academic Press.
7. A review of long-term treatment with the Alzheimer's disease drug donepezil (ARICEPT) ineffective. *Worst Pills, Best Pills News*. September 2004. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/300>. Accessed July 8, 2025.
8. Galantamine: serious skin reactions *Prescribe Int*. June 2015; 24 (162): 185.
9. Alpha Cognition. Label: ZUNVEYL (benzgalantamine). July 2024. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/218549s000lbl.pdf. Accessed July 9, 2025.
10. Benzgalantamine (Zunveyl) for Alzheimer's disease. *Med Lett Drugs Ther*. 2025 Apr 14;67(1726):59-60.
11. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research. 218549Orig1s000. Summary review. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2025/218549Orig1s000SumR.pdf. Accessed July 8, 2025.
12. Food and Drug Administration. Guidance document. Determining whether to submit an ANDA or a 505(b)(2) application. May 2019. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/determining-whether-submit-anda-or-505b2-application>. Accessed July 8, 2025.
13. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research. 218549Orig1s000. Clinical review(s). https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2025/218549Orig1s000MedR.pdf. Accessed July 8, 2025.
14. *Ibid*.
15. *Ibid*.
16. Alpha Cognition announces positive topline results from bioequivalence study with ALPHA-1062 in development for Alzheimer's disease. August 22, 2022. <https://www.alphacognition.com/investors/news/alpha-cognition-announces-positive-topline-results-from-bioequivalence-study-with-alpha-1062-in-development-for-alzheimers-disease>. Accessed July 8, 2025.

17. *Ibid.*
18. Alpha Cognition. Label: ZUNVEYL (benzgalantamine). July 2024. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/218549s000lbl.pdf. Accessed July 9, 2025.
19. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research. 218549Orig1s000. Clinical review(s). https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2025/218549Orig1s000MedR.pdf. Accessed July 8, 2025.
20. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research. 218549Orig1s000. Summary review. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2025/218549Orig1s000SumR.pdf. Accessed July 8, 2025.
21. Alpha Cognition's oral therapy ZUNVEYL® receives FDA approval to treat Alzheimer's disease. July 29, 2024. <https://www.alphacognition.com/investors/news/alpha-cognitions-oral-therapy-zunveyl-receives-fda-approval-to-treat-alzheimers-disease->
22. Alpha Cognition. Label: ZUNVEYL (benzgalantamine). July 2024. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/218549s000lbl.pdf. July 9, 2025.
23. Canada issues warnings on Alzheimer's disease drugs. *Worst Pills, Best Pills News*. June 2015. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/970>. Accessed July 8, 2025.
24. Livingston G, Huntley J, Liu KY, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2024 report of the Lancet standing Commission. *Lancet*. 2024;404(10452):572-628.
25. Lancet Commission: Nearly half of dementia cases are preventable. *Worst Pills, Best Pills News*. January 2025. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/1637>. Accessed July 8, 2025.

Donanemab. Un nuevo análisis de donanemab (Kisunla) respalda la designación de "No Usar"
(*New Analysis of Donanemab [KISUNLA] Supports Do Not Use Designation*)

Worst Pills, Best Pills, agosto de 2025

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2025; 28 (4)*

Tags: *donanemab*, Kinsula, ARIA anomalías en las imágenes relacionadas con la presencia de amiloide, enfermedad de Alzheimer

En julio de 2024, la FDA aprobó el *donanemab* (Kisunla) para tratar la enfermedad de Alzheimer en pacientes con deterioro cognitivo leve, o que se encontraran en la fase de demencia leve de la enfermedad [1]. El fármaco, que se administra mediante una infusión intravenosa, durante aproximadamente 30 minutos cada cuatro semanas, es un anticuerpo monoclonal diseñado para reducir la acumulación de depósitos proteicos anormales, llamados placas beta amiloides, en el cerebro de los pacientes con enfermedad de Alzheimer [2].

La etiqueta de *donanemab* incluye una advertencia de caja negra (la advertencia más contundente que puede exigir la FDA) sobre anomalías en las imágenes relacionadas con la presencia de amiloide (ARIA o *amyloid beta- related imaging abnormalities*), que pueden ser precursoras de inflamación o hemorragia cerebral potencialmente mortal [3].

Dado que *donanemab* aporta un beneficio mínimo y conlleva riesgos significativos para la salud, el Grupo de Investigación en Salud de Public Citizen instó a la FDA a no aprobarlo [4]. Posteriormente, lo clasificamos como medicamento de "No Usar" [5].

Un análisis de datos nuevos, procedentes de tres ensayos clínicos publicados en la edición de mayo de 2025 de la revista médica *JAMA Neurology*, proporcionó más evidencia sobre el aumento del riesgo de ARIA (anomalías en las imágenes relacionadas con la presencia de amiloide), en pacientes en tratamiento con *donanemab*, lo que confirma nuestra designación de "No Usar".

La eficacia y seguridad del *donanemab*

Como se analiza con más detalle en la edición de noviembre de 2024 de *Worst Pills, Best Pills News*, el *donanemab* se aprobó en base a los resultados de un ensayo clínico que utilizó una medida denominada Escala Integrada de Calificación de la Enfermedad de Alzheimer (iADRS, con un rango de puntuación de 0 a 144, en la que las puntuaciones más bajas indican un mayor deterioro), para evaluar la progresión de la enfermedad de Alzheimer [7].

El estudio reveló que, tras 76 semanas, los pacientes que recibieron tratamiento con *donanemab* presentaron una progresión más lenta de la enfermedad (10,2 puntos, en la escala iADRS), que los que recibieron placebo (13,1 puntos). Sin embargo, la diferencia entre ambos grupos fue solo del 2% (2,9 puntos, en una escala de 144 puntos) y es poco probable que sea clínicamente significativa.

El ensayo también reveló que muchos más participantes que recibieron *donanemab* (36%) desarrollaron anomalías en las imágenes relacionadas con la presencia de amiloide (ARIA), en comparación con los que recibieron placebo (14%). Aunque las anomalías en las imágenes relacionadas con la presencia de amiloide no siempre se asocian con síntomas, este estudio reveló que algunos participantes con estas anomalías experimentaron dolores de cabeza, cambios en la visión, confusión, mareos, dificultades para caminar y náuseas.

Los síntomas de los pacientes con anomalías en las imágenes relacionadas con la presencia de amiloide también se pueden parecer a los de un accidente cerebrovascular [8]. Además, en este ensayo, el 1,6% de los pacientes que recibieron tratamiento con *donanemab* presentaron anomalías graves, lo que contribuyó a tres fallecimientos. En el grupo placebo, no se produjeron fallecimientos asociados a las anomalías en las imágenes relacionadas con la presencia de amiloide.

Se descubrió que el riesgo de hemorragia cerebral era mayor cuando los participantes tratados con *donanemab* utilizaban al mismo tiempo aspirina (Bayer y genéricos), anticoagulantes, como la *warfarina* (Jantoven y genéricos), o medicamentos que inhiben la agregación plaquetaria (como el *clopidogrel* [Plavix y genéricos]) [9].

Cabe destacar que, tal y como se indica en la información para la prescripción del *donanemab*, los pacientes con una mutación genética denominada ApoE4 (que se produce en aproximadamente el 15% de los pacientes con la enfermedad de Alzheimer) tienen un mayor riesgo de sufrir anomalías en las imágenes relacionadas con la presencia de amiloide al recibir tratamiento con *donanemab*, especialmente si tienen dos copias

de esta mutación [10].

El nuevo estudio

El nuevo estudio se basa en análisis exploratorios tanto preespecificados como *post hoc*; un análisis *post hoc* no se planifica antes de recopilar los datos y, por lo tanto, puede ser difícil de interpretar [11]. Los análisis agruparon datos de tres ensayos clínicos con pacientes diagnosticados con enfermedad de Alzheimer sintomática en fase inicial, y con niveles elevados de amiloide confirmados. Los análisis incluyeron el ensayo aleatorizado controlado con placebo que se utilizó para la aprobación del *donanemab* (1.736 participantes), la extensión independiente sin enmascaramiento (1.053 participantes) de ese ensayo y un ensayo aleatorizado de fase II controlado con placebo (257 participantes). De los 3.046 posibles participantes, se incluyeron 3.030 en el nuevo análisis.

Los investigadores descubrieron que, a lo largo de 76 semanas, el tratamiento con *donanemab* se asoció con una mayor frecuencia de desarrollo de anomalías en las imágenes relacionadas con la presencia de amiloide (entre el 32% y el 37% en los tres ensayos), en comparación con los que recibieron placebo (14,2%). Por ejemplo, se produjo inflamación cerebral (ARIA-E o anomalías en las imágenes relacionadas con la presencia de amiloide acompañadas de edema) en entre el 20% y el 24% de los que habían recibido *donanemab*, y solo en el 2% de los participantes que recibieron placebo. La hemorragia cerebral (ARIA-H o anomalías en las imágenes relacionadas con la presencia de amiloide con hemorragia) se produjo en el 27-31% de los participantes que recibieron tratamiento con *donanemab* y en el 13% de los participantes en el grupo placebo.

Aunque la mayoría de los casos de ARIA-E fueron leves o moderados, el 1,5% de los participantes en los ensayos controlados con placebo notificaron casos graves de ARIA-E y el 5,8% notificaron casos sintomáticos de ARIA-E. En todos los ensayos, los síntomas más frecuentes fueron el dolor de cabeza (10-14%) y el estado de confusión (4-5%).

En el 58% de los participantes tratados con *donanemab*, los episodios de ARIA-E se produjeron durante los tres primeros meses de tratamiento. Una vez que la inflamación cerebral remitió, el 71% de los que habían sufrido un episodio de ARIA-E recibieron al menos una dosis más de *donanemab*. De los participantes que continuaron tomando el fármaco, el 31% tuvo posteriormente un episodio de ARIA-E. El número máximo de episodios de ARIA-E registrados en un solo participante fue de cinco.

El análisis también reveló que los participantes con la mutación ApoE4 tenían un mayor riesgo de presentar anomalías en las imágenes relacionadas con la presencia de amiloide. En todos los ensayos, aquellos que tenían dos copias de la mutación ApoE4 corrían mayor riesgo de presentar anomalías graves y sintomáticas. Por ejemplo, al tener en cuenta todos los ensayos, las ARIA-E se produjeron en aproximadamente el 42% de los participantes con dos copias de ApoE4, en el 22-24 % de los participantes con una copia del gen, y en el 11-15% de los participantes sin la mutación. Los episodios de ARIA-H también ocurrieron con más frecuencia en aquellos con dos copias de la mutación (50-54%), que en aquellos con una copia (29-31%) o sin copias (18-19%).

La comercialización de *donanemab* también está autorizada en el Reino Unido. Dado que los riesgos asociados al

ApoE4 son mayores, los pacientes que tienen dos copias de la mutación no son elegibles para el tratamiento [12].

Además, basándose en los mínimos beneficios y los riesgos notables para la salud, en marzo de 2025, la Unión Europea decidió en contra de autorizar la comercialización de *donanemab*. En junio de 2025, la Unión Europea aún no había tomado una decisión definitiva al respecto; el fabricante del medicamento está solicitando una nueva evaluación [13].

¿Qué hacer?

Si usted o un ser querido ha sido diagnosticado con deterioro cognitivo leve, o Alzheimer en fase inicial, no utilice *donanemab* ni *lecanemab* (Leqembi) —otro fármaco aprobado para el tratamiento del Alzheimer que actúa sobre la beta amiloide—.

En el mejor de los casos, el *donanemab* y el *lecanemab* pueden ralentizar modestamente la progresión de la enfermedad de Alzheimer, pero no revierten el deterioro cognitivo, no recuperan los recuerdos perdidos ni curan la enfermedad de Alzheimer.

Para cualquier persona que corra el riesgo de padecer la enfermedad de Alzheimer, se recomienda llevar un estilo de vida saludable. Esto incluye realizar actividad física, seguir una dieta saludable, mantener un peso adecuado, evitar el consumo excesivo de alcohol y dejar de fumar. Además, es necesario tratar adecuadamente enfermedades como la hipertensión arterial, la diabetes, el colesterol alto y la pérdida significativa de la audición o la visión [14].

Referencias

- Food and Drug Administration. FDA approves treatment for adults with Alzheimer's disease. July 2, 2024. <https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/fda-approves-treatment-adults-alzheimers-disease>. Accessed June 9, 2025.
- Eli Lilly. Label: donanemab-azbt (KISUNLA). July 2024. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/761248s.000lbl.pdf. Accessed June 9, 2025.
- Ibid*.
- Public Citizen. Testimony before the FDA's Peripheral and Central Nervous System Drugs Advisory Committee regarding donanemab. June 10, 2024. <https://www.citizen.org/wp-content/uploads/2685.pdf>. Accessed June 9, 2025.
- Donanemab (KISUNLA): A bad choice for Alzheimer's disease. *Worst Pills, Best Pills News*. November 2024. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/1626>. Accessed June 9, 2025.
- Zimmer JA, Ardayfio P, Wang H, et al. Amyloid-related imaging abnormalities with donanemab in early symptomatic Alzheimer disease: Secondary analysis of the TRAILBLAZER-ALZ and ALZ 2 randomized Clinical Trials. *JAMA Neurol*. 2025;82(5):461-469.
- Donanemab (KISUNLA): A bad choice for Alzheimer's disease. *Worst Pills, Best Pills News*. November 2024. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/1626>. Accessed June 9, 2025.
- Lilly. News release. Lilly's statement about the CHMP opinion issued for donanemab. March 28, 2025. <https://investor.lilly.com/news-releases/news-release-details/lillys-statement-about-chmp-opinion-issued-donanemab>. Accessed June 9, 2025.
- Donanemab (KISUNLA): A bad choice for Alzheimer's disease. *Worst Pills, Best Pills News*. November 2024. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/1626>. Accessed June 9, 2025.

10. Eli Lilly. Label: donanemab-azbt (KISUNLA). July 2024. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/761248s000lbl.pdf. Accessed June 9, 2025.
11. Zimmer JA, Ardayfio P, Wang H, et al. Amyloid-related imaging abnormalities with donanemab in early symptomatic Alzheimer disease: Secondary analysis of the TRAILBLAZER-ALZ and ALZ 2 randomized clinical trials. *JAMA Neurol.* 2025;82(5):461-469.
12. Lilly. News release. Lilly's kisunla™ (donanemab-azbt) receives marketing authorization in Great Britain for the treatment of mild cognitive impairment and mild dementia due to Alzheimer's disease in adult patients who are apolipoprotein E E4 heterozygotes or non-carriers. October 23, 2024. <https://investor.lilly.com/news-releases/news-release-details/lillys-kisunlatm-donanemab-azbt-receives-marketing-authorization>. Accessed June 9, 2025.
13. Lilly. News release. Lilly's statement about the CHMP opinion issued for donanemab. March 28, 2025. <https://investor.lilly.com/news-releases/news-release-details/lillys-statement-about-chmp-opinion-issued-donanemab>. Accessed June 9, 2025.
14. Lancet Commission: Nearly half of dementia cases are preventable. *Worst Pills, Best Pills News.* January 2025. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/1637>. Accessed June 9, 2025.

Eculizumab (Soliris) para la miastenia grave a partir de los seis años (*Eculizumab [SOLIRIS] in myasthenia gravis from 6years of age*)

Prescrire International 2025; 34 (273): 182

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2025; 28 (4)

Tags: Eculizumab, Soliris, miastenia grave generalizada, anticuerpo inmunosupresor

No es aceptable

Los casos raros de miastenia grave generalizada en pediatría se tratan igual que en la población adulta. Cuando el inhibidor de la colinesterasa *piridostigmina* no es suficientemente eficaz, las opciones son un corticoesteroide o un inmunosupresor, como la *azatioprina* [1, 2].

En la Unión Europea, el *eculizumab* (Soliris - Alexion Pharma), un anticuerpo inmunosupresor que se dirige contra la proteína del complemento C5, está autorizado para tratar a adultos con miastenia grave generalizada "refractaria", a pesar de que no se ha determinado claramente su eficacia [3]. Ahora también está autorizado para tratar a niños que padezcan esta enfermedad, a partir de los seis años.

Este permiso se basa en la extrapolación de los datos obtenidos en adultos y en un ensayo clínico no comparativo en 11 adolescentes de 12 a 17 años [1,4]. A falta de un grupo control,

este ensayo clínico no permite determinar si el *eculizumab* representa un avance terapéutico, sobre todo porque la evolución clínica de la miastenia grave en niños es muy variable e incluye remisiones espontáneas frecuentes [1,4].

Los efectos adversos conocidos del *eculizumab* se relacionan principalmente con sus efectos inmunosupresores, que provocan infecciones que pueden ser mortales (incluyendo infecciones meningocócicas o neumocócicas) y cáncer [3]. A mediados de 2025, en vista de estos efectos adversos y de que no se ha demostrado su eficacia clínica, se debe evitar el *eculizumab* al tratar a niños con miastenia grave.

Revisión de la literatura hasta el 13 de febrero de 2025

1. HAS - Commission de la Transparence "Avis-Soliris" 24 April 2024: 24 pages.
2. Bird SJ et al. "Overview of the treatment of myasthenia gravis" UpToDate. www.uptodate.com accessed 20 January 2025.
3. "Eculizumab: utile dans certaines situations, avec un risque d'infections graves" *Rev Prescrire* 2024; 44 (484): 106.
4. EMA - CHMP "Public assessment report for Soliris. EMEA/H/C/000791/II/0126" 22 June 2023: 85 pages.

Testosterona. La FDA elimina precipitadamente la advertencia de caja negra relacionada con las enfermedades cardiovasculares de las etiquetas de los productos con testosterona

(FDA Recklessly Removes Boxed Warning for Risk of Cardiovascular Disease From Testosterone Labels)
Worst Pills, Best Pills. Agosto de 2025

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2025; 28 (4)

Tags: Uso limitado de fármacos con testosterona, cambios en el etiquetado/ficha técnica de productos con testosterona, Jatenzo, Kyzatrex, Testosterona Undecanoato, Tlando, Testopel, Metiltestosterona, Cypionate, Testosterone Enanthate, Veed, Azmiro, Depo-testosterona, Testosterona

En febrero de 2025, la FDA informó a los fabricantes de todos los productos de testosterona sobre los nuevos cambios en el etiquetado/ficha técnica [1]. Cabe destacar que la FDA recomendó eliminar el aumento del riesgo de sufrir efectos cardiovasculares adversos (incluyendo ataque cardíaco, accidente cerebrovascular o muerte) de la advertencia de caja negra (la advertencia más destacada que la agencia puede exigir) de estos productos. Además, la agencia solo exigirá una advertencia

general sobre el riesgo de aumento de la presión arterial (hipertensión), en todos los productos de testosterona.

La FDA tomó estas decisiones en base a los resultados de un único ensayo clínico post comercialización (llamado TRAVERSE), financiado por la industria [2], que presenta varias limitaciones que describimos a continuación. La agencia ignoró las evidencias previas que hace 10 años la llevaron a exigir la advertencia de caja negra sobre el riesgo cardiovascular de los productos con testosterona.

Acerca de los productos con testosterona

La testosterona es una hormona esencial para el crecimiento y el

desarrollo de los órganos sexuales masculinos, así como para el mantenimiento de las características secundarias masculinas. El nivel normal de testosterona en sangre en hombres adultos oscila entre 291 y 1.100 nanogramos por decilitro (ng/dl). Los niveles de testosterona disminuyen de forma natural con la edad.

La FDA ha aprobado varias formulaciones de testosterona sintética (consulte el Cuadro siguiente para ver la lista de estos medicamentos que se comercializan actualmente en EE UU).

La FDA aprobó los productos de testosterona como terapia de reemplazo solo para hombres que tienen niveles bajos de testosterona debido a ciertas condiciones médicas que afectan a los testículos, la glándula pituitaria o el hipotálamo, y que causan un trastorno llamado hipogonadismo [3]. Un ejemplo de estos trastornos es la incapacidad de los testículos para producir testosterona debido a problemas genéticos o daños causados por la quimioterapia o una infección.

Cuadro de productos con testosterona aprobados por la FDA

Formas	Nombres del medicamento
Metiltestosterona*	
Comprimidos o cápsulas orales	Solo genéricos*
Testosterona	
Chip o pellet implantable	Testopel*
Inyectable (intramuscular)	Veet,* Azmiro,* Depo-Testosterone,* Testosterone Cypionate,* Testosterone Enanthate* y genéricos
Inyectable (subcutáneo)	Xyosted (AUTOINJECTOR)**
Nasal	Natesto*
Comprimidos orales	Jatenzo,** Kyzatrex,** Testosterone Undecanoate,** Tlando**
Gel transdérmico	Androgel,* Testim,* Vogelxo y genéricos*
Solución transdérmica (bomba dosificadora/ dispensador)	Solo genéricos

*Designado como "Uso Limitado" por Worst Pills, Best Pills News

**Designado como "No Usar" por Worst Pills, Best Pills News

A pesar de su indicación aprobada limitada, los productos con testosterona se han utilizado ampliamente fuera de lo indicado, en hombres con niveles bajos de testosterona, que no se explican por ninguna razón aparente, salvo el envejecimiento. Los beneficios y la seguridad de dicho uso no aprobado no se han establecido, tal y como reconoce la FDA.

Advertencia inicial sobre seguridad cardiovascular

En febrero de 2014, el Grupo de Investigación en Salud de Public Citizen solicitó a la FDA que exigiera la inclusión de una advertencia de caja negra en las etiquetas de todos los productos de testosterona para alertar sobre el aumento del riesgo de ataques cardíacos y eventos cardiovasculares adversos [4]. Esta solicitud se basó en evidencias procedentes de ensayos clínicos aleatorizados y estudios observacionales en los que se demostraba que la terapia con testosterona aumenta el riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares.

En julio de 2014, la FDA rechazó nuestra petición. Sin embargo, dos meses después, la agencia convocó una reunión del comité asesor para analizar los mismos estudios mencionados en la petición, así como algunos otros. En marzo de 2015, la FDA reconoció el "posible" aumento del riesgo cardiovascular asociado al uso de testosterona y exigió que se hicieran los cambios correspondientes en el etiquetado/ficha técnica de los productos de testosterona. La agencia también exigió a los fabricantes de productos de testosterona que realizaran un ensayo clínico bien diseñado para analizar si los usuarios de productos con testosterona corrían un mayor

riesgo de sufrir un ataque cardíaco o un accidente cerebrovascular.

El ensayo TRAVERSE y sus limitaciones

El ensayo TRAVERSE fue financiado por AbbVie y otros fabricantes de productos de testosterona, para cumplir con los requisitos de post comercialización que la FDA estableció en 2015 [6]. Los investigadores del ensayo inscribieron a 5.246 hombres de entre 45 y 85 años, con una enfermedad cardiovascular existente (o un alto riesgo de padecerla), que informaron tener síntomas de hipogonadismo (como disminución de la libido, fatiga o disminución de la frecuencia de afeitado), y que tenían dos análisis de sangre en ayunas (por la mañana) que mostraban niveles bajos de testosterona (menos de 300 ng/dl).

Los participantes fueron asignados aleatoriamente para recibir diariamente gel transdérmico de testosterona al 1,62 % (dosis ajustada para mantener los niveles de testosterona entre 350 y 750 ng/dl), o gel placebo, durante una media de 22 meses, y se les realizó un seguimiento durante una media de 33 meses.

Se suspendió la administración de testosterona o placebo, en los participantes con niveles de testosterona en sangre superiores a 750 ng/dl, o con un nivel de hematocrito (el porcentaje de glóbulos rojos en la sangre de una persona) superior al 54%, así como en aquellos a los que se les diagnosticó cáncer de próstata durante el ensayo.

Durante el seguimiento, proporciones similares de participantes en ambos grupos (7%) desarrollaron un criterio de valoración

primario de seguridad cardiovascular: cualquier componente de estas patologías: infarto de miocardio o accidente cerebrovascular no mortal, o muerte por causas cardiovasculares.

Sin embargo, en algunos criterios de valoración secundarios de seguridad cardiovascular los usuarios de testosterona obtuvieron peores resultados que los usuarios de placebo. Concretamente, los usuarios de testosterona presentaron un pequeño aumento de la presión arterial. Se produjeron arritmias no mortales (latidos cardíacos irregulares) que requirieron intervención, en el 5% de los usuarios de testosterona, y en el 3% de los usuarios de placebo. La fibrilación auricular (un tipo de ritmo cardíaco irregular) se produjo en el 4% de los usuarios de testosterona y en el 2% de los usuarios de placebo. Además, el 1% de los usuarios de testosterona presentó un coágulo sanguíneo en el pulmón, en comparación con el 0,5% de los del grupo de placebo.

Es importante destacar que el ensayo TRAVERSE tiene importantes deficiencias que limitan su generalización. En general, los participantes no siguieron adecuadamente el tratamiento diario asignado: solo el 39% de los participantes de ambos grupos continuó utilizando el gel que se les había asignado.

Además, debido a los ajustes de la dosis, basados en un estrecho seguimiento de los niveles de testosterona en sangre, los usuarios de testosterona mantuvieron de forma constante niveles de testosterona en sangre cercanos al límite inferior (alrededor de 350 ng/dl) del rango normal, durante todo el ensayo. Estos niveles son inferiores a los niveles sanguíneos objetivo que suelen utilizar los médicos en la práctica clínica [7].

Por otra parte, en el ensayo solo se analizó el uso de gel de testosterona, excluyendo las formulaciones inyectables y orales. Las formulaciones inyectables y orales provocan un mayor aumento de los niveles de hematocrito [8], lo que podría dar lugar a un mayor riesgo cardiovascular entre los usuarios de testosterona, que el que se observó en el ensayo [9].

Consideraciones adicionales

Dada la relación establecida entre el aumento de la presión arterial y las enfermedades cardiovasculares, la FDA no debería haber exigido simultáneamente que se incluyera una advertencia sobre la hipertensión arterial y se eliminara la advertencia sobre las enfermedades cardiovasculares. Del mismo modo, los productos con testosterona aumentan el riesgo de coágulos sanguíneos [10], lo que también puede aumentar el riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares.

En 2017, un informe basado en los ensayos sobre la testosterona (conocidos como Ensayos T) reveló un aumento del volumen de placa no calcificada en las arterias coronarias de hombres mayores, que tenían niveles bajos de testosterona asociados a la edad, y que utilizaban gel de testosterona, en comparación con hombres similares que utilizaron un gel placebo durante un año [11].

Por lo tanto, habría sido más prudente que la FDA mantuviera la advertencia sobre el riesgo cardiovascular en las etiquetas de los productos de testosterona, hasta que hubiera ensayos clínicos mejor diseñados y más largos, con diversas formulaciones, que proporcionaran una mejor comprensión de la seguridad cardiovascular del tratamiento con testosterona en hombres con

hipogonadismo.

¿Qué hacer?

Considere la terapia con testosterona solo si es un hombre con un diagnóstico confirmado de hipogonadismo debido a una condición médica. En este caso, hable con su médico sobre si los posibles beneficios de la terapia de reemplazo de testosterona superan el riesgo de enfermedad cardiovascular y otros riesgos, como el abuso, la dependencia (necesidad de dosis más altas) y los síntomas de abstinencia (como depresión, fatiga, insomnio e irritabilidad).

De lo contrario, le recomendamos que nunca utilice productos de testosterona por motivos no aprobados, incluyendo el tratamiento de los síntomas del envejecimiento normal. Es más beneficioso adoptar estrategias más sencillas y seguras, como hacer ejercicio y mantener un peso saludable.

Si utiliza algún producto con testosterona, acuda inmediatamente al médico si experimenta algún síntoma de ataque cardíaco o accidente cerebrovascular, como dolor o presión en el pecho, dificultad para respirar, ritmo cardíaco rápido o irregular, dificultad para hablar o debilidad en un lado del cuerpo.

También controle de cerca su presión arterial y esté atento a los síntomas de coágulos sanguíneos en las piernas (dolor, edema, calor y enrojecimiento) o en los pulmones (dificultad respiratoria aguda).

Referencias

1. Food and Drug Administration. FDA drug safety communication: FDA cautions about using testosterone products for low testosterone due to aging; requires labeling change to inform of possible increased risk of heart attack and stroke with use. February 28, 2025. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-cautions-about-using-testosterone-products-low-testosterone-due>. Accessed June 9, 2025.
2. Lincoff AM, Bhasin S, Fleva P, et al. Cardiovascular safety of testosterone-replacement therapy. *N Engl J Med*. 2023;389(2):107-117.
3. Food and Drug Administration. FDA drug safety communication: FDA cautions about using testosterone products for low testosterone due to aging; requires labeling change to inform of possible increased risk of heart attack and stroke with use. March 3, 2015. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM436270.pdf>. Accessed June 9, 2025.
4. Public Citizen. Petition to the FDA for black box warnings on all testosterone products. February 25, 2014. <https://www.citizen.org/wp-content/uploads/2184.pdf>. Accessed June 9, 2025.
5. Public Citizen. Press release. FDA should require warnings on testosterone, Public Citizen tells advisory committee. September 17, 2014. <https://www.citizen.org/news/the-fda-should-require-warnings-on-testosterone-products-public-citizen-tells-fda-advisory-committee/>. Accessed June 9, 2025.
6. Lincoff AM, Bhasin S, Fleva P, et al. Cardiovascular safety of testosterone-replacement therapy. *N Engl J Med*. 2023;389(2):107-117.
7. Krishnan S, Aldana-Bitar J, Golub I, et al. Testosterone replacement therapy and cardiovascular risk: TRAVERSE with caution. *Prog Cardiovasc Dis*. 2024;86(September-October):73-74.
8. Nackeran S, Kohn T, Gonzalez D, et al. Association between testosterone therapy and change in hematocrit: A systematic review

- and network meta-analysis of randomized control trials. *Fertil Steril*. 2021;116(3):e358.
9. Gagnon DR, Zhang TJ, Brand FN, et al. Hematocrit and the risk of cardiovascular disease — the Framingham Study: A 34-year follow-up. *Am Heart J*. 1994;127(3):674-682.
10. Antares. Label: testosterone enanthate (XYOSTED). March 2025.

<https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=8a3d204c-be26-49e0-8599-0ac12a272e81&type=display>. Accessed June 9, 2025.

11. Budoff MJ, Ellenberg SS, Lewis CE, et al. Testosterone treatment and coronary artery plaque volume in older men with low testosterone. *JAMA*. 2017;317(7):708-716.

Innovación

Abaloparatida (Eladynos) para la osteoporosis posmenopáusica (*Abaloparatide (ELADYNOS®) in postmenopausal osteoporosis*) *Prescrire International* 2025; 34 (272): 178-179

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2025; 28 (4)

Tags: Abaloparatida, Eladynos, osteoporosis posmenopáusica, bisfosfonato, ácido alendróico, teriparatida

Nada nuevo

No se demostró que represente un avance terapéutico sobre un bisfosfonato o la *teriparatida*. En un ensayo clínico aleatorizado con casi 2.500 mujeres, el riesgo de hipotensión ortostática, taquicardia y abandono del tratamiento debido a un evento adverso pareció mayor con la *abaloparatida* que con la *teriparatida*.

ELADYNOS - *abaloparatida* solución para inyección subcutánea

• **3 mg** de *abaloparatida* en **1,5 ml** de solución por pluma precargada multidosis

Theramex

■ **Agonista de la hormona paratiroidea**

■ **Indicación:** “osteoporosis en mujeres posmenopáusicas con mayor riesgo de fractura”. [procedimiento centralizado UE]

■ **Dosis:** 80 microgramos una vez al día. La duración máxima del tratamiento es de 18 meses.

■ **Condiciones de conservación:** entre 2°C y 8°C. Tras el primer uso, hay que almacenar la pluma a menos de 25°C, y se debe usar en un máximo de 30 días.

Las estrategias principales para prevenir las fracturas ocasionadas por la fragilidad ósea en las mujeres posmenopáusicas consisten en prevenir las caídas y hacer ejercicio físico regular [1].

Cuando se elige la prevención farmacológica, en particular para prevenir futuras fracturas en mujeres que ya han padecido una fractura tras un traumatismo leve, la primera opción es un bisfosfonato, como el *ácido alendróico*, siempre que se acompañe de una ingesta adecuada de calcio y vitamina D. Esto previene aproximadamente tres fracturas vertebrales sintomáticas y una fractura de cadera por cada 100 pacientes tratadas durante tres años [2].

Los principales efectos adversos de los bisfosfonatos por vía oral son disfagia, acidez, dolor al tragar y esofagitis, así como hipocalcemia, dolor musculoesquelético y osteonecrosis de la mandíbula [3].

La *teriparatida* es un fragmento de la hormona paratiroidea que se administra mediante inyecciones subcutáneas. Estimula la formación ósea y es una alternativa a un bisfosfonato, a pesar de

que los ensayos clínicos del medicamento han aportado resultados contradictorios sobre la prevención de las fracturas no vertebrales [1, 3].

La *abaloparatida* es un péptido sintético que actúa como agonista de la hormona paratiroidea [4, 5]. Su mecanismo de acción es similar al de la *teriparatida*. Está autorizada en la Unión Europea para tratar a mujeres posmenopáusicas con osteoporosis y un “mayor” riesgo de fracturas [4, 5].

Un único ensayo clínico versus placebo y versus teriparatida, con resultados poco confiables.

Para este problema, no se ha comparado a la *abaloparatida* con un bisfosfonato en un ensayo clínico aleatorizado [5-8]. Su evaluación se basa principalmente en un ensayo clínico aleatorizado comparativo con 2.463 mujeres posmenopáusicas (mediana de edad de 68 años) con osteoporosis o una fractura por fragilidad previa. Se las aleatorizó para recibir *abaloparatida* o un placebo, con doble enmascaramiento, o *teriparatida* sin enmascaramiento [5-8].

En este ensayo clínico hubo diferentes problemas que desacreditan sus resultados, en particular: se excluyeron los datos de dos centros del estudio por dudas sobre su confiabilidad, lo que redujo el tamaño de la población incluida en el análisis de eficacia a 2.070 pacientes; se omitieron los datos sobre la incidencia de fracturas de aproximadamente un 14% de las pacientes incluidas en este análisis; y se hicieron modificaciones al protocolo en etapas avanzadas de la ejecución del ensayo clínico [5, 7, 8].

Durante los 18 meses de tratamiento, la proporción de pacientes con al menos una fractura nueva detectada radiológicamente (el criterio principal de valoración) fue del 0,51% en el grupo *abaloparatida*, versus el 0,67% en el grupo *teriparatida*, versus el 4,2% en el grupo placebo (diferencias estadísticamente significativas entre ambos medicamentos y el placebo; no hay un análisis estadístico de la *abaloparatida* versus la *teriparatida*) [5, 8]. La proporción de pacientes con al menos una fractura no vertebral (no se proveyeron más detalles) fue del 2,7% en el grupo tratado con *abaloparatida*, versus el 2% en el grupo tratado con *teriparatida*, versus el 3,6% en el grupo placebo (no hay diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos) [5, 8].

Perfil de efectos adversos similar al de la teriparatida. Los datos de este ensayo clínico y los que se obtuvieron desde su

entrada en el mercado, sobre todo en EE UU, muestran que la *abaloparatida* tiene un perfil de efectos adversos similar al de la *teriparatida*. Consiste principalmente en: trastornos gastrointestinales, incluyendo náuseas; mareos e hipotensión ortostática con síncope; hipercalcemia, hipercalcemia, hiperuricemia y cálculos renales; depresión; anafilaxia; y reacciones en el lugar de la inyección [5, 6, 9].

En el ensayo clínico descrito arriba, el 9,9% de las pacientes en el grupo *abaloparatida* abandonaron el tratamiento debido a un evento adverso, versus el 6,8% en el grupo *teriparatida*, principalmente debido a palpitaciones, taquicardia, mareos, hipotensión ortostática o náuseas.

En comparación con la *teriparatida*, la *abaloparatida* pareció aumentar la incidencia de los siguientes efectos adversos en particular: hipotensión ortostática (se reportó en el 16% de las pacientes, versus el 13% en el grupo *teriparatida*); mareos (11% versus 8,2%); náuseas (8,5% versus 5,4%) y aumento de la frecuencia cardíaca en al menos 20 latidos por minuto tras la inyección (20% versus 11%) [5, 6]. Se desconocen las consecuencias clínicas de este aumento de la frecuencia cardíaca, que en algunas pacientes persistió durante varias horas [5].

Casi la mitad de las pacientes presentaron anticuerpos anti-*abaloparatida*, pero no parecieron disminuir la eficacia del fármaco [5]. A menudo estos anticuerpos persistieron durante varios meses después de interrumpir el medicamento. Algunas pacientes también presentaron anticuerpos frente a la hormona paratiroidea. Se desconocen sus consecuencias clínicas a largo plazo [5].

Los casos de osteosarcoma observados en ratas tratadas con *abaloparatida* sugieren un riesgo de tumores óseos en humanos. Como resultado, la duración del tratamiento con *abaloparatida* se ha limitado a 18 meses [4, 9].

La *abaloparatida* se administra una vez por día mediante inyección subcutánea, usando una pluma multidosis precargada [4]. Esta pluma tiene un selector de dosis (mando) que permite seleccionar y administrar únicamente dosis de 80 microgramos.

En la práctica, a comienzos de 2025, cuando se considera un tratamiento farmacológico para prevenir las fracturas por fragilidad en una mujer posmenopáusica, además de las medidas para prevenir las caídas, el ejercicio físico regular y los suplementos de calcio y vitamina D (si son apropiados), el medicamento de referencia sigue siendo un bisfosfonato.

Revisión de la literatura hasta el 9 de enero de 2025

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

1. Prescrire Rédaction "Fractures liées à une fragilité osseuse: prévention" Premiers Choix Prescrire, updated October 2024.
2. Prescrire Editorial Staff "Romosozumab - Evenity[®]. Severe postmenopausal osteoporosis: possible increase in mortality and cardiovascular events, with an efficacy barely superior to alendronic acid" *Prescrire Int* 2021; **30** (224): 61-64.
3. Prescrire Editorial Staff "Raloxifene and teriparatide in the prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women" *Prescrire Int* 2024; **33** (265): 296.
4. European Commission "SmPC-Eladynos" 13 November 2024.
5. EMA - CHMP "Public assessment report for Eladynos. EMEA/H/C/005928/0000" 13 October 2022: 191 pages.
6. US FDA - CDER "Application number 208743Orig1s000. Medical review(s)" 8 June 2017: 190 pages.
7. HAS - Commission de la Transparence "Avis-Eladynos" 11 December 2024: 23 pages.
8. EMA - CHMP "Public assessment report for Eladynos. EMEA/H/C/004157/0000" 26 July 2018: 157 pages.
9. Prescrire Rédaction "Tériparatide et hormone parathyroïdienne recombinante" *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2025.

Alirocumab (Praluent) para la hipercolesterolemia familiar heterocigótica a partir de los 8 años

(*Alirocumab (PRALUENT[®]) in heterozygous familial hypercholesterolaemia from 8 years of age*)

Prescrire International 2025; **34** (272): 175

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2025; **28** (4)

Tags: alirocumab, Praluent, hipercolesterolemia familiar heterocigótica, Praluent a partir de los 8 años

Nada nuevo

En los niños con hipercolesterolemia familiar heterocigótica, al igual que en los adultos, la prevención de las complicaciones cardiovasculares de la enfermedad se basa principalmente en el tratamiento con estatinas y, en ocasiones, en la aféresis de LDL. No se ha demostrado que el hipolipemiente *evolocumab* (Repatha), un anticuerpo monoclonal que se dirige contra una enzima llamada PCSK9, represente un avance terapéutico para los niños de 10 años y mayores [1-3].

El *alirocumab* (Praluent-Sanofi), otro anticuerpo monoclonal anti-PCSK9, ya estaba autorizado en la Unión Europea para tratar a adultos, y ahora también está autorizado para niños a partir de los 8 años [3, 4].

Esta ampliación de la indicación se basa en un ensayo clínico aleatorizado, de doble ciego y controlado con placebo con 153 niños de 8 a 17 años. Sus niveles de colesterol LDL se consideraban demasiado altos, a pesar del tratamiento "optimizado" por vía oral, pero no se planificó el tratamiento con aféresis. Tras 24 semanas de tratamiento, la reducción de los niveles de colesterol LDL era mayor en el grupo *alirocumab* que en el placebo (diferencia estadísticamente significativa). Este ensayo clínico no se diseñó para evaluar la posible eficacia del *alirocumab* sobre las complicaciones cardiovasculares [2, 3].

Los efectos adversos del *alirocumab* incluyen reacciones en el lugar de la inyección, reacciones de hipersensibilidad, cefalea y mareos [5]. En el ensayo clínico, 11 niños en el grupo *alirocumab* tuvieron niveles bajos de colesterol LDL (<50 mg/dl), con consecuencias desconocidas, versus ninguno en el grupo placebo. En el grupo *alirocumab*, un niño padeció alteraciones de la atención y la memoria, por lo que se interrumpió el medicamento. Al no disponer de datos a más largo

plazo, se desconoce si el *alirocumab* conlleva un riesgo de trastornos del crecimiento o el desarrollo [3].

La farmacéutica no ha incluido una aguja apropiada para usar en niños en las plumas precargadas, sobre todo para los menores de 12 años. El prospecto recomienda formar un pliegue con la piel y sostenerlo durante la inyección [4].

Atezolizumab en inyección subcutánea (Tecentriq) (*Atezolizumab for subcutaneous injection (TECENTRIQ®)*)

Prescrire International 2025; 34 (273): 212-213

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2025; 28 (4)

Tags: *atezolizumab* subcutáneo, Tecentriq, inhibidor de puntos de control inmunitario PD-L1

Puede ser de ayuda

La decisión de usar inyecciones subcutáneas (s. c.) lentas, administradas durante aproximadamente 7 minutos cada tres semanas, o infusiones intravenosas (i. v.), administradas durante 30 a 60 minutos cada dos a cuatro semanas, se debería basar en la preferencia del paciente. Para prevenir confusiones entre la solución s. c. y el concentrado i. v., lo prudente es controlar que la dosis y la vía de administración coincidan con lo que dice la prescripción.

TECENTRIQ - *atezolizumab* solución para inyección subcutánea

• **1.875 mg** de *atezolizumab* en **15 ml** de solución por vial (125 mg/ml)

Roche

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

■ **Indicaciones:** las mismas de la vía intravenosa. [procedimiento centralizado UE]

■ **Dosis:** 1.875 mg en inyección s. c. lenta (durante aproximadamente 7 minutos) cada tres semanas.

■ **Condiciones de conservación:** “de 2°C a 8°C”.

En la Unión Europea, el *atezolizumab* (un anticuerpo inmunostimulante que se dirige contra PD-L1) está autorizado para tratar diferentes cánceres. Su beneficio es variable, dependiendo del problema, y es mayor para los pacientes con carcinoma hepatocelular inoperable [1].

En Francia, el *atezolizumab* se ha estado comercializando desde 2017 como concentrado para solución para infusión intravenosa (i. v.). A finales de 2024, se empezó a comercializar una solución para inyección subcutánea (s. c.) con las mismas indicaciones que el concentrado i. v. Al igual que otros anticuerpos monoclonales para uso s. c., la solución contiene hialuronidasa, una enzima que se utiliza para aumentar la difusión s. c. del *atezolizumab* y su absorción en el torrente sanguíneo. La concentración de la solución s. c. es aproximadamente el doble de la del concentrado i. v.: 125 mg/ml versus 60 mg/ml [2, 3].

En un ensayo clínico, la biodisponibilidad de 1.875 mg s. c. cada tres semanas fue equivalente a los 1.200 mg i. v. cada

Revisión de la literatura hasta el 9 de enero de 2025

1. “Evolocumab (Repatha®) in familial hypercholesterolaemia from 10 years of age” *Prescrire Int* 2023; 32 (251): 208.
2. HAS - Commission de la Transparence “Avis-Praluent” 29 May 2024: 25 pages.
3. EMA - CHMP “CHMP extension of indication variation assessment report for Praluent. EMEA/H/C/003882/II/0078” 12 October 2023: 124 pages.
4. EMA “SmPC-Praluent” 9 December 2024.
5. “Anti PCSK9: evolocumab et alirocumab” *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2025.

tres semanas. El permiso de comercialización de los 1.875 mg de *atezolizumab* por vía s. c. se basa en un ensayo clínico aleatorizado sin enmascaramiento versus 1.200 mg de *atezolizumab* por vía i. v. administrados cada tres semanas. El ensayo incluyó a 371 pacientes con cáncer pulmonar no microcítico avanzado o metastásico. La biodisponibilidad (el criterio principal de valoración) fue similar en los dos grupos. No se observó una diferencia en la supervivencia entre los grupos [2, 4, 5].

Aumento del riesgo de reacciones en el lugar de la inyección.

En este ensayo clínico, no se detectaron efectos adversos del *atezolizumab* que hubieran sido desconocidos. Los eventos adversos graves parecieron ocurrir con un poco menos de frecuencia en el grupo s. c. que en el grupo i. v. (19% versus 27%), y hubo menos interrupciones del tratamiento a causa de un evento adverso (3,6% versus 7,3%). Se notificaron eventos adversos mortales en el 6,5% de los pacientes inscritos en el ensayo clínico: los investigadores consideraron que dos muertes se relacionaron con el *atezolizumab* s. c. (un caso de neumonía por aspiración y un caso de necrólisis epidérmica tóxica), versus ninguno con la vía i. v. [2].

Se notificaron reacciones en el lugar de la inyección solo en el grupo s. c. (en el 4,5% de los pacientes) y reacciones relacionadas con la infusión solo en el grupo i. v. (3,2%) [2].

Aproximadamente un 5% de los pacientes en el grupo s. c. desarrollaron anticuerpos antihialuronidasa. En 2025, se desconocen las consecuencias clínicas de estos anticuerpos [2].

Basándose en los datos obtenidos desde que se empezó a comercializar, se ha añadido la parálisis facial (parálisis parcial o leve, que se presenta como pérdida de la fuerza de los músculos faciales) a la lista de efectos adversos que figura en el resumen europeo de las características del producto (RCP) del *atezolizumab* [4, 6].

Un ensayo clínico cruzado sin enmascaramiento sugiere que los pacientes prefieren las inyecciones s. c. El *atezolizumab* por vía s. c. se inyecta durante aproximadamente 7 minutos cada tres semanas, mientras que el *atezolizumab* por vía i. v. se administra durante 30 a 60 minutos cada dos a cuatro semanas, dependiendo del problema clínico [2,6]. Las inyecciones s. c. y las infusiones i. v. deben ser administradas por un profesional de la salud en un entorno hospitalario.

Se ejecutó un ensayo clínico “cruzado”, aleatorizado y sin enmascaramiento en 126 pacientes con cáncer pulmonar no microcítico. Recibieron o bien tres ciclos de *atezolizumab* s. c. seguidos de tres ciclos de *atezolizumab* i. v., o los mismos tratamientos en el orden inverso, y expresaron sus preferencias mediante un cuestionario. El 69% de los pacientes prefirió la inyección s. c., principalmente porque la administración era más corta. El 21% de los pacientes prefirió la infusión i. v. porque sentían que la administración era más cómoda. Diez pacientes (8%) no expresaron ninguna preferencia, y tres (2%) no completaron el cuestionario. El 79% de los 107 pacientes que siguieron recibiendo el tratamiento hasta 16 ciclos eligieron la vía s. c. [7].

Para prevenir la confusión entre el concentrado i. v. y la solución s. c., es prudente verificar las etiquetas del vial en cada etapa del uso para asegurarse de que la fórmula corresponda con la vía de administración elegida y que la dosis sea la correcta. Las imágenes de las diferentes presentaciones son idénticas: solo una franja de color es diferente. Dado que el volumen que se debe inyectar por vía s. c. es de 15 ml, la solución se debe inyectar únicamente en el muslo, alternando entre el derecho y el izquierdo [6].

Dupilumab (Dupixent) para algunas formas de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (*Dupilumab (DUPIXENT®) in certain forms of chronic obstructive pulmonary disease (COPD)*)

Prescrire International 2025; 34 (273): 211-212

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2025; 28 (4)

Tags: *dupilumab*, Dupixent, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), eficacia de *dupilumab*, anticuerpo monoclonal

Nada nuevo

No se ha demostrado que represente un avance terapéutico real, debido su modesta eficacia y a los efectos adversos de este inmunosupresor, que en ocasiones son graves.

DUPIXENT - *dupilumab* solución para inyección subcutánea
• **300 mg** de *dupilumab* por pluma o jeringa precargada
Sanofi Winthrop

■ **Inmunosupresor; anticuerpo monoclonal que se dirige contra los receptores de las interleucinas 4 y 13**

■ **Nueva indicación:** “para adultos, como tratamiento de mantenimiento adicional para la enfermedad pulmonar obstructiva crónica no controlada (EPOC) caracterizada por niveles altos de eosinófilos en sangre, en combinación con un corticoesteroide inhalado (CEI), un agonista beta-2 de acción prolongada (LABA) y un antagonista antimuscarínico de acción prolongada (LAMA), o con una combinación de un LABA y un LAMA si el CEI no es adecuado”. [procedimiento centralizado UE]

■ **Dosis:** 300 mg cada dos semanas.

Para los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y síntomas problemáticos persistentes (disnea, tos, expectoración), las primeras medidas son dejar de fumar (o evitar cualquier otro agente causal) y hacer ejercicio. Los agonistas beta-2 de acción prolongada inhalados, como el *formoterol* o el

En la práctica, para los pacientes que reciben *atezolizumab*, se debe elegir la vía de administración con el paciente, basándose en su preferencia.

Revisión de la literatura hasta el 11 de febrero de 2025

En respuesta a nuestra solicitud de información, Roche nos proveyó documentos publicados, vínculos para acceder a documentos administrativos en línea y elementos relacionados con el empaquetado.

1. Prescrire Editorial Staff “Atezolizumab (Tecentriq®) + bevacizumab in certain hepatocellular carcinomas” *Prescrire Int* 2022; **31** (234): 35-36.
2. EMA - CHMP “Public assessment report for Tecentriq. EMEA/H/C/004143/X/0076” 09 November 2023: 114 pages.
3. Prescrire Rédaction “Rituximab (Mabthera®) en injections sous-cutanées dans certains lymphomes” *Rev Prescrire* 2017; **37** (402): 255.
4. HAS - Commission de la Transparence “Avis-Tecentriq 1 875 mg” 10 April 2024: 12 pages.
5. Burotto M et al. “Brief report: Updated data from IMscin001 part 2, a randomized phase III study of subcutaneous versus intravenous atezolizumab in patients with locally advanced or metastatic NSCLC” *J Thoracic Oncol* 2024; **19** (10): 1460-1466.
6. EMA “SmPC + PIL-Tecentriq” 12 December 2024.
7. US FDA “Full prescribing information-Tecentriq Hybreza” September 2024.

salmeterol, mejoran la calidad de vida y reducen la incidencia de las exacerbaciones. Cuando parece que los broncodilatadores de esta clase no tienen suficiente eficacia, añadir *tiotropio*, un broncodilatador inhalado de acción prolongada de la clase de los antagonistas muscarínicos, mejora algunos resultados en un 7% a un 10% de los pacientes. Cuando las exacerbaciones problemáticas persisten a pesar del tratamiento con esta combinación de broncodilatadores, añadir un corticoesteroide inhalado mejora la calidad de vida y reduce la incidencia de las exacerbaciones y la mortalidad a corto plazo, a costa de un aumento de la incidencia de neumonía [1,2].

El *dupilumab* es un anticuerpo monoclonal que se dirige contra los receptores de las interleucinas 4 y 13, que se comercializa como una solución inyectable. Este inmunosupresor ya estaba autorizado en la UE para tratar diferentes enfermedades inflamatorias, y ahora también se ha autorizado como complemento de la triterapia inhalada para adultos con EPOC con exacerbaciones problemáticas persistentes que también tengan un recuento alto de eosinófilos. Sin embargo, este biomarcador inflamatorio tiene un valor marginal al elegir el tratamiento para la EPOC: los criterios principales son los signos clínicos, como el número de exacerbaciones, la dificultad para respirar, los antecedentes de neumonía y la presencia de comorbilidades [3-5].

En dos ensayos clínicos controlados con placebo, eficacia modesta como complemento de la triterapia. Los datos de las evaluaciones clínicas del *dupilumab* en pacientes con EPOC y exacerbaciones persistentes a pesar de la triterapia inhalada

proviene de dos ensayos clínicos aleatorizados, de doble ciego y controlados con placebo, de 52 semanas ("Boreas" y "Notus") que utilizaron protocolos similares, e inscribieron a un total de 1.874 pacientes. Las exacerbaciones se consideraron moderadas si se trataban con un corticoesteroide sistémico y un antibiótico, y graves si provocaban la hospitalización o la muerte. En el año previo a su inclusión en los ensayos, los pacientes padecieron un promedio de 2,2 exacerbaciones de moderadas a graves, y aproximadamente un cuarto de los pacientes padecieron al menos una exacerbación grave. Todos los pacientes habían sido fumadores, y el 30% aún lo era. La mayoría de los pacientes habían estado usando la triterapia durante al menos tres meses antes de la inclusión, y la continuaron durante el ensayo clínico. Estos pacientes tenían un recuento de eosinófilos igual o superior a 300 por microlitro de sangre [3,4].

La media del número de exacerbaciones de moderadas a graves por año tras las 52 semanas de tratamiento (el criterio principal de valoración) fue de 0,79 en el grupo *dupilumab*, versus 1,16 en el grupo placebo (diferencia estadísticamente significativa). La diferencia se debió principalmente a la reducción de las exacerbaciones moderadas: las exacerbaciones graves ocurrieron con una frecuencia similar en los dos grupos [3,4].

Los pacientes puntuaron su calidad de vida usando un cuestionario habitual para las enfermedades respiratorias. La media de la mejora en la calidad de vida fue mayor en el grupo *dupilumab*, con una mejora considerada clínicamente significativa en el 51% de los pacientes, versus el 45% en el grupo placebo ($p=0,009$) [3].

Trastornos oculares, reacciones de hipersensibilidad, efectos inmunosupresores. El perfil de efectos adversos del *dupilumab* consiste principalmente en: trastornos oculares, incluyendo

conjuntivitis y queratitis; efectos inmunosupresores, que provocan en particular infecciones y posiblemente cáncer; reacciones de hipersensibilidad; hipereosinofilia, en ocasiones sintomática, con trastornos respiratorios (neumonía eosinofílica), trastornos cardíacos o neuropatía; reacciones en el lugar de la inyección; cefalea; y artralgia [6].

En los ensayos clínicos Boreas y Notus no se detectaron efectos adversos del *dupilumab* que hubieran sido desconocidos [3].

En la práctica, para los pacientes con EPOC que padecen exacerbaciones problemáticas moderadas a pesar de recibir la triterapia inhalada, el beneficio de añadir *dupilumab* si el recuento de eosinófilos es alto es incierto. Tiene una eficacia modesta para este problema, pero sus efectos adversos incluyen infecciones, trastornos oculares y posiblemente cáncer.

Revisión de la literatura hasta el 10 de febrero de 2025

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

1. Prescrire Rédaction "Bronchopneumopathie chronique obstructive" Premiers Choix Prescrire, updated December 2024: 9 pages.
2. Prescrire Rédaction "Bronchopneumopathie chronique obstructive. Ajout d'un corticoïde inhalé à deux bronchodilatateurs: des résultats d'essais pour décider" *Rev Prescrire* 2024; **44** (492): 773-774.
3. EMA - CHMP "Public assessment report for Dupixent. EMEA/H/C/004390/ II/0079" 30 May 2024: 170 pages.
4. HAS - Commission de la Transparence "Avis-Dupixent" 25 September 2024: 33 pages.
5. Han MK et al. "Stable COPD: Follow-up pharmacologic management" UpToDate. www.uptodate.com accessed 4 February 2025: 25 pages.
6. Prescrire Rédaction "Dupilumab et tralokinumab" Interactions Médicamenteuses Prescrire 2025.

Epitomee. Las cápsulas sin medicamentos para perder peso tienen efectos adversos y ofrecen beneficios limitados

(News Brief: Drug-Free Capsules for Weight Loss Have Adverse Effects, Offer Limited Benefit)
Worst Pills, Best Pills. Septiembre de 2025.

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2025; 28 (4)*

Tags: cápsulas sin medicamento para perder peso, efectos adversos de dispositivos para pérdida de peso, dispositivos para la obesidad, dispositivos para sobrepeso, Epitomee, Plenity

En septiembre de 2024, la FDA autorizó una cápsula sin medicamentos para la pérdida de peso [1]. La cápsula, que se comercializa con el nombre de Epitomee y está clasificada como dispositivo médico, contiene un polvo. Cuando la cápsula se disuelve después de ser ingerida, el polvo absorbe agua y se expande para formar una matriz tridimensional biodegradable, diseñada para que la persona que la ingiere se sienta llena y coma menos. La cápsula está clasificada como dispositivo médico, no como medicamento, porque su mecanismo de acción es físico, no un efecto farmacológico.

La autorización de Epitomee se otorgó por su "equivalencia sustancial" con un dispositivo anterior, que también es un hidrogel absorbente oral (Plenity). La primera autorización de comercialización de Plenity data de 2019 y requería receta médica; su precio era de aproximadamente US\$100 por un suministro de cuatro semanas, y en 2024 pasó a estar disponible

en venta libre [2-4]. La FDA, al permitir la comercialización de dispositivos, utiliza un estándar menos estricto que el que se suele aplicar para aprobar dispositivos de mayor riesgo, como marcapasos cardíacos y nuevos medicamentos.

Los resultados de las comparaciones directas indican que Plenity y Epitomee son casi idénticos. No obstante, el fabricante de Epitomee sostiene que su dispositivo es innovador, porque la matriz que llena el estómago tiene un volumen menor que la de Plenity, con "compartimentos triangulares ... diseñados para alcanzar dimensiones relativamente grandes" [5].

Ambas cápsulas orales están indicadas para el control del peso a corto plazo (seis meses), en adultos con sobrepeso y obesidad (índice de masa corporal [IMC] de 25-40 kilogramos/metro²), y contienen partículas de hidrogel fisiológicamente inertes (compuestas principalmente por celulosa), que se expanden cuando se liberan en el estómago y que posteriormente pasan por el intestino sin ser absorbidas ni metabolizadas [6]. Ambas cápsulas se toman dos veces al día, justo antes de las comidas.

Cada dispositivo se evaluó, por separado, en un ensayo clínico aleatorizado. Además del uso del dispositivo o un placebo, ambos ensayos incluyeron el control del peso mediante dieta y ejercicio.

En el ensayo Plenity participaron 436 sujetos que recibieron dosis diarias del producto o una cápsula simulada llena de azúcar. La edad media de los participantes era de 48 años, y el 54% de la muestra se clasificó como obesa (IMC de al menos 30). Los resultados finales de eficacia tras 24 semanas de uso diario fueron: el grupo que tomó Plenity perdió una media del 6,4% de su peso corporal, mientras que el grupo que tomó placebo perdió un 4,4%, una diferencia significativa, pero modesta.

Los datos de seguridad revelaron tasas generales similares de eventos adversos, pero hubo una proporción notablemente mayor de síntomas gastrointestinales (dolor abdominal, diarrea o estreñimiento y flatulencia) en el grupo que tomó Plenity, y más infecciones de las vías respiratorias superiores, artralgia (dolor en las articulaciones), y dolores de cabeza, en el grupo que tomó placebo.

El dispositivo Epitee se evaluó en un ensayo clínico aleatorizado similar con 279 sujetos. La pérdida de peso media en cada grupo fue casi idéntica a la de Plenity: 6,6% en el grupo de Epitee, y 4,6% en el grupo placebo [7]. El perfil de seguridad de Epitee fue similar al de Plenity.

Las cápsulas sin medicamento para la pérdida de peso ofrecen beneficios limitados, y muchas de las personas que las utilizan presentan síntomas gastrointestinales notables. Si está considerando utilizar un dispositivo de este tipo, consúltelo primero con su médico.

Referencias

1. Food and Drug Administration. Clearance documents for: Ingested, transient, space occupying device for weight management and/or weight loss (Epitee). September 13, 2024. https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf24/K240544.pdf. Accessed November 25, 2024.
2. *Ibid.*
3. Food and Drug Administration. Clearance document for: Ingested, transient, space occupying device for weight management and/or weight loss (Plenity OTC). January 19, 2024. https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf23/K230133.pdf. Accessed November 20, 2024.
4. Food and Drug Administration. De novo classification request for Plenity. November 15, 2018. https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/reviews/DEN180060.pdf. Accessed November 25, 2024.
5. Food and Drug Administration. Clearance documents for: Ingested, transient, space occupying device for weight management and/or weight loss (Epitee). September 13, 2024. https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf24/K240544.pdf. Accessed November 25, 2024.
6. *Ibid.*
7. *Ibid.*

Epoetina beta pegilada (Mircera) para la anemia asociada a la enfermedad renal crónica a partir de los tres meses de edad (Pegylated epoetin beta (MIRCERA®) in anaemia associated with chronic kidney disease from 3 months of age)

Prescrire International 2025; 34 (272): 182

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2025; 28 (4)

Tags: Epoetina beta pegilada, Mircera, anemia asociada a enfermedad renal crónica, darbepoetina alfa Aranesp, NeoRecormon

Nada nuevo

Para los casos raros de niños con enfermedad renal crónica, el tratamiento de referencia para corregir la anemia es una epoetina, al igual que en adultos. En la Unión Europea, la darbepoetina alfa (Aranesp) y la epoetina beta (NeoRecormon) están autorizadas para su uso en pacientes de cualquier edad y tienen un balance riesgo-beneficio similar. La frecuencia de dosis varía desde varias veces por semana hasta una vez cada dos semanas, y se debe adaptar a los síntomas de la anemia [1-4].

La epoetina beta pegilada (Mircera - Roche) se autorizó inicialmente en la Unión Europea para tratar a adultos. No se ha demostrado que represente un avance clínico tangible, pero es posible que conlleve un mayor riesgo de trastornos cardiovasculares, debido a que los niveles de hemoglobina suelen ser más altos con esta epoetina que con otras.

La pegilación permite reducir la frecuencia de las inyecciones a tan solo una al mes. Sin embargo, su prolongada semivida de eliminación dificulta la corrección de los niveles excesivos de hemoglobina. Ahora, la epoetina

beta pegilada también está autorizada para el uso en niños a partir de los tres meses de edad, tras estabilizar su nivel de hemoglobina con otra epoetina [2, 4, 5].

Esta autorización se basa en la extrapolación de datos obtenidos en adultos y en los resultados de dos ensayos clínicos no comparativos con un total de 104 niños, 12 de los cuales eran menores de cinco años [2]. Estos ensayos no pueden demostrar si la epoetina beta pegilada representa un avance terapéutico para estos niños con respecto a otras epoetinas.

Los efectos adversos en estos ensayos clínicos fueron los que ya eran conocidos con las epoetinas, en particular hipertensión y trombosis [2, 3].

Revisión de la literatura hasta el 10 de enero de 2025

1. "Roxadustat (Evrenzo®) in anaemia associated with chronic kidney disease. More dangerous than an injectable epoetin, with no greater efficacy" *Prescrire Int* 2023; 32 (245): 39.
2. EMA - CHMP "Public assessment report for Mircera. EMEA/H/C/000739/II/0092" 22 June 2023: 132 pages.
3. HAS - Commission de la Transparence "Avis-Mircera" 31 January 2024: 20 pages.
4. "Methoxy polyethylene glycol-epoetin beta. Pegylated epoetin beta: risk of cardiovascular disorders" *Prescrire Int* 2008; 17 (97): 191.
5. Berns JS et al. "Treatment of anemia in patients on dialysis" UpToDate. www.uptodate.com accessed 7 January 2025: 15 pages.

Inclisirán (Leqvio) para algunos tipos de hipercolesterolemia
(Inclisiran (LEQVIO®) in certain types of hypercholesterolaemia)

Prescrire International 2025; 34 (272): 173-175

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2025; 28 (4)

Tags: Inclisirán, Leqvio, hipercolesterolemia primaria, *alirocumab* y *evolocumab*, inhibición de la enzima PCSK9, *ezetimiba*

Nada nuevo

No ha demostrado ser eficaz para las complicaciones cardiovasculares

Para los pacientes con hipercolesterolemia en quienes se considera que las estatinas no son suficientemente eficaces, añadir *inclisirán* (un fármaco que inhibe la síntesis de la enzima PCSK9) reduce la concentración de colesterol LDL en sangre, pero no ha demostrado ser eficaz para prevenir las complicaciones cardiovasculares de la hipercolesterolemia. Todavía se desconoce si su efecto hipolipemiente es superior al de los anticuerpos anti-PCSK9 *alirocumab* y *evolocumab*, ya que no se han ejecutado ensayos clínicos comparativos.

Los efectos adversos conocidos de los medicamentos que se dirigen contra PCSK9 incluyen reacciones en el lugar de la inyección, reacciones alérgicas y trastornos musculares. El *inclisirán* también puede elevar las transaminasas hepáticas.

La frecuencia con la que se aplican las inyecciones de *inclisirán* es más baja que la de los demás inhibidores de PCSK9, pero esta ventaja no parece ser suficiente para justificar que se exponga a los pacientes a las incertidumbres existentes por la falta de datos a largo plazo.

LEQVIO - *inclisirán* solución para inyección subcutánea
 • 284 mg de *inclisirán* en 1,5 ml de solución por jeringa precargada
 Novartis

■ **Hipolipemiente; ARN de interferencia pequeño que inhibe la síntesis de PCSK9**

■ **Indicación:** “adultos con hipercolesterolemia primaria (heterocigótica familiar y no familiar) o dislipidemia mixta, como complemento de la dieta:

– en combinación con una estatina o con una estatina más otros tratamientos hipolipemientes para pacientes que no logran alcanzar los objetivos de C-LDL con la dosis máxima tolerada de una estatina o;

– solo o en combinación con otros tratamientos hipolipemientes para pacientes que no toleran las estatinas o para quienes están contraindicadas”. [procedimiento centralizado UE]

■ **Dosis:** 284 mg en inyección subcutánea; la segunda dosis se administra tres meses después de la primera, y las posteriores cada seis meses.

Comparar antes de decidir

Cuando usar un hipolipemiente para prevenir los eventos cardiovasculares en adultos con hipercolesterolemia se considera beneficioso, el medicamento de elección es una estatina, como la *pravastatina* o la *simvastatina* [1, 2].

El *alirocumab* y el *evolocumab* son anticuerpos monoclonales que se dirigen contra una enzima que se llama PCSK9, que

degrada los receptores hepáticos de LDL [1,2]. Estos anticuerpos hacen que el número de estos receptores aumente y, por tanto, aumentan la captación hepática del colesterol LDL y reducen el nivel de colesterol LDL en sangre. En la Unión Europea, están autorizados para tratar ciertos tipos de hipercolesterolemia, cuando se considera que las estatinas y la *ezetimiba* (un inhibidor de la absorción intestinal del colesterol) no son suficientemente eficaces o cuando no se pueden usar estatinas, por ejemplo, debido a sus efectos adversos [1, 2].

No se ha demostrado que el *alirocumab* y el *evolocumab* prevengan los eventos cardiovasculares en los pacientes que nunca los han padecido (es decir, para la prevención cardiovascular “primaria”), y su eficacia preventiva para los pacientes que ya han padecido tales eventos (es decir, para la prevención cardiovascular “secundaria”) parece ser débil. No se ha demostrado que alarguen la supervivencia ni que reduzcan la mortalidad cardiovascular [3, 4].

¿Qué hay de nuevo?

El *inclisirán* es un ARN “de interferencia pequeño”, diseñado para unirse a las moléculas de ARN que codifican a PCSK9, para inhibir la síntesis de esta enzima [5-7]. Al igual que los anticuerpos anti-PCSK9, se afirma que el *inclisirán* reduce los niveles de colesterol LDL en sangre aumentando el número de receptores hepáticos de LDL [5-7].

En la Unión Europea, se ha autorizado al *inclisirán* para la prevención cardiovascular primaria o secundaria, para pacientes con hipercolesterolemia en quienes se considera que las estatinas no son suficientemente eficaces o no se pueden usar. En estos casos, ¿reduce el *inclisirán* la incidencia o la gravedad de las complicaciones cardiovasculares graves de la hipercolesterolemia? ¿Representa un avance terapéutico respecto al *alirocumab* o el *evolocumab*? ¿Y cuáles son sus efectos adversos?

Reduce los niveles de colesterol LDL en sangre, pero no ha demostrado tener un efecto en las complicaciones cardiovasculares.

El *inclisirán* no se ha evaluado en ensayos clínicos comparativos versus un anticuerpo anti-PCSK9, ni en ensayos clínicos diseñados para evaluar su efecto sobre las complicaciones cardiovasculares o la supervivencia [6].

Dos ensayos clínicos aleatorizados, de doble ciego y controlados con placebo del *inclisirán* añadido al tratamiento hipolipemiente previo de los pacientes (que en más del 90% de los casos incluía una estatina) incluyeron a 1.561 y 1.617 adultos, respectivamente, con enfermedades cardiovasculares confirmadas o con un riesgo mayor de padecer eventos cardiovasculares (por ejemplo, por la diabetes) [5, 6]. Se consideró que sus niveles de colesterol LDL en sangre eran demasiado altos. Ya estaban recibiendo una estatina en la dosis máxima tolerada o habían padecido efectos adversos inaceptables con las estatinas.

Los resultados de estos dos ensayos clínicos fueron similares: tras 18 meses de tratamiento, la reducción media de la concentración de colesterol LDL en sangre (criterio principal de valoración) fue de aproximadamente un 50% en los grupos *inclisiran*, mientras que la concentración permaneció estable en los grupos placebo [5,6].

En un ensayo clínico, la mortalidad cardiovascular, que se reportó como un evento adverso, fue del 1% en el grupo *inclisiran*, versus el 0,6% en el grupo placebo. En el otro ensayo clínico, fue de aproximadamente un 1% en ambos grupos [6].

Otro ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo del *inclisiran* añadido al tratamiento hipolipemiente previo de los pacientes (que en el 90% de los casos incluía una estatina) incluyó a 482 pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica, cuyos niveles de colesterol LDL en sangre se consideraron demasiado altos a pesar de recibir tratamiento con un hipolipemiente en la dosis máxima tolerada [6]. El 27% de los pacientes ya habían padecido un evento cardiovascular. Tras 18 meses de tratamiento, los niveles de colesterol LDL en sangre se habían reducido en un 41% en el grupo *inclisiran*, pero habían aumentado un 8% en el grupo placebo (diferencia estadísticamente significativa) [6].

Reacciones en el lugar de la inyección, trastornos hepáticos, trastornos musculares y reacciones alérgicas. Se puede esperar que el perfil de efectos adversos del *inclisiran* se traslape con el de los anticuerpos monoclonales anti-PCSK9, que incluye en particular el dolor musculoesquelético [7]. Los efectos adversos que comparten todos los ARN de interferencia pequeños son reacciones en el lugar de la inyección, reacciones de hipersensibilidad y trastornos hepáticos [8].

Durante los ensayos clínicos comparativos descritos arriba, se reportaron reacciones en el lugar de la inyección (dolor y eritema) en el 8% de los pacientes en los grupos *inclisiran* (con una duración media de seis días) versus el 2% en los grupos placebo [5,9]. Algunas de estas reacciones provocaron que se interrumpiera el tratamiento. Se reportó un aumento de la transaminasa hepática en aproximadamente un 18% de los pacientes en los grupos *inclisiran*, versus aproximadamente un 12% en los grupos placebo [5].

Los datos obtenidos desde que el *inclisiran* se empezó a comercializar en América del Norte han revelado casos de mialgia, artralgia y dolor en las extremidades, y reacciones alérgicas que incluyeron angioedema [6,9,10].

Riesgo bajo de interacciones farmacocinéticas. El *inclisiran* es metabolizado principalmente por las nucleasas que lo transforman en nucleótidos inactivos [9]. No induce ni inhibe a las enzimas o a los transportadores que suelen participar en el metabolismo o la eliminación de fármacos [5,9]. El riesgo de interacciones farmacocinéticas parece bajo.

Como precaución, es mejor evitarlo durante el embarazo. No se detectó toxicidad embriofetal en los estudios del *inclisiran* en ratas y conejos hembras [5,9]. En los ensayos clínicos, tres mujeres quedaron embarazadas mientras recibían *inclisiran*: el número es demasiado bajo para evaluar los posibles riesgos de este medicamento durante el embarazo [9]. Por lo tanto, parece

prudente evitar el *inclisiran* durante el embarazo y en mujeres que pudieran quedar embarazadas.

Inyecciones menos frecuentes que con los anticuerpos monoclonales. Tras las primeras dos inyecciones subcutáneas, administradas con tres meses de diferencia, el *inclisiran* se inyecta cada seis meses. Los anticuerpos monoclonales anti-PCSK9 se administran mediante inyecciones subcutáneas cada dos a cuatro semanas [1,2,11].

En la práctica

A mediados de 2025, cuando se decide usar un inhibidor de PCSK9 para prevenir los eventos cardiovasculares, a pesar de su eficacia incierta, no existen razones para elegir al *inclisiran* sobre el *alirocumab* o el *evolcumab*, que se han usado durante más tiempo.

Revisión de la literatura hasta el 3 de enero de 2025

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

1. Prescrire Editorial Staff “Alirocumab. Another cholesterol-lowering “mab” with no evidence of efficacy” *Prescrire Int* 2016; **25** (174): 206.
2. Prescrire Editorial Staff “Evolocumab. A “mab” for hypercholesterolaemia: no evidence of benefits” *Prescrire Int* 2016; **25** (174): 201-205.
3. Prescrire Editorial Staff “Evolocumab - Repatha°. In secondary prevention of cardiovascular disease: no reduction in either all-cause or cardiovascular mortality” *Prescrire Int* 2019; **28** (208): 234-237.
4. Prescrire Editorial Staff “Alirocumab in secondary prevention of cardiovascular disease: conflicting mortality data” *Prescrire Int* 2019; **28** (208): 235.
5. EMA - CHMP “Public assessment report for Leqvio. EMEA/H/C/00533/0000” 15 October 2020: 143 pages.
6. HAS - Commission de la Transparence “Avis-Leqvio” 28 August 2024: 39 pages.
7. Prescrire Rédaction “Anti-PCSK9: evolocumab et alirocumab” *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2025.
8. Prescrire Editorial Staff “Lumasiran (Oxlumo°) in primary hyperoxaluria type 1. As of 2021, still too little evaluation of its effect on clinical symptoms” *Prescrire Int* 2022; **31** (234): 36-37.
9. US FDA - CDER “Application number: 214012Orig1s000. Clinical review(s)” 20 January 2022: 342 pages.
10. US FDA “Full prescribing information-Leqvio” June 2024.
11. EMA “SmPC-Leqvio” 25 November 2024.

Opinión de los editores de Prescrire

Visión estrecha

Cuando un paciente empieza un tratamiento hipolipemiente, por lo general se espera que dure años: el objetivo es reducir el riesgo de muerte prematura y de eventos cardiovasculares a largo plazo. Por lo tanto, un ensayo clínico ejecutado durante un período muy corto no puede evaluar el efecto de un hipolipemiente en los resultados clínicos relevantes, a menos que los pacientes incluidos tengan un riesgo particularmente alto de padecer eventos cardiovasculares.

Los ensayos clínicos que evaluaron al *inclisiran* (Leqvio) dieron seguimiento a los pacientes con hipercolesterolemia durante 18 meses. Un período de seguimiento de 18 meses es ciertamente suficiente para analizar los efectos de este nuevo medicamento sobre los niveles de colesterol LDL en sangre y para detectar

algunos efectos adversos. Sin embargo, es demasiado corto para determinar la posible eficacia del *inlisiran* para alargar la supervivencia o prevenir los eventos cardiovasculares, o para detectar los efectos adversos que pueden aparecer tras años de exposición. Los principales ensayos clínicos que mostraron una reducción de la mortalidad con la *simvastatina* o la *pravastatina*, los hipolipemiantes de referencia, tuvieron una duración de al menos cinco años.

La duración de un ensayo clínico es uno de los parámetros importantes que se deben tomar en cuenta al analizar sus resultados. Se debe adecuar a la evolución natural del trastorno que el medicamento debe tratar, o al tiempo de aparición del trastorno que debe prevenir, y también a la duración previsible del tratamiento farmacológico. Los ensayos clínicos que no cumplen estos requisitos dejan a los profesionales de la salud sin la información necesaria para elegir los mejores tratamientos que puedan beneficiar a los pacientes.

Ipilimumab + nivolumab como tratamiento de primera línea para el melanoma inoperable o metastásico: no se demostró que alargue la supervivencia

(*Ipilimumab + nivolumab as first-line therapy for inoperable or metastatic melanoma: not shown to extend survival*)
Prescrire International 2025; 34 (273): 184

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2025; 28 (4)

Tags: ipilimumab + nivolumab, tratamiento de primera línea para melanoma inoperable o metastásico

- En un ensayo clínico con 945 pacientes, tras un seguimiento de al menos 10 años, no se demostró que la combinación de *ipilimumab* + *nivolumab* alargara la supervivencia más que el *nivolumab* solo, pero sí duplicó la incidencia de efectos adversos graves.

En los pacientes con melanoma inoperable o metastásico, el tratamiento con *nivolumab*, un anticuerpo inmunoestimulante que inhibe al punto de control inmunitario PD-1, es la primera opción. El *ipilimumab*, un anticuerpo inmunoestimulante que inhibe al punto de control inmunitario CTLA-4 aporta un beneficio incierto para este problema clínico [1].

La Unión Europea aprobó la combinación de *nivolumab* + *ipilimumab* como tratamiento de primera línea para los pacientes con melanoma inoperable o metastásico en 2016 [2].

Este permiso se basó principalmente en los resultados de un ensayo clínico aleatorizado de doble ciego (llamado “Checkmate 067”) con 945 pacientes que se dividieron en tres grupos: *ipilimumab* + *nivolumab*, *nivolumab* solo e *ipilimumab* solo [2]. Este ensayo clínico se diseñó para comparar cada uno de los grupos *nivolumab* con el grupo *ipilimumab*. Por lo tanto, no se diseñó para mostrar si la combinación de *ipilimumab* + *nivolumab* representa un avance terapéutico sobre el *nivolumab* solo. En 2022 se publicaron los resultados obtenidos tras un seguimiento de al menos 6,5 años. El 50% de los pacientes en el grupo *ipilimumab* + *nivolumab* seguían con vida a los 6 años, versus el 43% en el grupo *nivolumab* (diferencia estadísticamente insignificante) [2].

Tras dar seguimiento a todos los pacientes por al menos 10 años: no se demostró que el ipilimumab alargue la supervivencia. En 2024 se publicó un análisis del ensayo clínico CheckMate 067, tras un seguimiento de al menos 10 años (a) [3]. En este análisis, la proporción de pacientes con vida a los 3,5 años y a los 10 años fue similar en los grupos de *nivolumab* + *ipilimumab* y de *nivolumab* solo, y más alta que en el grupo de *ipilimumab* solo. Por ejemplo, el 43% de los pacientes en el grupo de la combinación de *nivolumab* + *ipilimumab* seguían con vida a los 10 años, versus el 37% en el grupo de *nivolumab* solo, versus el 19% en el grupo de

ipilimumab solo. Las diferencias entre el grupo de *ipilimumab* + *nivolumab* y el de *nivolumab* solo no son estadísticamente significativas [3].

Más efectos adversos. Los inmunoestimulantes de la clase de los inhibidores de los puntos de control inmunitario tienen muchos efectos adversos, en ocasiones graves, sobre todo trastornos autoinmunes que afectan muchos órganos.

En el ensayo clínico CheckMate 067, el 63% de los pacientes en el grupo *ipilimumab* + *nivolumab* padeció al menos un evento adverso que se consideró grave y se atribuyó al tratamiento, versus el 25% en el grupo de *nivolumab* solo y el 30% en el grupo de *ipilimumab* solo [3].

En la práctica, a mediados de 2025, en pacientes con melanoma inoperable o metastásico, aún no se había demostrado que el tratamiento de primera línea con la combinación de *ipilimumab* + *nivolumab* alargara la supervivencia más que el *nivolumab* solo, pero sí aumenta notablemente la incidencia de efectos adversos graves. Para este problema, el *nivolumab* solo parece ser una mejor opción.

Notas

a- Se ejecutó un análisis combinado de los resultados de varios ensayos clínicos, incluyendo a CheckMate 067, para evaluar la eficacia de la combinación de *nivolumab* + *ipilimumab* versus *nivolumab* solo en pacientes con melanoma inoperable o metastásico. Esta revisión no se basó en una búsqueda bibliográfica sistemática, y algunos de los ensayos clínicos incluidos no habían hecho una comparación directa de los dos tratamientos. Por tal motivo, no hemos tomado en cuenta sus resultados (ref. 4).

Referencias

1. Prescrire Editorial Staff “Nivolumab +relatlimab (Opdualag®) as first-line therapy for inoperable or metastatic melanoma” *Prescrire Int* 2024; 33 (264): 266.
2. Prescrire Rédaction “Ipilimumab + nivolumab et mélanome avancé en traitement de 1re ligne: mi-2024, un intérêt toujours incertain” *Rev Prescrire* 2024; 44 (488): 416.
3. Wolchok JD et al. “Final, 10-year outcomes with nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma” *N Engl J Med* 2025; 392 (1): 11-22 + supplementary appendix: 45 pages.
4. Long GV et al. “Pooled long-term outcomes with nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone in patients with advanced melanoma”

Mavacamten. Nuevo horizonte en el manejo de la miocardiopatía hipertrófica obstructiva

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2025; 28 (4)

Tags: Miocardiopatía Hipertrófica (MCH), MCH obstructiva, *mavacamten*, *Camzyos*, efectos adversos de *mavacamten*

La miocardiopatía se define como una alteración estructural y funcional del músculo cardíaco que no puede atribuirse a enfermedad coronaria, hipertensión, patología valvular o cardiopatías congénitas.

La miocardiopatía hipertrófica (MCH) se caracteriza por un engrosamiento del ventrículo izquierdo, con frecuencia del tabique interventricular, que no se explica por sobrecarga hemodinámica. Esta condición puede ocasionar que la válvula mitral sea disfuncional, lo que acompañado de hipertrofia septal puede obstruir el tracto de salida del ventrículo izquierdo, lo que genera un gradiente de presión entre el ventrículo y la aorta. Esto sucede en cerca de dos tercios de los pacientes con MCH y se conoce como MCH obstructiva (MHO).

En la mayoría de los casos, la MCH obedece a mutaciones genéticas que afectan el sarcómero cardíaco. Muchos pacientes son asintomáticos o presentan síntomas leves, pero en algunos casos se acompaña de síntomas como la disnea, el dolor torácico, disminución de la capacidad para realizar ejercicio físico y mayor riesgo de arritmias cardíacas, síncope, y síntomas de insuficiencia cardíaca. Los pacientes con MHO experimentan un deterioro progresivo de su función cardíaca y tienen mayor riesgo de desarrollar arritmias y de morir (por ejemplo, por accidente cerebrovascular o muerte súbita cardíaca). La causa de muerte por MHO depende de la edad, siendo la muerte súbita más frecuente en la población joven, la insuficiencia cardíaca en la mediana edad y el accidente cerebrovascular en las personas mayores.

El objetivo del tratamiento habitual consiste principalmente en aliviar los síntomas utilizando betabloqueadores, antagonistas del calcio no dihidropiridínicos o disopiramida, y en casos más graves, procedimientos invasivos. Los casos asintomáticos no requieren tratamiento.

Es importante revisar si el paciente está tomando algún medicamento que puede empeorar la obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo (p. ej., bloqueadores de los canales de calcio dihidropiridínicos como nifedipino y amlodipino, inhibidores de la ECA y antagonistas de los receptores de la angiotensina II).⁴

El tratamiento de primera línea generalmente incluye betabloqueadores no vasodilatadores (p. ej., atenolol, bisoprolol, sotalol). Los bloqueadores de los canales de calcio no dihidropiridínicos (p. ej., verapamilo o diltiazem) se utilizan en pacientes con fracción de eyección del ventrículo izquierdo $\geq 40\%$ que no responden o no toleran los betabloqueadores.

El tratamiento de segunda línea consiste en añadir disopiramida (un inotrópico negativo antiarrítmico) para las personas que no responden al tratamiento farmacológico inicial. Se recomienda monitorear el intervalo QTc, y los pacientes pueden experimentar efectos anticolinérgicos.

Para mejorar la disnea asociada a la obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo se pueden utilizar diuréticos de asa o tiazídicos a dosis bajas con precaución, es importante evitar la hipovolemia.

Mavacamten es un inhibidor selectivo y reversible de la miosina cardíaca y ofrece una nueva alternativa para el manejo de la MCH obstructiva porque actúa directamente sobre la fisiopatología de la enfermedad, reduciendo la contractilidad excesiva y mejorando la relajación del ventrículo. *Mavacamten* se metaboliza principalmente por las enzimas CYP2C19 y CYP3A4.7

Los ensayos clínicos de fase III (EXPLORER-HCM y VALOR-HCM), demostraron que este fármaco mejora la capacidad funcional y la calidad de vida, y disminuye la necesidad de cirugía en pacientes con síntomas de moderados a severos, siempre que se mantenga una fracción de eyección adecuada.

Su uso, sin embargo, requiere una vigilancia estrecha. El fármaco puede inducir disfunción sistólica y desencadenar insuficiencia cardíaca, lo que obliga a hacer un control periódico con ecocardiogramas, y a ajustar la dosis según los niveles de función ventricular y el genotipo del paciente para el citocromo CYP2C19.

Entre los efectos adversos más reportados se encuentran mareo, disnea, síncope y deterioro de la función ventricular. Tanto la FDA como la EMA y otras agencias han autorizado su comercialización bajo protocolos estrictos de monitorización. Las guías europeas lo consideran una opción de segunda línea, cuando la terapia convencional no resulta suficiente o no se tolera.

Cabe destacar que algunas de las limitaciones de los ensayos incluyen: su duración relativamente corta (30 y 16 semanas), una baja representación de pacientes jóvenes y no blancos, la incertidumbre sobre la relevancia clínica de algunos de los resultados y la dificultad para interpretar el criterio de valoración principal compuesto en EXPLORER-HCM. Además, no hay datos sobre el beneficio en la supervivencia, ya que los ensayos no fueron diseñados para demostrarlo.

Contraindicaciones: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo $< 55\%$; embarazo; tratamiento concomitante con la combinación de

un inhibidor potente de CYP2C19 y un inhibidor potente de CYP3A4; tratamiento concomitante con inhibidores potentes de CYP3A4 en pacientes con metabolismo lento de CYP2C19 o fenotipo de CYP2C19 indeterminado.

El costo de Camzyos es elevado y su incorporación a los sistemas de salud ha generado debates sobre su costo-efectividad y la capacidad de los servicios de cardiología para realizar el seguimiento intensivo que exige.

En conclusión, *mavacamten* ofrece una alternativa de segunda línea en el tratamiento farmacológico de la MHO dado que puede retrasar o evitar intervenciones invasivas. No obstante, su seguridad a largo plazo y su verdadero impacto sobre la mortalidad aún están por esclarecerse, lo que obliga a un uso cauteloso y supervisado por especialistas.

Fuente original:

1. Drug and Therapeutics Bulletin (DTB). Mavacamten (Camzyos) for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. DTB Drug Review. Sep 2025. DOI: 10.1136/dtb.2025.000009

Omalizumab (Xolair) en dosis de 300 mg y en plumas precargadas

(*Omalizumab (XOLAIR®) 300-mg dose strength and pre-filled pens*)

Prescrire International 2025; 34 (273): 183

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2025; 28 (4)

Tags: *omalizumab*, Xolair, anticuerpo monoclonal anti-IgE, tratamiento del asma alérgica grave, tratamiento de asma no controlada, efectos adversos graves del *omalizumab*

Puede ser de ayuda

El *omalizumab* (Xolair - Novartis Pharma) es un anticuerpo monoclonal anti-IgE autorizado en la Unión Europea para tratar el asma alérgico grave, la urticaria espontánea crónica y la poliposis nasal grave. Su balance riesgo-beneficio solo es favorable para el asma no controlada a pesar de recibir dosis altas de corticosteroides, o cuando los efectos adversos del tratamiento con corticosteroides son demasiado problemáticos. Para las demás indicaciones es desfavorable. En ocasiones, el *omalizumab* tiene efectos adversos graves, en particular: reacciones anafilácticas, infecciones, eventos tromboembólicos y trombocitopenia [1-4].

El *omalizumab* ya estaba disponible en forma de soluciones para inyección subcutánea en jeringas precargadas con una aguja calibre 26 unida ("fijada"), que contiene 75 mg o 150 mg del medicamento. Ahora también se comercializan jeringas y plumas precargadas que contienen 75 mg, 150 mg y 300 mg. También se han equipado todas las jeringas y plumas con una aguja un poco más delgada (calibre 27) y un nuevo sistema para cubrirla al terminar la inyección. La dosis de 300 mg de *omalizumab* y las

plumas precargadas solo se deben usar en adultos y en niños a partir de los 12 años [1, 5].

En un estudio sin enmascaramiento en 193 adultos sanos, una dosis de 300 mg de *omalizumab* (inyectada con una jeringa o pluma precargada) aplicada en un único lugar provocó eventos adversos locales con más frecuencia que dos dosis de 150 mg (inyectadas con jeringas precargadas) en lugares diferentes [5].

La dosis de 300 mg permite reducir la cantidad de inyecciones para los pacientes tratados con 300 mg a 600 mg de *omalizumab*. El formato en pluma puede ser un avance para los pacientes que se inyectan solos [1].

Con tantas presentaciones en el mercado, se debe ejercer más precaución para prevenir errores de dispensación, sobre todo para no confundir los envases de las plumas y las jeringas, que son muy similares.

Revisión de la literatura hasta el 3 de febrero de 2025

1. EMA "SmPC+PIL-Xolair" 2 December 2024.
2. "Main changes in the 2019 update" *Prescrire Int* 2019; 28 (203): 109.
3. "Omalizumab and chronic spontaneous urticaria. Too many adverse effects and uncertainties" *Prescrire Int* 2015; 24 (161): 152.
4. "Omalizumab (Xolair®) in nasal polyposis" *Prescrire Int* 2021; 30 (232): 291-292.
5. EMA - CHMP "Public assessment report for Xolair. EMEA/H/C/000606/X/0115/G" 14 September 2023: 45 pages.

Pembrolizumab (Keytruda) antes y después de la cirugía para algunos cánceres de mama triple negativos

(*Pembrolizumab (KEYTRUDA®) before and after surgery in certain triple-negative breast cancers*)

Prescrire International 2025; 34 (273): 208-209

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2025; 28 (4)

Tags: inhibidor de los puntos de control inmunitario PD-1, *pembrolizumab*, *olaparib*, *capecitabina*, Keytruda, cáncer de mama triple negativo

En 2023: Nada nuevo

En 2025: Ofrece una ventaja

En un único ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, con 1.174 pacientes, a la mitad de los cuales se dio seguimiento durante al menos seis años, la

combinación de *pembrolizumab* + quimioterapia citotóxica antes de la cirugía (tratamiento neoadyuvante) seguida de *pembrolizumab* solo tras la cirugía (tratamiento adyuvante) aumentó la supervivencia en comparación con la quimioterapia neoadyuvante sola, con el 87% versus el 82% de los pacientes vivos a los cinco años. No es posible diferenciar el efecto del *pembrolizumab* como tratamiento neoadyuvante y como tratamiento adyuvante. Sus efectos adversos son graves, y es posible que aumente la mortalidad durante los primeros meses del tratamiento.

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

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

■ **Indicación:** “*en combinación con quimioterapia como tratamiento neoadyuvante; se continúa en monoterapia como tratamiento adyuvante tras la cirugía, (...) para (...) adultos con cáncer de mama triple negativo localmente avanzado o en etapa inicial con un riesgo alto de recurrencia*”. [procedimiento centralizado UE]

El cáncer de mama se denomina “triple negativo” cuando las células tumorales no expresan receptores de estrógeno o de progesterona, y no sobreexpresan a HER2 [1,2]. Este tipo de cáncer representa aproximadamente un 15% de los cánceres de mama que se diagnostican por primera vez. Afecta principalmente a mujeres jóvenes. Por lo general, el pronóstico de estos cánceres es malo, sobre todo si el tumor es grande o si hay afectación de los ganglios linfáticos [1, 2]

Cuando el cáncer de mama no ha metastatizado, el tratamiento de referencia es la extirpación quirúrgica, en general combinada con la radioterapia [1, 2]. En ocasiones, se ofrece quimioterapia con una combinación de varios citotóxicos antes de la cirugía (tratamiento neoadyuvante) para encoger el tumor y facilitar la cirugía, y para reducir el riesgo de recurrencia [1, 2].

Se debería proponer la quimioterapia adicional después de la cirugía (tratamiento adyuvante), sobre todo con *capecitabina* (fuera de indicación) si los exámenes histopatológicos del tejido extirpado muestran células cancerígenas persistentes (enfermedad “residual”), o con *olaparib* para los pacientes con una mutación *BRCA* (20% de los casos). En los ensayos clínicos, estas dos opciones aumentaron levemente la supervivencia, a costa de efectos adversos frecuentes [2, 3].

En la Unión Europea, el *pembrolizumab* ha estado autorizado desde 2022 para tratar el cáncer de mama triple negativo, como tratamiento neoadyuvante (en combinación con la quimioterapia) y después como tratamiento adyuvante [1].

Un único ensayo clínico comparativo con 1.174 pacientes.

Para este problema, se evaluó al *pembrolizumab* en un único ensayo clínico aleatorizado de doble ciego que inscribió a 1.173 mujeres y 1 hombre (mediana de edad de 49 años) con un buen estado físico [1,4]. De estos, 784 pacientes recibieron la combinación de *pembrolizumab* (200 mg cada tres semanas) + quimioterapia citotóxica (ocho ciclos) como tratamiento neoadyuvante, y tras la cirugía siguieron recibiendo *pembrolizumab* en monoterapia (hasta nueve ciclos). Los demás pacientes recibieron un placebo + quimioterapia como tratamiento neoadyuvante, y siguieron recibiendo un placebo tras la cirugía [1,5].

Los resultados disponibles cuando hicimos nuestro análisis en 2023, cuando se había dado seguimiento a la mitad de los pacientes durante al menos 39 meses, mostraron un riesgo más bajo de recurrencia en el grupo *pembrolizumab*. No hubo una diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia entre los grupos, con una tasa estimada de la supervivencia a los tres

años de 89,7% en el grupo *pembrolizumab* versus el 86,9% en el grupo placebo [1,4].

Tras una mediana de seguimiento de aproximadamente seis años, aumentó la supervivencia, pero es posible que aumente la mortalidad al comienzo del tratamiento, y hay interrogantes sin resolver.

Se realizó un nuevo análisis de este ensayo clínico —planeado en el protocolo— cuando se había dado seguimiento a la mitad de los pacientes durante al menos 75 meses [5].

En este análisis, hubo un aumento estadísticamente significativo de la supervivencia en el grupo *pembrolizumab*, con una tasa estimada de supervivencia a los cinco años del 86,6% versus el 81,7% en el grupo placebo (una diferencia de 4,9 puntos porcentuales). Sin embargo, las curvas de supervivencia muestran que es posible que la mortalidad fuera más alta en el grupo *pembrolizumab* durante los primeros 15 meses del tratamiento [5].

A falta de una comparación aleatorizada del tratamiento neoadyuvante versus el tratamiento neoadyuvante + el adyuvante versus un control, este ensayo clínico no puede diferenciar el efecto del *pembrolizumab* como tratamiento neoadyuvante y como tratamiento adyuvante [5].

Tampoco evaluó al *pembrolizumab* como tratamiento adyuvante en pacientes con enfermedad residual detectada con exámenes histopatológicos. No se comparó al *pembrolizumab* con la *capecitabina* o el *olaparib* como tratamiento adyuvante [5].

Principalmente efectos adversos autoinmunes, algunos de los cuales fueron mortales. Durante la continuación de este ensayo clínico, no se descubrieron efectos adversos del *pembrolizumab* que no fueran conocidos. Sus efectos adversos más frecuentes son trastornos autoinmunes que afectan a varios órganos, incluyendo endocrinopatías irreversibles [5]. Cuatro pacientes (0,5%) en el grupo *pembrolizumab* murieron por las consecuencias de un efecto adverso, versus uno (0,3%) en el grupo placebo, incluyendo dos muertes versus ninguna debido a trastornos autoinmunes [5].

Entre octubre de 2022 y septiembre de 2023, se notificaron 1.301 efectos adversos del *pembrolizumab* a una base de datos de farmacovigilancia francesa, de los cuales 829 fueron graves y 38 fueron mortales. Las posibles señales de seguridad nuevas que revelaron estos datos incluyen trastornos inmunomediados congénitos (hipotiroidismo, colitis) en recién nacidos expuestos al *pembrolizumab* en el útero [6].

En la práctica, la combinación de *pembrolizumab* + quimioterapia citotóxica antes de la extirpación quirúrgica, seguida de *pembrolizumab* en monoterapia tras la cirugía, es una opción que se debe considerar para algunos pacientes con cáncer de mama triple negativo, y se les debe explicar particularmente la incertidumbre que surge por las deficiencias en su evaluación para este problema.

Revisión de la literatura hasta el 11 de febrero de 2025

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

1. Prescrire Editorial Staff “Pembrolizumab (Keytruda®) in non-metastatic triple negative breast cancer before and after surgery” *Prescrire Int* 2023; **32** (253): 265.
2. Anders CK et al. “ER/PR-negative, HER2-negative (triple-negative) breast cancer”, “Selection and administration of adjuvant chemotherapy for HER2-negative breast cancer” UpToDate. www.uptodate.com accessed 30 December 2024.
3. Prescrire Editorial Staff “Olaparib (Lynparza®) as adjuvant treatment for certain breast cancers with a BRCA mutation” *Prescrire Int* 2024; **33** (256): 35-36.
4. Schmid P et al. “Event-free survival with pembrolizumab in early triple-negative breast cancer” *N Engl J Med* 2022; **386** (6): 556-567.
5. Schmid P et al. “Overall survival with pembrolizumab in early-stage triple-negative breast cancer” *N Engl J Med* 2024; **391** (21): 1981-1991 + supplementary appendix: 21 pages.
6. ANSM “Comité scientifique permanent de surveillance et pharmacovigilance – Formation restreinte expertise. Séance du 30 avril 2024”: 9 pages.

Pembrolizumab (Keytruda) para el tratamiento de primera línea de algunos cánceres de las vías biliares
(*Pembrolizumab (KEYTRUDA®) in the first-line treatment of certain biliary tract cancers*)

Prescrire International 2025; 34 (273): 183

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2025; 28 (4)

Tags: *pembrolizumab*, Keytruda, colangiocarcinoma, carcinoma de vesícula biliar, inhibidor de punto de control inmunitario, anticuerpo monoclonal anti-PD-1, *durvalumab*

Nada nuevo

Los cánceres de las vías biliares (colangiocarcinoma y carcinoma de vesícula biliar) son cánceres poco frecuentes que a menudo se detectan en una etapa avanzada, es decir, cuando son inoperables o metastásicos [1]. El tratamiento habitual de primera línea para estos casos es la quimioterapia citotóxica con la combinación de *gemcitabina* + *cisplatino*. La mediana de la supervivencia con este tratamiento es de aproximadamente un año [1]. En un ensayo clínico, añadir el anticuerpo inmunoestimulante anti-PD-L1 *durvalumab* (Imfinzi) a esta combinación alargó la mediana de la supervivencia en aproximadamente cinco semanas, a costa de efectos adversos a veces graves [1].

Ahora, el anticuerpo inmunoestimulante anti-PD-1 *pembrolizumab* (Keytruda - MSD) también está autorizado en la Unión Europea para tratar este problema, en combinación con quimioterapia con *gemcitabina* + *cisplatino*. Esta autorización se basa en un ensayo clínico aleatorizado doble ciego de *pembrolizumab* + *gemcitabina* + *cisplatino* versus placebo + *gemcitabina* + *cisplatino* en 1.069 pacientes, la mayoría de los cuales presentaban cáncer metastásico.

En el análisis “final” planeado en el protocolo, realizado tras el fallecimiento de 857 pacientes, la mediana de la supervivencia estimada fue de 12,7 meses en el grupo de *pembrolizumab*, frente a 10,9 meses en el grupo placebo, es decir, una diferencia de aproximadamente 7 semanas ($p = 0,0034$) [2,3]. Este ensayo

clínico no aportó información nueva sobre el perfil de efectos adversos del *pembrolizumab*, que consiste principalmente en trastornos autoinmunes, a veces graves, que afectan a diversos órganos [2].

Se notificó un efecto adverso grave, que los investigadores consideraron que estaba relacionado con el fármaco, en el 23% de los pacientes en el grupo *pembrolizumab*, frente al 16% en el grupo placebo [2].

En la práctica, no se ha demostrado que *pembrolizumab* represente un avance terapéutico sobre el *durvalumab* en el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer de las vías biliares avanzado.

Nota: En 2024, un equipo francés publicó un análisis de 48 reportes de colangitis atribuida a un inhibidor de los puntos de control inmunitario PD-1 o PD-L1, registrados en la base de datos nacional de farmacovigilancia. Murieron cuatro pacientes, dos de ellos debido a lesión hepática. Puede leer la traducción del artículo completo en este mismo número del Boletín Fármacos, en la sección de Oncología (*Prescrire International* 2025; 34 (273): 219).

Revisión de la literatura hasta el 11 de febrero de 2025

1. Durvalumab (Imfinzi®) in the first-line treatment of certain biliary tract cancers” *Prescrire Int* 2024; **33** (263): 233-234.
2. EMA - CHMP “Extension of indication variation assessment report for Keytruda. EMEA/H/C/003820/II/0138” 9 November 2023: 105 pages.
3. HAS - Commission de la Transparence “Avis-Keytruda” 27 March 2024: 20 pages.

Quizartinib (Vanflyta) para la leucemia mieloide aguda con una mutación FLT3-ITD
(*Quizartinib (VANFLYTA®) in acute myeloid leukaemia with an FLT3-ITD mutation*)

Prescrire International 2025; 34 (273): 207-208

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2025; 28 (4)

Tags: *quizartinib*, Vanflyta para la leucemia mieloide aguda, mutación FLT3-ITD, inhibidor de tirosinas quinasa, toxicidad de *quizartinib*, *midostaurina*, *citarabina*

Nada nuevo

Mejoró la supervivencia en un ensayo clínico aleatorizado controlado con placebo, pero, a falta de una comparación directa,

no se ha demostrado que el *quizartinib* represente un avance terapéutico sobre la *midostaurina*. Además, sus efectos adversos son graves y en ocasiones mortales, incluyendo infecciones y arritmias por la prolongación del intervalo QT.

VANFLYTA - *quizartinib* comprimidos

• **17,7 mg o 26,5 mg** de *quizartinib* (como dihidrocloruro) por comprimido

Daiichi Sankyo

■ **Antineoplásico; inhibidor de diferentes tirosinas cinasas, incluyendo a la FLT3 con mutación TD**

■ **Indicación:** “*en combinación con la quimioterapia de inducción de referencia con citarabina y antraciclina, y la quimioterapia de consolidación de referencia con citarabina, seguida de (...) un tratamiento de mantenimiento en monoterapia, para pacientes adultos con leucemia mieloide aguda positiva para FLT3-ITD diagnosticada recientemente*”.

[procedimiento centralizado UE - medicamento huérfano]

■ **Dosis:** 35,4 mg (es decir, dos comprimidos de 17,7 mg) una vez al día durante dos semanas en cada ciclo de la quimioterapia de inducción y consolidación; posteriormente, como tratamiento de mantenimiento en monoterapia, 26,5 mg una vez al día durante dos semanas; y después se aumenta a 53 mg (es decir, dos comprimidos de 26,5 mg) una vez al día hasta los tres años. La dosis se reduce, en particular, si el paciente también está tomando un inhibidor de la isoenzima CYP3A4 del citocromo P450.

Para los pacientes con leucemia mieloide aguda médicamente aptos para tolerar la toxicidad de la quimioterapia citotóxica, por lo general el tratamiento inicial consta de tres etapas. En la etapa de inducción, cuyo objetivo es inducir la remisión completa, el tratamiento de elección es la combinación de *citarabina* + una antraciclina. A esto le sigue un tratamiento de consolidación, que se basa en diferentes citotóxicos y, en ocasiones, en un trasplante de células madre hematopoyéticas, dependiendo de las características del paciente (edad, condición física), las características de la enfermedad y los tratamientos quimioterapéuticos que ya haya recibido. En ocasiones, también se ofrece un tratamiento de mantenimiento [1,2].

En aproximadamente un tercio de los casos, las células tumorales albergan un gen *FLT3* mutado [1]. Estas mutaciones de *FLT3* se dividen en dos tipos: el de duplicaciones internas en tándem (ITD, por sus siglas en inglés), que es el más frecuente; y el de mutaciones o deleciones puntuales en el dominio de la tirosina cinasa (TKD) [2].

La *midostaurina* inhibe a diferentes tirosinas cinasas, incluyendo a la que el gen *FLT3* codifica. Este medicamento se evaluó en un ensayo clínico controlado con placebo en 717 pacientes menores de 60 años con leucemia mieloide aguda con una mutación de *FLT3* (ITD o TKD). Cuando se añadió al tratamiento de inducción y consolidación, y se continuó en monoterapia como tratamiento de mantenimiento, la *midostaurina* aumentó la proporción estimada de pacientes que seguían con vida a los cinco años: el 51% en el grupo *midostaurina*, versus el 43% en el grupo placebo ($p=0,008$) [1-3].

El *quizartinib* inhibe varias tirosinas cinasas, incluyendo a la que el gen *FLT3* con mutación ITD codifica. En la Unión Europea, se lo autorizó como complemento de la quimioterapia de inducción y consolidación, y, posteriormente, como monoterapia para el tratamiento de mantenimiento en pacientes con leucemia mieloide aguda con una mutación FLT3-ITD [2].

No se lo comparó con la midostaurina. No se ha comparado al *quizartinib* con la *midostaurina* para tratar este problema. Su

permiso de comercialización se basa en un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en 539 pacientes de 20 a 75 años (mediana de edad de 56 años). Aproximadamente un 36% de los pacientes recibieron un trasplante de células madre hematopoyéticas [2,4,5].

Tras una mediana de seguimiento de aproximadamente 39 meses, la mortalidad (el criterio principal de valoración) fue de aproximadamente un 50% en el grupo *quizartinib*, versus un 58% en el grupo placebo ($p=0,03$, según el protocolo, una diferencia estadísticamente significativa), lo que corresponde a una supervivencia estimada a los cuatro años de aproximadamente un 48% versus un 37% [2,4].

Según los análisis realizados por la FDA de EE UU, que no se habían planeado en el protocolo, al parecer el *quizartinib* no reduce la mortalidad en quienes recibieron un trasplante de células madre hematopoyéticas. Por tal motivo, la FDA no autorizó el uso de *quizartinib* como tratamiento de mantenimiento en esos pacientes. El permiso de comercialización europeo no incluye esa restricción [6,7].

Infecciones y prolongación del intervalo QT, en ocasiones mortal.

Se puede esperar que el *quizartinib* comparta al menos una parte del perfil de efectos adversos de la *midostaurina*, que incluye, en particular, trastornos gastrointestinales (incluyendo náuseas, vómitos y estomatitis), infecciones relacionadas con el uso de catéter, linfocitopenia, aumento de las transaminasas hepáticas, y posiblemente también trastornos cutáneos (incluyendo dermatitis exfoliativa) y prolongación del intervalo QT [1].

Durante el ensayo clínico para evaluar el *quizartinib*, el 54% de los pacientes en el grupo *quizartinib* padeció al menos un evento adverso grave, versus el 46% en el grupo placebo. Se notificaron infecciones en el 77% de los pacientes versus el 70%, incluyendo shock séptico mortal (3% versus 1%). Se notificó prolongación del intervalo QT en el 14% de los pacientes versus el 4%, que en dos casos versus ninguno resultó en arritmia mortal. Los demás eventos adversos que se notificaron con más frecuencia en el grupo *quizartinib* fueron los siguientes: trastornos hepáticos (34% versus 27%), principalmente aumento de las transaminasas; neutropenia (20% versus 10%), anemia (11% versus 7%), epistaxis (15% versus 11%); trastornos gastrointestinales, incluyendo vómitos (25% versus 20%) y dolor abdominal (17% versus 14%); y cefalea (28% versus 20%) [2].

Se pueden prever muchas interacciones farmacológicas. Al igual que la *midostaurina*, el *quizartinib* es metabolizado por la isoenzima CYP3A4 del citocromo P450. El resumen europeo de las características del producto (RCP) recomienda reducir la dosis de *quizartinib* en pacientes que también están recibiendo un inhibidor de CYP3A4 para prevenir niveles plasmáticos excesivos de *quizartinib*, que podrían aumentar sus efectos adversos. También recomienda evitar el uso simultáneo de inductores enzimáticos, que podrían reducir la eficacia del *quizartinib* [1,7].

El uso simultáneo de *quizartinib* con otro medicamento que prolongue el intervalo QT aumenta el riesgo de arritmias, sobre todo de *torsade de pointes* [7].

En la práctica, para los pacientes con leucemia mieloide aguda con una mutación FLT3-ITD, no se ha demostrado que el *quizartinib* tenga un balance riesgo-beneficio más favorable que la *midostaurina*, que sigue siendo el inhibidor de tirosina cinasa de referencia para tratar este problema.

Revisión de la literatura hasta el 7 de febrero de 2025

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

1. Prescrire Editorial Staff “Midostaurin - Rydapt”. For some types of acute myeloid leukaemia: improved survival, but adverse effects underestimated” *Prescrire Int* 2019; **28** (201): 40.

2. EMA - CHMP “Public assessment report for Vanflyta. EMEA/H/C/005910/0000” 14 September 2023: 130 pages.
3. Larson RA et al. “Acute myeloid leukemia: Induction therapy in medically fit adults” UpToDate. www.uptodate.com accessed 3 February 2025: 30 pages.
4. HAS - Commission de la Transparence “Avis-Vanflyta” 29 May 2024: 24 pages.
5. Erba HP et al. “Quizartinib plus chemotherapy in newly diagnosed patients with FLT3-internal-tandem-duplication-positive acute myeloid leukaemia (QuANTUM First): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial” *Lancet* 2023; **401** (10388): 1571-1583.
6. US FDA - CDER “Application number 216993Orig1s000. Multi-discipline review” 14 August 2023: 443 pages.
7. EMA “SmPC-Vanflyta” 16 December 2024.

Relugolix + estradiol + acetato de noretisterona (Ryeqo) para la endometriosis

(*Relugolix + estradiol + norethisterone acetate (RYEQO) in endometriosis*)

Prescrire International 2025; 34 (273): 205-206

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2025; 28 (4)

Tags: Relugolix, estradiol, acetato de noretisterona, Ryeqo y endometriosis, dispareunia, dismenorrea, hipoestrogenismo, levonorgestrel

Nada nuevo

La combinación de *relugolix + estradiol + acetato de noretisterona* para tratar a las mujeres con dolor relacionado con la endometriosis no se ha comparado con ningún otro tratamiento hormonal. En dos ensayos clínicos aleatorizados de 24 semanas, esta combinación redujo el dolor relacionado con la endometriosis en más pacientes que el placebo. Este beneficio se debe sopesar con sus muchos efectos adversos, incluyendo las señales y síntomas de la transición a la menopausia. No se dispone de datos de seguimiento a largo plazo, en particular sobre las consecuencias de la reducción de la densidad mineral ósea.

RYEQO - relugolix + estradiol + acetato de noretisterona comprimidos

• **40 mg** de *relugolix* + **1 mg** de *estradiol* + **0,5 mg** de *acetato de noretisterona* por comprimido

Gedeon Richter

■ **Tratamiento de reemplazo hormonal con antagonista de la gonadorelina (GnRH) + estrógeno y progestágeno**

■ **Nueva indicación:** “mujeres adultas en edad reproductiva: (...) tratamiento sintomático de la endometriosis en mujeres que han recibido un tratamiento médico o quirúrgico previamente”. [procedimiento centralizado UE]

■ **Dosis:** 1 comprimido por día, sin interrumpirlo. Empezar el tratamiento durante los primeros cinco días después del inicio del sangrado menstrual.

La endometriosis es un trastorno dependiente del estrógeno que se relaciona con la presencia de tejido mucoso uterino (endometrio) fuera del útero [1-3]. Las lesiones se suelen localizar en la cavidad pélvica. La principal manifestación clínica es el dolor pélvico grave, que ocurre principalmente durante la menstruación (dismenorrea), pero también entre menstruaciones, o durante o después de las relaciones sexuales (dispareunia). En ocasiones, estas lesiones reducen gravemente la calidad de vida, pero hay mujeres en las que no tienen consecuencias clínicas. La

endometriosis es una enfermedad crónica que no parece empeorar con el tiempo, y el dolor desaparece generalmente en la menopausia [1-3].

Breve descripción de los tratamientos sintomáticos. En ocasiones, el *paracetamol* o un antiinflamatorio no esteroideo, como el *ibuprofeno*, logran aliviar el dolor relacionado con la endometriosis [1-3]. Otra opción es un anticonceptivo hormonal, por ejemplo, una combinación de estrógeno y progestágeno o un dispositivo intrauterino (DIU) que inicialmente libere aproximadamente 20 microgramos de *levonorgestrel* por día.

El objetivo de estos tratamientos hormonales es inducir la atrofia de las lesiones endometriales. En los ensayos clínicos, ese tratamiento fue más eficaz para reducir el dolor que un placebo o ningún tratamiento. Los agonistas de la gonadorelina (o GnRH, que es el acrónimo de hormona liberadora de gonadotropina) que inducen hipoestrogenismo, es decir, la menopausia artificial, tienen cierta eficacia analgésica, pero no se ha demostrado que ofrezcan ventajas sobre otros tratamientos hormonales. Debido a sus efectos adversos, sobre todo los trastornos óseos y cardiovasculares, solo se deben usar cuando otros tratamientos no logran aliviar el dolor adecuadamente, y por lo general la duración del tratamiento se limita a seis meses [1-3].

A veces, la extirpación quirúrgica de las lesiones es una opción, en cualquier etapa de la enfermedad [2, 3].

Con frecuencia, el dolor reaparece después de interrumpir el tratamiento farmacológico o después de la cirugía [1, 3].

Un antagonista de GnRH combinado con un estrógeno y un progestágeno. El *relugolix* es un antagonista de GnRH que induce un estado hipoestrogénico. En la Unión Europea, los comprimidos con una combinación de *relugolix*, el estrógeno *estradiol* y el progestágeno *acetato de noretisterona* se autorizaron inicialmente para tratar los síntomas de los miomas uterinos, un problema para el que dicha combinación tiene un balance riesgo-beneficio desfavorable [4]. El objetivo de la combinación con estrógeno y progestágeno es disminuir los síntomas de la menopausia inducidos por el *relugolix* [4]. Ahora, esta combinación de tres fármacos está autorizada para tratar los

síntomas de la endometriosis, después del tratamiento farmacológico o quirúrgico [2].

No hay ensayos clínicos que lo comparen con un tratamiento hormonal, pero sí dos versus placebo.

Ningún ensayo clínico ha evaluado a la combinación de *relugolix* + *estradiol* + *acetato de noretisterona* versus otro tratamiento hormonal para tratar la endometriosis [2,3]. Esta autorización se basa principalmente en dos ensayos clínicos aleatorizados, de doble ciego, controlados con placebo y con protocolos similares, en pacientes de 18 a 50 años con dolor asociado a la endometriosis que habían sido diagnosticadas durante los 10 años previos. Después de la aleatorización, 418 pacientes recibieron la combinación de los tres fármacos, y 416 recibieron un placebo. El promedio de la edad de las pacientes al inicio del estudio era de 34 años. La mayoría ya se había sometido a un tratamiento quirúrgico y estaba tomando *ibuprofeno* para el dolor pélvico, que a menudo limitaba significativamente sus actividades diarias. Aproximadamente un 15% ya había recibido un anticonceptivo con estrógeno y progestágeno, y un 8% un agonista de GnRH. El 2% ya había usado un DIU de *levonorgestrel* [2, 3].

Los dos criterios principales de valoración fueron la proporción de pacientes en quienes la dismenorrea había disminuido y la proporción de pacientes en quienes el dolor pélvico no menstrual había disminuido: se evaluó usando un puntaje que iba de 0 (sin dolor) a 10 (el dolor más fuerte posible) [2, 3]. La media del puntaje inicial era de aproximadamente 7 para la dismenorrea y 5,5 para el dolor pélvico no menstrual. Se consideró que las pacientes con dismenorrea “respondieron” si, durante los últimos 35 días del tratamiento, el puntaje disminuía al menos 2,8 puntos y no aumentaba el uso de analgésicos. Se consideró que las pacientes con dolor pélvico no menstrual “respondieron” si, durante los últimos 35 días del tratamiento, la media de la reducción era de al menos 2,1 puntos y no aumentaba el uso de analgésicos [2, 3].

La proporción de “respondientes” tras las 24 semanas fue:

- en los grupos con dismenorrea, de aproximadamente un 75% en los grupos tratados con la combinación de tres fármacos, versus un 29% en los grupos placebo;
- en los grupos con dolor pélvico no menstrual, de aproximadamente un 59% o un 66%, dependiendo del ensayo clínico, versus un 41% [2,3].

Todas las diferencias son estadísticamente significativas [2, 3].

Según datos no comparativos que aportan evidencia de baja calidad, parece que la efectividad de la combinación de los tres fármacos se mantuvo en la mayoría de las 277 pacientes que continuaron el tratamiento durante dos años [2, 3].

Señales y síntomas de transición a la menopausia, entre otros efectos adversos. En ambos ensayos clínicos controlados con placebo, los efectos adversos notificados con la combinación de *relugolix* + *estradiol* + *acetato de noretisterona* fueron similares a los que se notificaron durante su evaluación para tratar los miomas uterinos. Incluyeron, en particular, cefaleas y las señales y síntomas de transición a la menopausia que se podían esperar, a saber: sofocos, disminución de la libido, trastornos del estado de

ánimo y sequedad vaginal [2,4]. El 47% de las pacientes en los grupos que recibieron la combinación de tres fármacos padeció al menos un efecto adverso atribuido al tratamiento, versus el 37% en los grupos placebo [2].

En los ensayos clínicos, los eventos adversos observados con más frecuencia en el grupo que recibió la combinación de tres fármacos incluyeron hemorragia ginecológica anormal (incluyendo hemorragia prolongada, irregular o frecuente), que se notificó en aproximadamente un 93% de las pacientes, versus el 23% en los grupos placebo [2]. Tras 24 semanas, se notificó amenorrea (ausencia del período) durante al menos dos meses consecutivos en el 65% de las pacientes en el grupo que recibió la combinación de tres fármacos, versus el 1,4%. En la mayoría de los casos, la amenorrea fue reversible: se resolvió durante los dos meses después de interrumpir el tratamiento [2,5].

Tras 24 semanas, la media de la densidad mineral ósea de la columna lumbar había disminuido un 0,72% en los grupos tratados con la combinación de tres fármacos, mientras que en los grupos placebo había aumentado un 0,12% [2,3,5]. Tras dos años de tratamiento con la combinación de tres fármacos, la densidad mineral ósea de la columna lumbar había disminuido más del 3% en el 20% de las pacientes y más del 7% en el 2,5% de las pacientes. No se dispone de datos después de los dos años de tratamiento. En ambos ensayos clínicos, se excluyó a las pacientes con osteoporosis o con antecedentes de fracturas no traumáticas [2,3,5].

Se reportaron trastornos del estado de ánimo, incluyendo depresión y pensamientos suicidas, en el 8% de las pacientes en los grupos que recibieron la combinación de tres fármacos, versus en el 6% de las participantes en los grupos placebo [2]. La información para la prescripción en EE UU menciona el riesgo de pensamientos suicidas, pero, en mayo de 2025, no se había incluido en el resumen europeo de las características del producto (RCP) [5,6]. La combinación de tres fármacos también tiene los efectos adversos de una combinación de estrógeno y progestágeno, como los eventos tromboembólicos [1].

En base a los datos en animales, obtenidos con hembras gestantes, se debe evitar la combinación de *relugolix* + *estradiol* + *acetato de noretisterona* durante el embarazo [4-6]. El RCP europeo indica que la combinación de tres fármacos inhibe la ovulación tras un mes de uso continuo, y recomienda usar un método anticonceptivo no hormonal durante al menos el primer mes del tratamiento. La información para la prescripción de EE UU es más prudente: no menciona que la combinación de tres fármacos inhiba la ovulación y recomienda el uso de anticonceptivos no hormonales durante todo el tratamiento y durante al menos una semana después de interrumpirlo [4-6].

En la práctica, para las pacientes con dolor muy problemático relacionado con la endometriosis, los tratamientos hormonales de elección siguen siendo una combinación de estrógeno y progestágeno, un DIU de *levonorgestrel* o posiblemente un agonista de GnRH durante algunos meses.

Revisión de la literatura hasta el 10 de marzo de 2025

En respuesta a nuestra solicitud de información, Gedeon Richter no nos proveyó documentación de su producto.

1. Prescrire Editorial Staff “Painful endometriosis. If not planning a pregnancy: paracetamol and NSAID, or a combined oral contraceptive, or a levonorgestrel IUD” *Prescrire Int* 2020; **29** (213): 75.
2. EMA - CHMP “Group of variations including an extension of indication assessment report for Ryeqo. EMEA/H/C/005267/II/0013/G” 14 September 2023: 210 pages.

3. HAS - Commission de la Transparence “Avis-Ryeqo” 10 July 2024: 29 pages.
4. Prescrire Editorial Staff “Relugolix + estradiol + norethisterone (Ryeqo®) in uterine fibroids. A risky hormone cocktail” *Prescrire Int* 2023; **32** (244): 5-8.
5. US FDA “Full prescribing information-Myfembree” July 2024.
6. European Commission “SmPC-Ryeqo” 3 February 2025.

Rezafungina (Rezzayo) para la candidiasis invasiva (*Rezafungin (REZZAYO®) in invasive candidiasis*)

Prescrire International 2025; 34 (272): 181

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2025; 28 (4)

Tags: *rezafungina*, *caspofungina*, candidiasis invasiva en adultos, *anfotericina B*; *fluconazol*, equinocandinas

Nada nuevo

El intervalo entre las infusiones de *rezafungina* es más largo, pero el único ensayo clínico de “no inferioridad” que lo compara con la *caspofungina* —la equinocandina antifúngica de referencia— con 200 pacientes no mostró que la tasa de cura sea más alta con *rezafungina* o que conlleve menos efectos adversos. A mediados de 2025, no se ha descartado que la mortalidad sea más alta con la *rezafungina*.

REZZAYO - polvo de *rezafungina* para concentrado para solución para infusión intravenosa

• 200 mg de *rezafungina* por vial

Mundipharma

■ **Antifúngico; equinocandina**

■ **Indicación:** “*candidiasis invasiva en adultos*”. [procedimiento centralizado UE – medicamento huérfano]

■ **Dosis:** en infusión intravenosa, por lo general administrada durante una hora: 400 mg el día 1, posteriormente 200 mg una vez por semana a partir del día 8.

En pacientes con candidiasis invasiva, una infección oportunista grave y a menudo mortal, varios antifúngicos tienen una eficacia similar: la *caspofungina*, la equinocandina antifúngica de referencia; la *anfotericina B*; y el *fluconazol*, un antifúngico azólico. Se decide qué medicamento usar según su perfil de efectos adversos, sus interacciones farmacológicas, la vía de administración (oral o intravenosa), los antifúngicos que ya se hayan usado, la gravedad de la infección, los órganos afectados y cualquier resistencia identificada [1-4].

La *rezafungina* es una equinocandina antifúngica con una semivida plasmática de aproximadamente seis días, lo que significa que se puede administrar una vez por semana, mientras que las otras equinocandinas se administran una vez al día. La *rezafungina* es la cuarta equinocandina que la Unión Europea ha autorizado para tratar a adultos con candidiasis invasiva [3].

En un ensayo clínico que la compara con la caspofungina: la tasa de cura no es más alta, pero es posible que ocurran más muertes. Este permiso de comercialización se basa principalmente en un ensayo clínico aleatorizado, de doble ciego y de “no inferioridad” con 199 adultos, que comparó a la *rezafungina* por vía intravenosa una vez por semana versus la *caspofungina* por vía intravenosa una vez al día. La duración promedio del tratamiento fue de aproximadamente 12 días. Ningún paciente recibió tratamiento durante más de 28 días. La

mayoría de los pacientes no tenían neutropenia cuando fueron inscritos [3, 4].

Para el día 30, la mortalidad por todas las causas era del 24% en el grupo *rezafungina*, versus el 21% en el grupo *caspofungina* (intervalo de confianza del 95% [IC95]: -9,7-14,4). Según el protocolo, se demostró su no inferioridad. Sin embargo, el margen de no inferioridad del 20%, seleccionado por quienes diseñaron el ensayo clínico, es bastante permisivo. Consecuentemente, no se puede descartar que la mortalidad sea más alta con la *rezafungina*. La proporción de pacientes “curados” al día 14, con base en evaluaciones clínicas, radiológicas y de laboratorio, fue de aproximadamente un 60% en ambos grupos [3, 4].

Efectos adversos de las equinocandinas, junto con neumonía, temblores y fototoxicidad. El perfil de efectos adversos conocido de las equinocandinas consiste principalmente en: trastornos gastrointestinales; cefalea, fiebre; reacciones en el lugar de la inyección; efectos relacionados con la liberación de histamina (exantema, edema facial y angioedema); neutropenia, anemia; hipopotasemia; reacciones anafilácticas, síndrome de Stevens-Johnson; y lesión hepática [1, 2, 5].

En el ensayo clínico descrito arriba, se documentó una porción de este perfil de efectos adversos con la *rezafungina*. Se reportaron eventos adversos en el 91% de los pacientes en el grupo *rezafungina*, versus en el 85% en el grupo *caspofungina*, incluyendo en particular neumonía (10% versus 3%) [3].

Durante la evaluación clínica de la *rezafungina*, cuatro pacientes padecieron temblores (los investigadores consideraron que dos de esos casos se relacionaron con el uso de *rezafungina*). Este efecto adverso no se ha observado con la *caspofungina* [3]. Los estudios en animales y en voluntarios sanos mostraron que la *rezafungina* es fototóxica. Se reportó un caso de fototoxicidad durante su evaluación clínica. El resumen europeo de las características del producto (RCP) recomienda evitar exponerse al sol durante el tratamiento y durante siete días después de la última infusión de *rezafungina* [3, 6].

Debido a la falta de datos, no se debe administrar *rezafungina* a mujeres embarazadas [3, 6].

Interacciones farmacodinámicas. La *rezafungina* produce principalmente interacciones farmacodinámicas acumulativas: la incidencia o la gravedad de sus efectos adversos, sobre todo la hipopotasemia o los trastornos hepáticos, aumentan por el uso concomitante de otros medicamentos que también tengan esos efectos [5]. La semivida plasmática larga de la *rezafungina*

(aproximadamente seis días) se debe tomar en cuenta al gestionar sus efectos adversos y sus interacciones farmacológicas.

En la práctica, en 2025, cuando se elige una equinocandina antifúngica para tratar a un paciente con candidiasis invasiva, la *caspofungina* es la primera opción.

Revisión de la literatura hasta el 13 de enero de 2025

En respuesta a nuestra solicitud de información, Mundipharma nos envió información administrativa y algunas imágenes del empaquetado.

1. Prescrire Rédaction “Caspofungine: un antifongique utile” *Rev Prescrire* 2017; **37** (403) 342.
2. Prescrire Rédaction “Anidulafungine autorisée aussi chez les patients neutropéniques: la caspofungine reste la référence” *Rev Prescrire* 2015; **35** (386): 903.
3. EMA - CHMP “Public assessment report for Rezzayo. EMEA/H/C/005900/0000” 12 October 2023: 147 pages.
4. HAS - Commission de la Transparence “Avis-Rezzayo” 29 May 2024: 32 pages.
5. Prescrire Rédaction “Échinocandines: caspofungine, etc.” *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2025.
6. European Commission “SmPC-Rezzayo” 22 December 2023.

Somapacitán (Sogroya) para la deficiencia de la hormona del crecimiento en adultos

(*Somapacitan (SOGROYA®) in growth hormone deficiency in adults*)

Prescrire International 2025; 34 (272): 176-177

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2025; 28 (4)

Tags: Somapacitán, Sogroya, análogo de la hormona del crecimiento para adultos, deficiencia de hormona del crecimiento, *somatropina*

Nada nuevo

La eficacia clínica del *somapacitán* en adultos es tan incierta como la de la *somatropina*. Los efectos adversos a corto plazo de estos dos principios activos son similares. Se deben investigar más los daños a largo plazo del *somapacitán*. Todo esto significa que, a mediados de 2025, no se ha demostrado que el *somapacitán* represente un avance terapéutico para los adultos con deficiencia de la hormona del crecimiento, a pesar de que las inyecciones semanales representan una ventaja sobre las inyecciones diarias de *somatropina*.

SOGROYA - *somapacitán* solución para inyección subcutánea

• Cada pluma multidosis precargada contiene: **5 mg** (incrementos de 0,025 mg; dosis máxima por inyección: 2 mg),

10 mg (incrementos de 0,05 mg; dosis máxima: 4 mg) o

15 mg (incrementos de 0,1 mg; dosis máxima: 8 mg) de *somapacitán*

Novo Nordisk

■ **Análogo de la hormona del crecimiento de acción prolongada**

■ **Indicación:** “reemplazo de la hormona del crecimiento endógena (...) en adultos con deficiencia de la hormona del crecimiento”. [procedimiento centralizado UE – medicamento huérfano]

■ **Dosis:** dosis inicial de 1 mg a 4 mg una vez por semana, dependiendo del paciente; se aumenta en incrementos de 0,5 mg a 1,5 mg cada dos a cuatro semanas dependiendo de la respuesta clínica, los efectos adversos y las concentraciones séricas del factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-I, por sus siglas en inglés), que se miden de tres a cuatro días después de inyectar *somapacitán*, sin sobrepasar una dosis de 8 mg una vez por semana.

■ **Condiciones de conservación:** entre 2°C y 8°C. La pluma se puede sacar del refrigerador varias veces, hasta una duración combinada máxima de tres días, y sin exponerla a temperaturas que superen los 30°C. El período de validez después del primer uso es de seis semanas.

La deficiencia de la hormona del crecimiento es un trastorno que afecta tanto a niños como a adultos [1-3]. La aparición de la

deficiencia de la hormona del crecimiento durante la adultez es casi siempre consecuencia de un tumor hipotalámico o pituitario (por lo general, un adenoma), o del tratamiento de tales tumores (cirugía o radioterapia). En tales casos, se suele asociar a otras deficiencias hormonales. Otras causas posibles son los traumatismos craneales, la hemorragia subaracnoidea, una infección en el sistema nervioso central o una anomalía genética. En ocasiones, se desconoce el origen [1-3].

En adultos, las manifestaciones clínicas de la deficiencia de la hormona del crecimiento incluyen: disminución de la masa magra corporal y aumento de la masa adiposa, que suele provocar obesidad; pérdida de la fuerza muscular y de la densidad mineral ósea, que aumenta el riesgo de fracturas; y trastornos cardíacos [1-4]. Afecta la calidad de vida, sobre todo debido a la fatiga. Al parecer, reduce la expectativa de vida, principalmente debido a las complicaciones cardiovasculares [1-4].

El objetivo del tratamiento de los adultos con deficiencia de la hormona del crecimiento es aliviar las consecuencias clínicas de sus trastornos metabólicos y mejorar la calidad de vida [1-3]. En ocasiones, se ofrecen las inyecciones diarias de *somatropina*, la hormona humana del crecimiento sintética [1-3]. En general, a mediados de 2025 no se ha confirmado claramente su beneficio: tiene una eficacia incierta para mejorar los desenlaces clínicos, como la tasa de fracturas o la mortalidad [2,4].

El *somapacitán* es un análogo de la hormona del crecimiento humana [1,5]. Su secuencia de aminoácidos es casi idéntica a la hormona natural: se diferencian únicamente en la sustitución de un aminoácido donde se ha añadido una molécula que se une con la albúmina. Al unirse a la albúmina sérica, el *somapacitán* tiene una semivida plasmática de eliminación de aproximadamente dos a tres días, lo que permite que la administración subcutánea sea semanal. En la Unión Europea, se ha autorizado al *somapacitán* para tratar a adultos con deficiencia de la hormona del crecimiento [1, 5].

Un ensayo clínico aleatorizado con 300 adultos versus placebo y versus somatropina.

Este permiso de comercialización se basa principalmente en un ensayo clínico aleatorizado en 300 pacientes de entre 23 y 77 años (mediana de la edad: 45 años) que nunca habían recibido hormona del

crecimiento o que no habían recibido tal tratamiento durante al menos los seis meses previos al inicio del ensayo clínico [1, 3, 5]. Se aleatorizó a los pacientes para que recibieran inyecciones subcutáneas de *somapacitán* una vez por semana, un placebo una vez por semana o *somatropina* una vez al día [1, 3, 5].

En este ensayo clínico, se consideró que la comparación principal era la comparación de doble ciego del *somapacitán* versus placebo [1, 3, 5]. También se comparó al *somapacitán* con la *somatropina* (una comparación “exploratoria”), pero no hubo enmascaramiento en el grupo *somatropina*, lo que reduce la calidad de la evidencia que aportan los resultados. Aproximadamente un 70% de los pacientes habían sido diagnosticados con deficiencia de la hormona del crecimiento durante la adultez: los otros habían padecido este trastorno desde la niñez. Los criterios de valoración no cubrieron las complicaciones clínicas de la enfermedad, como trastornos óseos o cardiovasculares [1, 3, 5].

Tras 34 semanas, el cambio respecto al inicio en la proporción de tejido adiposo en el tronco (“porcentaje de grasa troncal”, el criterio principal de valoración), determinado con datos de imágenes, fue de -1,06% en el grupo *somapacitán*, versus +0,47% en el grupo placebo ($p=0,009$) [1, 5]. Si bien esta diferencia es estadísticamente significativa, su relevancia clínica es incierta. En el grupo *somatropina*, el cambio en el porcentaje de grasa troncal fue de 2,23% ($p<0,05$ para la comparación con el grupo *somapacitán*). En general, no se demostró que el *somapacitán* aporte un beneficio clínico, ni para la calidad de vida ni para el peso corporal [1,5].

Perfil de efectos adversos a corto plazo similar al de la somatropina. En el ensayo clínico descrito arriba, los efectos adversos a corto plazo del *somapacitán* parecieron similares a los de la *somatropina*, a saber: dorsalgia, artralgia, mialgia, edema, aumento de peso, reacciones en el lugar de la inyección, lipodistrofia, reacciones alérgicas, parestesia, hiperglucemia e hipotiroidismo [1,5]. Desde que se empezó a comercializar en EE UU, se han reportado reacciones alérgicas graves asociadas al *somapacitán*, incluyendo anafilaxia [6].

En parte, la hormona del crecimiento actúa estimulando la secreción del factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-I)

[1,5]. Se reportaron concentraciones excesivamente altas de IGF-1 en al menos dos muestras de sangre de algunos pacientes tratados con *somapacitán*. Se ha sugerido que existe un vínculo entre las concentraciones sanguíneas altas de IGF-1 y un aumento del riesgo de cáncer. No se dispone de datos sobre los efectos adversos a largo plazo del *somapacitán*. Además, la media de la dosis semanal del *somapacitán* que se usó en el ensayo clínico (2,5 mg) es mucho menor a la dosis máxima autorizada de 8 mg por semana, lo que aumenta la incertidumbre sobre sus efectos adversos [1, 5].

Embarazo: precaución. No se detectó toxicidad embriofetal en los estudios del *somapacitán* con animales [1, 7]. Sin embargo, debido a la falta de datos a largo plazo, es mejor evitar el *somapacitán* durante el embarazo y en mujeres que podrían quedar embarazadas y no están usando anticonceptivos [5, 7].

Cuidado con las sobredosis provocadas por las inyecciones diarias. Las inyecciones de *somapacitán* se administran una vez por semana, mientras que la *somatropina* se administra todos los días. Al cambiar de la *somatropina* al *somapacitán*, es importante escribir en la prescripción y en la caja el día de la semana elegido para la inyección, para prevenir las sobredosis provocadas por las inyecciones diarias de *somapacitán*.

Revisión de la literatura hasta el 17 de enero de 2025

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

1. EMA - CHMP “Public assessment report for Sogroya. EMEA/H/C/005030/0000” 28 January 2021: 129 pages.
2. Yuen KCJ et al. “American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Guidelines for Management of Growth Hormone Deficiency in Adults and Patients Transitioning from Pediatric to Adult Care. 2019 AACE Growth Hormone Task Force” *Endocr Pract* 2019; **25** (11): 1191-1232.
3. HAS - Commission de la Transparence “Avis-Sogroya” 31 January 2024: 32 pages.
4. Snyder PJ et al. “Growth hormone deficiency in adults” UpToDate. www.uptodate. com accessed 17 January 2024: 24 pages.
5. US FDA - CDER “Application number 761156Orig1s000. Clinical review(s)” 28 September 2020: 195 pages.
6. US FDA “Full prescribing information-Sogroya” April 2023.
7. European Commission “SmPC-Sogroya” 24 July 2023.

Somapacitán (Sogroya) para el retraso del crecimiento (*Somapacitan (SOGROYA®) in growth failure*)

Prescrire International 2025; 34 (272): 177

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2025; 28 (4)

Tags: Somapacitán, Sogroya, análogo de la hormona del crecimiento para niños, deficiencia de hormona del crecimiento, *somatropina*, *somatogón*, Ngela

Nada nuevo

El tratamiento de referencia para niños con trastornos del crecimiento ocasionados por la secreción insuficiente de la hormona del crecimiento es la hormona de crecimiento recombinante humana *somatropina*, administrada en inyecciones subcutáneas (s. c.) diarias [1]. Tiene eficacia demostrada para aumentar la estatura en adultos. No se ha demostrado que el *somatogón* (Ngela), un análogo de la hormona del crecimiento

de acción prolongada que se administra en inyecciones s. c. semanales represente un avance terapéutico para este problema [1].

El *somapacitán* (Sogroya- Novo Nordisk) es otro análogo de la hormona del crecimiento de acción prolongada que se administra en inyecciones s. c. semanales [2]. En la Unión Europea fue autorizado inicialmente para tratar a adultos, y ahora también está autorizado para niños a partir de los 3 años [2].

Los datos de las evaluaciones del *somapacitán* en niños provienen de un ensayo clínico aleatorizado, sin enmascaramiento y de “no inferioridad” versus *somatropina*

[2,3]. Los 200 niños inscritos tenían entre 2,5 y 11 años, y nunca habían recibido hormona del crecimiento. En un año, la media del aumento de la estatura era de aproximadamente 11,5 cm, sin diferencia entre los grupos.

Después, todos los pacientes recibieron *somapacitán*. Durante los dos años adicionales de tratamiento, la media estimada de la velocidad del crecimiento era de 8,5 cm por año. A falta de datos de seguimiento a más largo plazo, se desconoce la altura final obtenida [2, 3].

En este ensayo clínico, los efectos adversos del *somapacitán* parecieron similares a los de la *somatropina*. Se reportó dolor en las extremidades con más frecuencia en el grupo *somapacitán*: el 9% de los pacientes versus el 3% [2, 3].

La hormona del crecimiento estimula la secreción del factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1). Se ha sugerido un vínculo entre las concentraciones altas de IGF-1 en sangre y un aumento del riesgo de cáncer [1]. En este ensayo clínico, se observaron niveles excesivamente altos de IGF-1 en al menos dos muestras consecutivas en el 4% de los pacientes tratados con el *somapacitán*, versus el 3% con la *somatropina*. A comienzos de 2025, no se disponía de datos sobre los riesgos a largo plazo del *somapacitán* [2, 3].

Revisión de la literatura hasta el 10 de enero de 2025

1. “Somatrogon (Ngenla®) in growth disturbance” *Prescrire Int* 2023; 32 (252): 241.
2. EMA - CHMP “Public assessment report on extension of marketing authorisation and an extension of indication variation for Sogroya. EMEA/H/C/005030/X/0006/G” 25 May 2023: 96 pages.
3. HAS - Commission de la Transparence “Avis-Sogroya” 31 January 2024: 32 pages.

Talquetamab (Talvey) para el mieloma múltiple tras al menos tres líneas de tratamiento (*Talquetamab (TALVEY®) in multiple myeloma after at least 3 lines of treatment*)

Prescrire International 2025; 34 (273): 210

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2025; 28 (4)

Tags: *talquetamab*, Talvey, mieloma múltiple, toxicidad del *talquetamab*

Nada nuevo

En 2025, no existe un tratamiento de referencia para los pacientes con mieloma múltiple que ha empeorado tras al menos tres líneas de tratamiento [1,2]. Dos de los medicamentos autorizados para este problema clínico, el *teclistamab* (Tecvayli) y el *elranatamab* (Elrexfio), son anticuerpos monoclonales que se dirigen contra ambos: el CD3 de las células T y el BCMA (*B-cell maturation antigen*, antígeno de maduración de células B que está presente en la superficie de las células de mieloma). No se demostró que ninguno de ellos represente un avance terapéutico [1, 2]. El *talquetamab* (Talvey - Janssen Cilag), un anticuerpo monoclonal que se dirige contra el CD3 y el GPRC5D (otra proteína expresada en la superficie de las células de mieloma) también está autorizado para esta indicación [3].

Su permiso de comercialización se basa en un ensayo clínico no comparativo con 288 pacientes con mieloma múltiple (mediana de edad de 67 años) y con un estado físico relativamente bueno [3, 4]. Todos habían recibido al menos tres líneas de tratamiento. Al año, el 77% de los pacientes seguían con vida. A falta de un grupo control, se desconoce si el *talquetamab* alarga la supervivencia o alivia los síntomas del mieloma [3, 4].

En cambio, este ensayo clínico demostró que el *talquetamab* es muy tóxico: un cuarto de los pacientes padeció un efecto adverso grave atribuido al medicamento [3, 4]. Los principales efectos adversos fueron: síndrome de liberación de citosinas (notificado en el 77% de los pacientes); trastornos neurológicos (30%), incluyendo cefalea, trastornos motrices, alteraciones del estado de la conciencia, letargo y convulsiones; disgeusia (48%); diferentes trastornos bucales y mucosos (boca seca y disfagia); pérdida de peso (36%); sequedad de la piel (25%) y trastornos ungueales (21%); y trastornos hematológicos. Un paciente murió a causa de la neurotoxicidad del *talquetamab* [2, 3].

Revisión de la literatura hasta el 3 de febrero de 2025

1. “Teclistamab (Tecvayli®) in multiple myeloma after several lines of treatment” *Prescrire Int* 2024; 33 (256): 42.
2. “Elranatamab (Elrexfio®) in multiple myeloma after at least 3 lines of treatment” *Prescrire Int* 2025; 34 (270): 123.
3. EMA - CHMP “Public assessment report for Talvey. EMEA/H/C/005864/0000” 20 July 2023: 155 pages.
4. HAS - Commission de la Transparence “Avis-Talvey” 26 June 2024: 21 pages.

Opinión de los editores de Prescrire

Dos pájaros de un tiro

En la Unión Europea la farmacéutica Janssen-Cilag obtuvo el permiso de comercialización condicional (PC) para el *talquetamab* (Talvey) en monoterapia, para tratar a pacientes con mieloma múltiple que ya han recibido al menos tres líneas de tratamiento. Este PC se basa en un ensayo clínico no comparativo, que por tanto aportó evidencia de baja calidad y no mostró si el medicamento representa un avance terapéutico. Sin embargo, se inscribió a cientos de pacientes, lo que muestra que este problema médico no es raro y que habría sido posible ejecutar un ensayo clínico comparativo.

Para que este PC se convierta en una autorización “convencional”, la EMA impuso la condición de que la empresa presentara los resultados de un ensayo clínico comparativo, pero en pacientes con mieloma múltiple que haya empeorado tras una única línea (o varias) de tratamiento. La EMA y la empresa consideraron que este ensayo clínico, que seguía en curso a comienzos de 2025 y cuyos resultados se espera conocer en 2027, aportará datos apropiados para “confirmar el perfil positivo de riesgo-beneficio” del *talquetamab*.

Siempre que los resultados de este ensayo clínico sean “positivos”, es probable que la empresa mate dos pájaros de un tiro: convertir el PC condicional en uno convencional sin ejecutar

un ensayo clínico comparativo en pacientes que hayan recibido varios tratamientos previos, y obtener un permiso de comercialización como tratamiento de segunda línea o de líneas posteriores.

Esta estrategia de desarrollo se usa frecuentemente con medicamentos para tratar neoplasias malignas, pero es inaceptable. Permite que las empresas obtengan ganancias antes, comercializando un medicamento que se ha sometido a una

evaluación mínima, mientras da la impresión de que está completando la evaluación inicial, que había sido muy inadecuada.

En definitiva, es una estrategia que beneficia a la empresa, que puede añadir más indicaciones a su medicamento. Pero la empresa obtiene sus ganancias a costa de no proveer información sólida y adecuada sobre el balance riesgo-beneficio del medicamento y a costa de la calidad del cuidado del paciente.

Trifluridina + tipiracilo (Lonsurf) + bevacizumab para el cáncer colorrectal metastásico tras dos líneas de tratamiento (*Trifluridine + tipiracil (LONSURF®) + bevacizumab in metastatic colorectal cancer after 2 lines of treatment*)

Prescrire International 2025; 34 (273): 213-214

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2025; 28 (4)

Tags: Trifluridina, tipiracilo, Lonsurf, bevacizumab y cáncer colorrectal metastásico, inhibidor de la timidina fosforilasa, antineoplásico, fluoropirimidina

Puede ser de ayuda

En un ensayo clínico sin enmascaramiento con 492 pacientes, añadir *bevacizumab* a la combinación de *trifluridina* + *tipiracilo* alargó la mediana de la supervivencia en aproximadamente tres meses, a costa de una incidencia más alta de efectos adversos que reducen la calidad de vida del paciente.

LONSURF - *trifluridina* + *tipiracilo* comprimidos
Servier

■ **Antineoplásico; fluoropirimidina + inhibidor de la timidina fosforilasa**

■ **Nueva indicación:** “*en combinación con bevacizumab, para tratar a pacientes adultos con cáncer colorrectal metastásico que han recibido dos regímenes previos de tratamiento anticanceroso, incluyendo quimioterapias basadas en fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecán, fármacos anti-VEGF y/o anti-EGFR*”. [procedimiento centralizado UE]

Por lo general, los pacientes con cáncer colorrectal metastásico que ya han recibido varias líneas de quimioterapia tienen una esperanza de vida de unos meses [1-3]. En esos casos, a menudo la prioridad es preservar la calidad de vida, sobre todo con los cuidados sintomáticos apropiados [2].

La combinación de *trifluridina* (una fluoropirimidina) + *tipiracilo* (que aumenta la biodisponibilidad de la *trifluridina*), administrados por vía oral, suele ser el último recurso para los pacientes que ya han recibido al menos dos líneas de tratamiento, siempre que las condiciones médicas de los pacientes les permitan tolerar sus efectos adversos [2]. En dos ensayos clínicos controlados con placebo, alargó la mediana de la supervivencia en aproximadamente dos meses [2].

Ahora también se ha autorizado el uso de esta combinación con el anticuerpo monoclonal anti-VEGF *bevacizumab*. Este permiso de comercialización se basó en un ensayo clínico aleatorizado sin enmascaramiento de *trifluridina* + *tipiracilo* + *bevacizumab* versus *trifluridina* + *tipiracilo* [3-5]. En otras palabras, este ensayo clínico evaluó el posible beneficio de añadir *bevacizumab* a la combinación de *trifluridina* + *tipiracilo*. Se continuó el

tratamiento hasta que la enfermedad empeoró o la toxicidad se volvió inaceptable.

El ensayo clínico incluyó a 492 pacientes (mediana de edad de 63 años) con cáncer colorrectal metastásico: casi todos ya habían recibido al menos dos líneas de tratamiento en esta etapa de la enfermedad. A pesar del cáncer, podían realizar actividades diarias normales, pero no actividad física extenuante. El 72% de los pacientes ya habían recibido un anticuerpo monoclonal anti-VEGF [3-5].

Cuando se había dado seguimiento a la mitad de los pacientes durante al menos 14 meses, la mediana de la supervivencia (el criterio principal de valoración) fue más larga en el grupo *bevacizumab*: 10,8 meses versus 7,5 meses en el otro grupo (diferencia estadísticamente significativa) [3, 4]. La tasa estimada de la supervivencia a un año fue del 43% versus el 30%. El ensayo clínico no se diseñó para evaluar la calidad de vida [3, 4].

Los principales efectos adversos conocidos de la combinación de *trifluridina* + *tipiracilo* son trastornos hematológicos y gastrointestinales. El *bevacizumab* tiene los efectos adversos de los inhibidores del VEGF, que incluyen trombosis venosa y arterial, insuficiencia cardíaca, hemorragias y perforación gastrointestinal [2].

La falta de enmascaramiento en el ensayo clínico mencionado arriba debilita la evaluación de los efectos adversos [4]. Al parecer, con el *bevacizumab* hubo más casos de: neutropenia (notificada como un efecto adverso en el 60% de los pacientes, versus el 48% sin *bevacizumab*), trombocitopenia (15% versus 9%), náuseas (33% versus 21%), vómitos (17% versus 11%), estomatitis (11% versus 4%), hipertensión (7% versus ninguno), eventos hemorrágicos (5,3% versus ninguno), proteinuria (4,9% versus ninguno), eventos tromboembólicos (2,8% versus ninguno) y perforación gastrointestinal (1,6% versus ninguno) [4].

En la práctica, dependiendo de las prioridades el paciente, la combinación de *trifluridina* + *tipiracilo* + *bevacizumab* es un último recurso, siempre que el paciente esté bien informado sobre sus beneficios limitados y el aumento de efectos adversos que reducen la calidad de vida.

Revisión de la literatura hasta el 11 de marzo de 2025

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

1. Prescrire Editorial Staff “Targeted therapies for metastatic colorectal cancer. A weak or uncertain effect on survival, with a risk of serious adverse effects” *Prescrire Int* 2018; **27** (198): 274-275.

2. Prescrire Editorial Staff “Trifluridine + tipiracil in metastatic colorectal cancer. One possibility for patients with no remaining treatment options” *Prescrire Int* 2018; **27** (189): 9.
3. HAS - Commission de la Transparence “Avis- Lonsurf” 4 September 2024: 20 pages.
4. EMA - CHMP “Public assessment report for Lonsurf. EMEA/H/C003897/ II/0026” 22 June 2023: 71 pages.
5. Prager GW et al. “Trifluridine-tipiracil and bevacizumab in refractory metastatic colorectal cancer” *N Engl J Med* 2023; **388** (18): 1657-1667.

Vacuna viva atenuada contra el cólera O1 (Vaxchora) (Live attenuated cholera O1 vaccine (vaxchora®))

Prescrire International 2025; 34 (273): 201-205

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2025; 28 (4)

Tags: Vacuna contra el cólera, Vaxchora y eficacia en niños adolescentes, vacuna contra el cólera en mayores de 45 años, vacuna contra el cólera en Asia, África y el Caribe

Nada nuevo

Eficacia desconocida en áreas afectadas por el cólera endémico o epidémico

La vacuna viva atenuada contra el cólera O1 (que es similar a una vacuna que se comercializaba en la década de 1990) no se ha comparado con la vacuna inactivada contra el cólera O1 (autorizada para prevenir el cólera en quienes viajan) ni con las vacunas bivalentes como parte de un programa masivo de prevención en áreas afectadas por el cólera endémico o epidémico. Se ejecutó un ensayo clínico aleatorizado y controlado con placebo, con 134 adultos, de 18 a 45 años, que aceptaron infectarse deliberadamente con el *Vibrio cholerae*.

La vacuna redujo la incidencia de diarrea de moderada a grave en un 80% -90%, con un margen amplio de incertidumbre. En 2025, no se dispone de datos sobre el uso de esta vacuna en contextos donde el cólera es endémico o epidémico, y se desconoce la duración de la protección y el beneficio de recibir una dosis de refuerzo.

No se ha demostrado su eficacia clínica en niños, adolescentes o adultos mayores de 45 años: para estos grupos etarios solo se dispone de datos de inmunogenicidad. Los efectos adversos de la vacuna son principalmente trastornos gastrointestinales. Debido a su complejidad, se debe explicar la preparación y la administración de la dosis, para prevenir errores que pudieran reducir la eficacia de la vacuna.

VAXCHORA - vacuna viva atenuada contra el cólera O1

polvos para suspensión oral

• De 4×10^8 a 2×10^9 de células viables de *Vibrio cholerae* vivo atenuado de un biotipo clásico O1 de la cepa llamada CVD 103-HgR (producidas con tecnología de ADN recombinante) por sobre de 2 g de polvo para suspensión oral + un sobre con 4,5 g de polvo efervescente para preparar una solución tampón a base de bicarbonato de sodio
Bavarian Nordic

■ Vacuna contra el cólera

■ Indicación: “inmunización activa contra la enfermedad provocada por el serogrupo O1 del *Vibrio cholerae* en adultos y niños de dos años y mayores”. [procedimiento centralizado UE]

■ Dosis: “una única dosis oral (...) al menos 10 días antes de la posible exposición al *Vibrio cholerae* O1”.

■ Condiciones de conservación: “de 2°C a 8°C (...) en el envase original” o entre 8°C y 25°C hasta 12 horas. Tras la reconstitución, la solución se debe beber antes de que transcurran 15 minutos.

Comparar antes de decidir**Breve descripción de la prevención del cólera**

El cólera es una infección intestinal aguda provocada por la bacteria *Vibrio cholerae*, un patógeno que solo existe en humanos. Se transmite principalmente mediante agua o alimentos contaminados. Existen muchos serogrupos del *Vibrio cholerae*, pero solo dos causan epidemias: el O1 y el O139. El serogrupo O1 está compuesto por dos biotipos: el biotipo clásico O1 y el biotipo O1 El Tor [1-3].

Diarrea y vómitos, que en algunos casos provocan deshidratación grave que puede ser mortal.

Una vez ingerida, la bacteria coloniza el epitelio intestinal y secreta una toxina que actúa en el intestino delgado y que causa los síntomas. Los serogrupos O1 y O139 producen una toxina idéntica. En el 80% de los casos, las infecciones son asintomáticas. Al parecer, la infección asintomática es de 6 a 10 veces más probable con el biotipo O1 El Tor que con el biotipo clásico O1.

Cuando hay síntomas, estos consisten en diarrea y vómitos, que en ocasiones provocan deshidratación grave y muerte en horas. Las señales clínicas se presentan de dos horas a cinco días después de la infección. Menos del 5% de los casos son graves. En esos casos, la base del tratamiento es la rehidratación. A veces se usan antibióticos para reducir la duración y la gravedad de la diarrea, pero la rehidratación sigue siendo necesaria. Con una rehidratación adecuada rápida, menos del 1% de los pacientes muere [1-5].

La mayoría de los casos de cólera en Europa son importados por viajeros que regresan de lugares endémicos, incluyendo Asia, África o el Caribe [2,5].

La infección por el biotipo clásico O1 parece proveer inmunidad frente a los biotipos O1 clásico y O1 El Tor. Sin embargo, la infección por el O1 El Tor solo provee inmunidad frente a este biotipo. La inmunidad adquirida tras la infección natural persiste de dos a siete meses [4].

Prevención: medidas de limpieza e higiene, y diferentes vacunas. El fundamento de la prevención y el control del cólera es mejorar el acceso al agua potable, los sistemas de alcantarillado y la higiene personal (sobre todo el lavado de manos después de usar el baño y antes de preparar alimentos) [2,3,5].

En el mundo, se han autorizado diferentes vacunas orales para prevenir el cólera. La *vacuna inactivada contra el cólera O1* Dukoral contiene el *V. cholerae* O1 de los biotipos clásico y El Tor, y también una subunidad de la toxina del cólera. Se suministra en forma de suspensión de vacuna y en un sobre con gránulos efervescentes para preparar una solución oral. En la Unión Europea, está autorizada para prevenir el cólera causado por el serogrupo O1 del *V. cholerae* en adultos y niños a partir de los 2 años, que quieren visitar regiones donde el cólera es endémico o epidémico. Se administra en dos o tres dosis antes de iniciar el viaje.

Para estos casos, la eficacia de la vacuna es débil. El Consejo Superior de Salud Pública de Francia (HCSP, por sus siglas en francés) no recomienda el uso rutinario de esta vacuna por quienes viajan, ya que considera que por lo general las medidas de higiene protegen adecuadamente. Durante una epidemia de cólera, se justifica la vacunación de los profesionales de la salud de primera línea. Esta vacuna no es de uso masivo en regiones donde el cólera es endémico o epidémico debido a su costo, a la corta duración de la protección que ofrece y a las dificultades relacionadas con su administración [1, 3, 5, 6].

Hay otras vacunas inactivadas con los serogrupos O1 y O139 del *V. cholerae* que están disponibles en una reserva mundial de vacunas orales contra el cólera, para usar especialmente durante campañas de vacunación masiva en áreas afectadas por el cólera endémico o epidémico. Se necesitan dos dosis. En ocasiones, durante algunas epidemias se ha administrado una única dosis, lo que facilita la vacunación a costa de una eficacia más baja. Estas vacunas se distribuyen en suspensiones orales listas para usar [3, 5, 7, 8].

¿Qué hay de nuevo?

Una vacuna que contiene una cepa que se comercializaba en la década de 1990, con otra formulación

En la década de 1990, una vacuna que contenía la cepa CVD 103-HgR del *V. cholerae* se comercializaba en diferentes países, incluyendo en Suiza, Canadá, Australia y Nueva Zelanda. El esquema de vacunación consistía en una única dosis oral que contenía de 2×10^8 a 1×10^9 de la bacteria. Se la retiró del mercado en 2004 por motivos económicos. Posteriormente, otra farmacéutica desarrolló una vacuna muy similar, que en adelante llamaremos *vacuna viva atenuada contra el cólera O1*, y se ha autorizado en la Unión Europea, bajo la marca Vaxchora, para el uso a partir de los 2 años [2, 3, 9].

La cepa CVD 103-HgR que contiene esta vacuna se obtuvo mediante dos modificaciones genéticas de un tipo natural de la cepa O1 del *V. cholerae*, se afirma que una de ellas impide que la bacteria produzca la toxina del cólera [3]. Aseguran que, tras la administración oral, esta cepa se replica en el intestino e induce la formación de anticuerpos dirigidos contra el *V. cholerae* [2, 3].

Para las personas que viven en países donde el cólera es endémico o que provoca epidemias, ¿es la *vacuna viva atenuada contra el cólera O1* más eficaz que las otras vacunas disponibles para reducir la mortalidad provocada por la infección por *V. cholerae* o para prevenir la enfermedad grave? Para quienes viajan a tales países, en los casos raros en los que una vacuna es beneficiosa, ¿es la *vacuna viva atenuada contra el cólera O1* más eficaz que la *vacuna inactivada contra el cólera O1*? ¿Y cuáles son sus efectos adversos?

¿Es eficaz?

Solo hay datos de evaluaciones clínicas para el cólera contagiado artificialmente

No se ha comparado a la *vacuna viva atenuada contra el cólera O1* con otra vacuna contra el cólera en ensayos clínicos que utilizaran criterios de valoración clínicos. Los principales datos de las evaluaciones provienen de cuatro estudios aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo: un “estudio de exposición” (en el que los voluntarios se infectaron deliberadamente con cólera) y tres estudios de inmunogenicidad [2,3].

Un estudio en voluntarios de 18 a 45 años que aceptaron infectarse deliberadamente con el *V. cholerae*.

Se inscribió a 197 adultos, de 18 a 45 años (mediana de edad de 30 años) en un estudio aleatorizado que se realizó en tres centros de EE UU entre 2012 y 2013. Recibieron una dosis de la vacuna o un placebo [2, 3, 10].

Para la fase de exposición, 134 (68%) de ellos fueron hospitalizados y se les administró una dosis oral de una cepa del *V. cholerae* O1 El Tor 10 o 90 días después de recibir la vacuna (68 participantes) o el placebo (66 participantes). Los demás voluntarios abandonaron el estudio antes de la fase de exposición, principalmente porque retiraron el consentimiento, no habían entendido los procedimientos del estudio o no estaban disponibles. El número alto de abandono reduce la calidad de la evidencia que aporta este estudio. Los 134 participantes recibieron tratamiento con antibióticos en algún momento durante los cuatro días después de la exposición o antes, dependiendo de sus síntomas. Los que desarrollaron diarrea también tomaron una solución de rehidratación oral [2,3,10].

Este tipo de estudios no es un reflejo exacto de la exposición al cólera en la vida real. Además, dado que cuando se ejecutó el estudio se disponía de otras vacunas, el uso de un placebo como control infringe la Declaración de Helsinki sobre la protección de los participantes humanos en la investigación biomédica [2, 3, 11].

El criterio principal de valoración fue la proporción de participantes con diarrea de moderada a grave, que se definió como un volumen acumulado de diarrea de al menos 3 litros durante los 10 días posteriores a la exposición [2,3,10].

Entre los 68 participantes expuestos al *V. cholerae* 10 días después de la administración de la vacuna o el placebo, 2 (6%) padecieron diarrea de esa gravedad en el grupo que recibió la vacuna, versus 39 (59%) en el grupo placebo, lo que corresponde a una reducción del 90% de este riesgo (intervalo de confianza del 95% [IC95]: 62%-100%). Entre los 66 participantes expuestos al *V. cholerae* 90 días después de la administración de

la vacuna o el placebo, 4 (12%) padecieron diarrea de esa gravedad en el grupo de la vacuna, versus 39 (59%) en el grupo placebo, lo que corresponde a una reducción de aproximadamente un 79% de este riesgo (IC95: 50%-100%) [2,3,12].

Se desconoce la duración de la protección clínica en la vida real [2]. Como en este estudio se excluyó a los pacientes con enfermedad gastrointestinal crónica, inmunodeficiencia e inmunosupresión, se desconocen los efectos de la vacunación en estas situaciones. Sin embargo, es probable que en tales pacientes la respuesta inmune frente a la vacuna sea menor [2,3,9].

Niños y adultos de 46 a 64 años: solo hay datos de inmunogenicidad. Tres estudios aleatorizados evaluaron la inmunogenicidad de la *vacuna viva atenuada contra el cólera O1*. Un estudio reclutó a 395 adultos de 46 a 64 años, y otro a 480 niños y adolescentes de 2 a 18 años: ambos mostraron que la respuesta inmune contra el *V. cholerae* fue similar a la observada en un estudio ejecutado en 3.146 adultos de 18 a 45 años. Sin embargo, tal comparación indirecta solo aporta evidencia de baja calidad [2,3,9].

¿Es menos eficaz en personas que viven en áreas donde el cólera es endémico o epidémico? Durante la evaluación de la vacuna original que contenía la cepa CVD 103-HgR del *V. cholerae* se observó una respuesta inmune más débil en las personas que vivían en áreas afectadas por el cólera endémico o epidémico. La administración de una dosis de la vacuna que contenía una cantidad 10 veces mayor de la bacteria (de 2×10^9 a 1×10^{10} bacterias por dosis) generó una respuesta inmune mayor en esta población [3].

Dado que no se ha evaluado la *vacuna viva atenuada contra el cólera O1* en áreas donde el cólera es endémico o epidémico, se desconoce su eficacia en tales casos [2]. Un estudio aleatorizado comparó una única dosis de la *vacuna viva atenuada contra el cólera O1* autorizada versus una única dosis de la misma vacuna en una concentración 10 veces mayor, versus dos dosis de una vacuna inactivada bivalente (O1 y O139), administradas con 14 días de diferencia. Se ejecutó en Mali en 2014, con 150 voluntarios adultos que viven en áreas donde no hay cólera endémico. La respuesta inmune, evaluada por la seroconversión (un aumento del nivel de anticuerpos cuatro veces mayor o más) 28 días después de la primera administración fue similar en los tres grupos [13].

¿Cuáles son sus daños?

Principalmente trastornos gastrointestinales, al igual que con otras vacunas contra el cólera

Los principales efectos adversos de la *vacuna inactivada contra el cólera O1* y la vacuna original que contenía la cepa CVD 103-HgR del *V. cholerae* son trastornos gastrointestinales frecuentes (incluyendo dolor abdominal, diarrea, náuseas, vómitos, anorexia y flatulencias) y cefalea [1,3]. Es probable que la *vacuna viva atenuada contra el cólera O1* provoque efectos adversos similares.

En los cuatro estudios aleatorizados, se expuso a 3.235 adultos y 330 niños y adolescentes a la *vacuna viva atenuada contra el cólera O1* [2,3].

En los adultos, la diarrea fue el principal evento adverso notificado con más frecuencia en los grupos que recibieron la vacuna que en los grupos placebo: afectó al 3,6% versus el 1,6% de los participantes. Fue grave en aproximadamente un 20% de los casos en ambos grupos. Se presentó de 1 a 3 días después de la vacunación, y después se resolvió gradualmente [2,3].

Los eventos adversos notificados en niños y adolescentes fueron los mismos que se observaron en los adultos [2,9].

Los pacientes inmunocomprometidos se arriesgan a infectarse con la cepa de la vacuna. Dado que la *vacuna viva atenuada contra el cólera O1* contiene la bacteria *V. cholerae* viva, puede provocar una forma grave del cólera en pacientes con inmunodeficiencia o en los que reciben un tratamiento inmunosupresor [2,3,12].

Propagación de la cepa de la vacuna mediante las heces: riesgo de transmisión a los contactos de los vacunados. En un estudio en 55 vacunados con la *vacuna viva atenuada contra el cólera O1*, la cepa de la vacuna se detectó en las heces de aproximadamente un 10% de los vacunados durante los siete días posteriores a la vacunación. Se desconoce la duración de la propagación por las heces. No se notificaron casos de cólera entre los contactos cercanos de los participantes en el estudio, pero no se ha descartado este riesgo [2,3,12]. Es prudente recomendar a los vacunados que implementen medidas higiénicas estrictas durante las semanas posteriores a la vacunación, y en particular que se laven las manos después de usar el baño y antes de preparar alimentos.

¿Interacciones farmacológicas?

Eficacia más débil con el uso simultáneo de antibióticos o cloroquina

Dado que la *vacuna viva atenuada contra el cólera O1* contiene la bacteria *V. cholerae* viva, no se debería administrar la vacuna durante los 10 días previos o los 14 días posteriores a un tratamiento con antibiótico, ya que podría reducir la replicación de la cepa de la vacuna en el tracto gastrointestinal y provocar una respuesta inmune más débil [2,3,12].

Los estudios han mostrado que el antipalúdico *cloroquina* puede reducir la inmunogenicidad de la *vacuna viva atenuada contra el cólera O1*. El resumen europeo de las características del producto (RCP) recomienda que se administre la *vacuna viva atenuada contra el cólera O1* al menos 10 días antes de empezar el tratamiento con *cloroquina* [2,3,12].

La solución tampón que se usa para resuspender la *vacuna viva atenuada contra el cólera O1* puede dañar la cubierta gastrorresistente de las cápsulas de la *vacuna oral antitifoidea*. El prospecto de la vacuna contra el cólera recomienda esperar un intervalo de dos horas entre la administración de estas dos vacunas [2,3,12].

¿Y si la paciente está embarazada?

Los datos sobre el embarazo son muy limitados

No se ejecutaron estudios de esta vacuna en animales, ya que el *V. cholerae* no se replica en modelos toxicológicos animales. En estudios en humanos, se notificaron ocho embarazos en mujeres que recibieron la *vacuna viva atenuada contra el cólera O1*. El seguimiento de estos embarazos no reveló efectos nocivos en los

recién nacidos [2,3]. Dado que es posible que la cepa de la vacuna se excrete mediante las heces, se podría transmitir de la madre al recién nacido durante el parto vaginal [3].

En vista de estos datos muy limitados, es prudente evitar el uso de la *vacuna viva atenuada contra el cólera O1* durante el embarazo [2,3].

Facilidad de uso

Riesgo de errores debido a su compleja preparación

La *vacuna viva atenuada contra el cólera O1* se suministra en dos sobres con polvo. Un sobre contiene la bacteria viva atenuada y el otro contiene un polvo efervescente compuesto por bicarbonato de sodio, que se usa para preparar una solución tampón. Dado que la acidez gástrica inactiva las bacterias de la vacuna, el objetivo de la solución tampón es protegerlas durante la administración [2].

Preparación en dos pasos. La preparación de la vacuna incluye dos pasos. Primero, se disuelve el contenido del sobre de polvo efervescente en 100 ml de agua embotellada con o sin gas. Solo se puede usar agua embotellada, ya que el agua de red, en particular, contiene cloro y otras sustancias que podrían inactivar las bacterias de la vacuna. Con los niños de 2 a 5 años, se debe desechar la mitad de esta solución reconstituida (es decir, 50 ml) [2, 14, 12].

Segundo, el polvo de la vacuna se resuspende en la solución tampón reconstituida. Si no se ejecutan estos pasos en el orden descrito (por ejemplo, si se toma el sobre equivocado y se añade agua a las bacterias), se debe desechar la mezcla. Para mejorar el sabor y facilitar la administración en niños pequeños, el prospecto recomienda añadir azúcar (sacarosa) a la preparación reconstituida. La eficacia de la vacuna se puede reducir si se ingieren menos de 50 ml de la suspensión oral (o menos de 40 ml para niños menores de 6 años). En esos casos, el prospecto sugiere que se administre una segunda dosis completa antes de las 72 horas [2,14,12]. El prospecto europeo indica que la suspensión se debería ingerir como máximo 15 minutos después de la reconstitución. También indica que se debe evitar comer o beber durante una hora antes y después de ingerir la vacuna, ya que puede alterar la acidez gástrica e interferir con el efecto protector de la solución tampón, lo que reduciría la eficacia de la vacuna [2, 12].

Errores y dificultades en la administración notificados en los estudios o tras la entrada en el mercado. Durante los estudios se observaron errores en la preparación y dificultades en la administración, sobre todo en los niños menores de 6 años: no se logró desechar la mitad de la solución tampón, y algunos niños tenían dificultades para beber los 50 ml. En el estudio en niños y adolescentes, 26 niños (15%) de 2 a 5 años ingirieron menos de 40 ml de la vacuna [9].

En EE UU, se administraron 70.041 dosis de la *vacuna viva atenuada contra el cólera O1* entre 2016 y 2018, y se notificaron ocho errores de medicación, principalmente por no lograr evitar el consumo de alimentos una hora antes y después de la vacunación, o por administrar la vacuna sin el tampón [2].

Según el informe de la evaluación que publicó la EMA, la persona que prepara la vacuna corre riesgo de infectarse con la cepa de la vacuna si se toca el rostro después de manipularla [2].

En la práctica

Vacunación con una sola dosis, pero no hay ensayos clínicos comparativos que evalúen los resultados clínicos en áreas donde el cólera es endémico o epidémico

Los datos de las evaluaciones clínicas de la *vacuna viva atenuada contra el cólera O1* provienen principalmente de un estudio aleatorizado controlado con placebo en adultos que aceptaron infectarse deliberadamente con el *V. cholerae*. Este estudio no refleja con exactitud las situaciones de la vida real en áreas donde el cólera es endémico o epidémico.

Además, basándose en la experiencia adquirida con una vacuna similar comercializada en la década de 1990, es posible que la *vacuna viva atenuada contra el cólera O1* no tenga eficacia en las personas que viven en esas áreas. A falta de un ensayo clínico comparativo que utilice criterios de valoración clínicos, se desconoce si esta vacuna es más o menos eficaz que las vacunas que ya están disponibles. A diferencia de las vacunas inactivadas, la *vacuna viva atenuada contra el cólera O1* se administra en una única dosis, lo que es una ventaja.

En la práctica, no se ha demostrado que la *vacuna viva atenuada contra el cólera O1* represente un avance terapéutico para los casos raros en los que una vacuna contra el cólera sería beneficiosa para quienes viajan, ya que no se ha comparado con la *vacuna inactivada contra el cólera O1*. Tampoco se ha demostrado su capacidad para controlar una epidemia de cólera, debido a la falta de una evaluación apropiada.

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

Búsqueda bibliográfica y metodología

Nuestra búsqueda bibliográfica se basó en un monitoreo prospectivo continuo, en la biblioteca de *Prescrire*, de los contenidos de las principales publicaciones internacionales y de los boletines que son miembro de la Sociedad Internacional de Boletines de Medicamentos (ISDB), y en la consulta sistemática de los sitios en línea de la EMA y de la FDA de EE UU hasta el 10 de marzo de 2025.

También investigamos en la base de datos Embase (1980-semana 7 de 2025) y Medline (1950-1 de febrero de 2025), y consultamos el sitio en línea del registro de ensayos clínicos ClinicalTrials.gov hasta el 19 de febrero de 2025. Esta revisión se preparó usando la metodología habitual de *Prescrire*, que incluye la verificación de la elección de los documentos y su análisis, revisión externa y múltiples controles de calidad.

En respuesta a nuestra solicitud de información, Imaxio (el representante de Bavarian Nordic en Francia) nos proveyó documentos administrativos, documentos promocionales y elementos relacionados con el empaquetado.

1. Prescrire Editorial Staff “Cholera vaccine: cholera too rare in travellers to justify vaccination” *Prescrire Int* 2006; **15** (82): 60.
2. EMA - CHMP “Public assessment report for Vaxchora. EMEA/H/C/003876/0000” 30 January 2020: 111 pages.

3. US FDA - CBER "Application number 125597/0. Clinical review" 10 June 2016: 127 pages.
4. Prescrire Rédaction "Prévention et traitement du choléra. Hygiène et réhydratation" *Rev Prescrire* 2005; **25** (267): 842-844.
5. HAS - Commission de la Transparence "Avis-Vaxchora" 29 May 2024: 19 pages.
6. Prescrire Rédaction "Choléra des voyageurs. Pas de vaccination systématique contre le choléra chez les voyageurs" *Rev Prescrire* 2018; **38** (420): 770-771.
7. McCarty J et al. "Update on CVD 103-HgR single-dose, live oral cholera vaccine" *Expert Rev Vaccines* 2022; **21** (1): 9-23.
8. "PIL-Shanchol" December 2019 + "PIL-Euvichol" January 2024. extranet.who.int accessed 19 February 2025.
9. EMA - CHMP "Assessment report on group of variations including an extension of indication for Vaxchora. EMEA/H/C/003876/II/0003/G" 28 January 2021: 67 pages.
10. Chen WH et al. "Single-dose live oral cholera vaccine CVD 103-HgR protects against human experimental infection with *Vibrio cholerae* O1 El Tor" *Clin Infect Dis* 2016; **62** (11): 1329-1335 + Suppl: 5 pages.
11. Prescrire Rédaction "Déclaration d'Helsinki de l'Association médicale mondiale" *Rev Prescrire* 2008; **28** (298): 570-573.
12. European Commission "SmPC-Vaxchora" 13 January 2025.
13. Sow SO et al. "Randomized, placebo-controlled, double-blind phase 2 trial comparing the reactogenicity and immunogenicity of a single standard dose to those of a high dose of CVD 103-HgR live attenuated oral cholera vaccine, with Shanchol inactivated oral vaccine as an open-label immunologic comparator" *Clin Vaccine Immunol* 2017; **24** (12): 13 pages.

Zilucoplán (Zilbrysq) para la miastenia grave generalizada
(*Zilucoplan (zilbrysq®) in generalised myasthenia gravis*)
Prescrire International 2025; 34 (272): 179-180

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2025; 28 (4)

Tags: *zilucoplán*, *Zilbrysq*, *miastenia grave generalizada*, *inmunosupresor*, *trastornos pancreáticos y zilucoplán*, *esclerodermia*, *inhibidor del complemento*

Nada nuevo

No se ha realizado un ensayo clínico comparativo entre el *zilucoplán* y otro inmunosupresor. Sus efectos adversos incluyen infecciones posiblemente graves por su efecto inmunosupresor, trastornos pancreáticos y esclerodermia. A mediados de 2025, sus efectos a largo plazo son inciertos.

ZILBRYSQ - *zilucoplán* solución para inyección subcutánea
• **16,6 mg, 23 mg o 32,4 mg** de *zilucoplán* por jeringa precargada, equipada con un sistema para cubrir la aguja después de la administración
UCB Pharma

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

■ **Indicación:** "como complemento del tratamiento de referencia (...) para la miastenia grave generalizada en pacientes adultos con anticuerpos positivos frente a receptores de acetilcolina". [procedimiento centralizado UE]

■ **Dosis:** 1 inyección subcutánea una vez al día en una dosis de:
• 16,6 mg para pacientes que pesen menos de 56 kg;
• 23 mg para pacientes que pesen entre 56 kg y 77 kg;
• 32,4 mg para pacientes que pesen 77 kg o más.

■ **Condiciones de conservación:** entre 2°C y 8°C, o a temperatura ambiente (sin sobrepasar los 30°C) por un único período de hasta tres meses.

La miastenia grave se debe a la presencia de autoanticuerpos que se dirigen contra los componentes de la unión neuromuscular, por lo general contra los receptores de acetilcolina [1]. La enfermedad se presenta como debilidad muscular fluctuante.

En general, las primeras señales clínicas son oculares, y son pasajeras, pero con el tiempo va aumentando el número de músculos afectados y termina en la forma generalizada de la enfermedad. La evolución natural es variable, caracterizada por exacerbaciones intercaladas con períodos de remisión. Algunos

pacientes padecen una exacerbación súbita de los síntomas (crisis miasténica) que puede provocar una insuficiencia respiratoria aguda [1].

El medicamento de referencia para tratar a pacientes con miastenia grave generalizada es la *piridostigmina*, un inhibidor de la colinesterasa que inhibe la degradación de la acetilcolina [1,2]. Cuando la *piridostigmina* no es suficientemente eficaz, el tratamiento se basa en el uso de inmunosupresores a largo plazo, como un corticoesteroide o *azatioprina*. Si estos medicamentos no tienen suficiente eficacia, una opción es añadir *efgartigimod alfa*, un fragmento de anticuerpo que inhibe al receptor de Fc neonatal. Se ha demostrado que, a corto plazo, alivia los síntomas de la miastenia grave generalizada.

Sus principales efectos adversos son reacciones de hipersensibilidad, infecciones de las vías respiratorias y el tracto urinario, y dolor muscular. Para este problema, no se ha establecido claramente la eficacia clínica de los anticuerpos monoclonales que se dirigen contra la proteína del complemento C5, como el *eculizumab* [1, 2].

El *zilucoplán* es un péptido del aminoácido 15 diseñado para inhibir a la proteína del complemento C5; no es un anticuerpo monoclonal [2]. En la Unión Europea, se ha autorizado este inmunosupresor para tratar a adultos con miastenia grave generalizada, como complemento de al menos uno de los medicamentos que se suelen ofrecer para tratar este problema [2].

Un ensayo clínico controlado con placebo de 12 semanas de duración con 174 adultos. No se ha comparado al *zilucoplán* con otro inmunosupresor, especialmente con el *efgartigimod alfa* [2,3]. Su autorización se basa en un ensayo clínico aleatorizado, de doble ciego y controlado con placebo, con una duración de solo 12 semanas, con 174 adultos. Se excluyó a los pacientes con una forma leve de la enfermedad (solo trastornos oculares) o una forma muy grave que requiriera intubación. Todos los pacientes tenían autoanticuerpos dirigidos contra los receptores de acetilcolina y ya habían recibido al menos un medicamento para la miastenia grave. Casi todos los pacientes siguieron recibiendo uno de estos medicamentos durante el ensayo clínico,

principalmente *piridostigmina* y/o un corticoesteroide, en dosis estables [2,3].

El criterio principal de valoración fue el cambio en un puntaje llamado MG-ADL (las siglas en inglés de *Myasthenia Gravis Activities of Daily Living*, o actividades de la vida diaria con miastenia grave) [1-3]. Los pacientes usan este puntaje para evaluar el impacto de algunos trastornos musculares sobre sus actividades de la vida diaria. Va de 0 a 24 (deterioro máximo). El umbral validado para la mejora clínicamente relevante es una reducción de 2 puntos. La media del puntaje inicial era de aproximadamente 11 [1-3].

Tras 12 semanas, la media de la reducción en el puntaje MG-ADL fue de 4,4 puntos en el grupo *zilucoplán*, versus 2,3 puntos en el grupo placebo [2, 3]. Esta diferencia de 2,1 puntos entre los grupos es estadísticamente significativa y se considera clínicamente relevante. El puntaje MG-ADL disminuyó al menos 3 puntos sin un tratamiento de rescate en el 73% versus el 46% de los pacientes, respectivamente (diferencia estadísticamente significativa) [2, 3]. El efecto del *zilucoplán* sobre este puntaje pareció mantenerse en los pacientes que siguieron tomando el medicamento (sin enmascaramiento) durante 48 semanas más [2, 3].

Infecciones, trastornos pancreáticos, etc. Se puede esperar que el *zilucoplán* tenga un perfil de efectos adversos similar al de los anticuerpos monoclonales que se dirigen contra la proteína del complemento C5, entre los que se incluyen: infecciones que pueden ser graves, incluyendo infecciones meningocócicas y neumocócicas; trastornos gastrointestinales; reacciones en el lugar de la inyección; reacciones cutáneas; cefalea; y un posible aumento del riesgo de cáncer a largo plazo [2, 4, 5]. Los efectos adversos reportados durante el ensayo clínico controlado con placebo descrito arriba coinciden con este perfil [2, 4].

La elevación de las enzimas pancreáticas se reportó con más frecuencia con el *zilucoplán* [2,4]. En particular, se reportaron niveles de lipasa que superaban el triple del valor normal en seis pacientes, versus ninguno en el grupo placebo. Durante el desarrollo clínico del *zilucoplán* se reportaron casos de pancreatitis y otros trastornos pancreáticos, como quistes o incluso cáncer. Desde que se empezaron a comercializar, también

se han reportado trastornos pancreáticos con los anticuerpos monoclonales que se dirigen contra la proteína del complemento C5 [2, 4].

Se reportaron casos de esclerodermia (morfea) en pacientes que continuaron el tratamiento con *zilucoplán* a largo plazo. En la mayoría de los casos, este efecto adverso se presentó después de más de un año de tratamiento [2, 6].

No se reportaron infecciones meningocócicas durante el desarrollo clínico del *zilucoplán* [2, 4]. Se exigió que todos los pacientes recibieran una vacuna meningocócica que cubriera los serotipos A, C, W y Y (y B, si estaba disponible) al menos dos semanas antes de empezar el tratamiento, como recomienda el resumen europeo de las características del producto y la información para la prescripción en EE UU [2, 6, 7].

No se dispone de suficientes datos sobre la evaluación del *zilucoplán* en embarazadas. Se debe tener en cuenta el riesgo de transferencia a través de la placenta, que provoca inmunosupresión en el feto [2, 4]. Los datos en monos, con dosis de *zilucoplán* equivalentes a las dosis terapéuticas para humanos, mostraron un aumento de la mortalidad fetal [2, 4, 6]. Como precaución, se debe evitar el *zilucoplán* durante el embarazo y en las mujeres que pudieran quedar embarazadas y no están usando anticonceptivos.

Revisión de la literatura hasta el 4 de febrero de 2025

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

1. Prescrire Editorial Staff “Efgartigimod alfa (Vyvgart®) in generalised myasthenia gravis. Symptoms alleviated in the short term, but very little data beyond two cycles” *Prescrire Int* 2024; **33** (259): 121-123.
2. EMA - CHMP “Public assessment report for Zilbrysq. EMEA/H/C/005450/0000” 14 September 2023: 137 pages.
3. HAS - Commission de la Transparence “Avis-Zilbrysq” 27 March 2024: 30 pages.
4. US FDA - CDER “Application number 216834Orig1s000. Integrated review” 13 November 2023: 172 pages.
5. Prescrire Editorial Staff “Ravulizumab (Ultomiris®) in atypical haemolytic uraemic syndrome” *Prescrire Int* 2022; **31** (242): 267.
6. US FDA “Full prescribing information-Zilbrysq” April 2024.
7. EMA “SmPC-Zilbrysq” 25 May 2024.

Cannabis medicinal

El Consejo de Ministros aprueba el Real Decreto que regula el uso medicinal de cannabis en preparados estandarizados

Ministerio de Sanidad, España

Sede electrónica de Prensa y comunicación, 7 de octubre de 2025

<https://www.sanidad.gob.es/gabinete/notasPrensa.do?id=6761>

- La norma responde a la necesidad de ofrecer una alternativa terapéutica en casos donde los tratamientos convencionales no resultan eficaces, especialmente en pacientes con dolor crónico refractario, epilepsia grave o espasticidad por esclerosis múltiple.
- Las fórmulas magistrales con preparados estandarizados de cannabis solo podrán ser prescritas por médicos especialistas y deberán elaborarse y dispensarse exclusivamente en servicios

de farmacia hospitalaria bajo seguimiento clínico individualizado.

- Los preparados estandarizados deberán estar registrados en la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), garantizando su calidad, seguridad y dosificación adecuada.

El Consejo de Ministros ha aprobado, a propuesta del Ministerio de Sanidad, el Real Decreto que regula el uso de fórmulas magistrales tipificadas elaboradas a partir de preparados estandarizados de cannabis para su uso medicinal.

Esta norma, solicitada por la Comisión de Sanidad y Consumo del Congreso de los Diputados, representa un paso decisivo en la integración del cannabis medicinal en el sistema sanitario, asegurando su utilización con garantías científicas, clínicas y de control sanitario.

Una regulación basada en evidencia y con garantías

El cannabis es una sustancia sujeta a fiscalización internacional; sin embargo, la evidencia científica avalada por organismos internacionales ha demostrado beneficios en algunas condiciones clínicas concretas, como la espasticidad asociada a la esclerosis múltiple, ciertas formas graves de epilepsia refractaria, las náuseas y vómitos derivados de la quimioterapia y el dolor crónico refractario.

En estos supuestos, los medicamentos autorizados pueden resultar insuficientes y las fórmulas magistrales elaboradas a partir de preparados estandarizados de cannabis constituyen una alternativa con potencial valor terapéutico, siempre bajo estricta supervisión médica y farmacéutica.

El Real Decreto no establece, sin embargo, un listado cerrado de indicaciones. En su lugar, determina que los usos clínicos autorizados, junto con las condiciones específicas de elaboración, dosificación y prescripción, se fijarán en las monografías que publique en un plazo de tres meses la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) en el Formulario Nacional.

Este modelo permite una actualización continua en función de los avances científicos y la evidencia clínica disponible, abriendo la puerta a que en el futuro puedan incorporarse nuevas indicaciones, siempre bajo criterios rigurosos de eficacia, seguridad y necesidad médica.

Las fórmulas deberán ser prescritas exclusivamente por médicos especialistas en el ámbito hospitalario, cuando existan razones

clínicas documentadas para su uso. Su elaboración se realizará únicamente en servicios de farmacia hospitalaria autorizados, siguiendo las Normas de Correcta Elaboración y los criterios técnicos definidos en el Formulario Nacional.

Registro, control y seguridad

El decreto también crea un registro público, gestionado por la AEMPS, en el que deberán inscribirse todos los preparados estandarizados de cannabis que se utilicen para elaborar fórmulas magistrales. Estos productos deberán tener una composición definida en THC y/o CBD, cumpliendo con exigentes requisitos de fabricación, trazabilidad y calidad, y estando sujetos a fiscalización adicional cuando contengan más del 0,2% de THC.

Los laboratorios responsables estarán obligados a garantizar la correcta fabricación y distribución, así como a documentar y auditar su cadena de suministro.

Seguimiento clínico y farmacovigilancia

El seguimiento del tratamiento será responsabilidad compartida entre el médico prescriptor y el servicio de farmacia hospitalaria, que deberán evaluar periódicamente la eficacia clínica y la aparición de posibles efectos adversos. En casos excepcionales de vulnerabilidad, dependencia o barreras geográficas, las comunidades autónomas podrán establecer mecanismos de dispensación no presencial, asegurando el acceso equitativo a estos tratamientos.

Con esta regulación, el Gobierno reafirma su compromiso con una medicina más personalizada, segura y basada en la evidencia, ofreciendo una alternativa para quienes no encuentran respuesta eficaz en los medicamentos autorizados.

Nota de SyF: Descargue aquí el texto sometido al trámite de audiencia e información pública del Real Decreto por el que se establecen las condiciones para la elaboración y dispensación de fórmulas magistrales tipificadas de preparados estandarizados de cannabis:

https://www.sanidad.gob.es/normativa/audiencia/docs/DG_74-24_RD_CANNABIS_PARA_IP_Y_AP.pdf

Resistencia Antimicrobiana

Efecto de medicamentos no antibióticos de uso frecuente en el desarrollo de resistencia antimicrobiana en *Escherichia coli* (*The effect of commonly used non-antibiotic medications on antimicrobial resistance development in Escherichia coli*)

H. Chen, S.A. Sapula, J. Turnidge et al.

npj Antimicrob Resist 2025; 3 (73).

<https://doi.org/10.1038/s44259-025-00144-w> libre acceso en inglés

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2025; 28 (4)

Tags: resistencia antimicrobiana en *E. coli*, resistencia de *E. coli* a ciprofloxacino, analgésicos comunes potencian mutagénesis de *E. coli*

Resumen

La resistencia a los antimicrobianos representa una amenaza global para la salud pública. Si bien el uso excesivo de antibióticos es un factor determinante, la evidencia emergente sugiere que Medicamentos No Antibióticos (NAM, por sus siglas

en inglés), también pueden contribuir [como potenciadores de la resistencia]. Esta preocupación es especialmente relevante en las residencias de atención a personas de la tercera edad donde se utilizan con frecuencia tanto NAM como antibióticos.

Investigamos si nueve NAM de uso frecuente en las residencias geriátricas, incluyendo *ibuprofeno*, *diclofenaco*, *acetaminofén*, *furosemida*, *metformina*, *atorvastatina*, *tramadol*, *temazepam* y *pseudoefedrina*, en concentraciones relevantes para el intestino,

potencian la mutagénesis inducida por *ciprofloxacino* en *Escherichia coli*.

Nuestros hallazgos demostraron que el *ibuprofeno* y el *acetaminofén* incrementaron de forma significativa la frecuencia de mutaciones y confirieron resistencia de alto nivel a la *ciprofloxacina*. La secuenciación completa del genoma identificó mutaciones en los genes *GyrA*, *MarR* y *AcrR*, y estos dos últimos se correlacionaron con la sobreexpresión de la bomba de expulsión de fármacos AcrAB-TolC. La exposición simultánea a ambos medicamentos no antibióticos aumentó aún más las tasas de mutación y los niveles de resistencia a la *ciprofloxacina*.

Este estudio pone de relieve el papel subestimado de los medicamentos no antibióticos en la generación de resistencia antimicrobiana y resalta la necesidad de reevaluar los riesgos de la polifarmacia en entornos de atención geriátrica.

Nota de SyF: La bomba de expulsión de fármacos AcrAB-TolC es un sistema de transporte activo compuesto por tres proteínas (*AcrA*, *AcrB* y *TolC*) que está presente en bacterias Gram negativas como la *Escherichia coli* y que atraviesa las capas estructurales de la membrana celular. La mutación de genes que reprimen esta bomba de expulsión de fármacos provoca su sobreexpresión, aumentando así la capacidad bacteriana para expulsar antibióticos como la *ciprofloxacina*, antes de que el antibiótico alcance concentraciones intracelulares letales. Este mecanismo confiere una resistencia cruzada a múltiples clases de antibióticos y explica que la exposición simultánea a fármacos utilizados para el alivio del dolor como el *ibuprofeno* y el *acetaminofén* potencien el desarrollo de cepas de *E. coli* con resistencia antimicrobiana de amplio espectro.

Implementando la Declaración Política sobre la RAMI de 2024: Rendición de cuentas de la industria y equidad en la transformación del sector agroalimentario

(Implementing the 2024 AMR Political Declaration: Industry Accountability and Equity in Agrifood Sector Transformation)

Viviana Munoz Tellez

South Centre Report, 26 de septiembre de 2025

<https://www.southcentre.int/sc-report-on-fao-side-event-26-september-2025/>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2025; 28 (4)*

Tags: equidad, resistencia antimicrobiana (RAMI), sistemas agroalimentarios y resistencia antimicrobiana

El 2 de julio de 2025, en paralelo a la Conferencia de la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO), se celebró un diálogo de alto nivel sobre la resistencia antimicrobiana (RAMI), organizado conjuntamente por los Gobiernos de Kenia y el Reino Unido, South Centre, la FAO y la Plataforma de la Asociación Multisectorial para la RAMI.

El evento tuvo lugar en la sede de la FAO en Roma, con participación presencial y virtual. Embajadores y altos funcionarios de Kenia, Sudáfrica, India y Brasil, entre otros, intervinieron en el segmento de alto nivel. South Centre también fue parte del panel.

El tema del evento “Rendición de cuentas por parte de la industria y equidad en la transformación del sector agroalimentario”, ofreció una oportunidad para establecer un diálogo prospectivo sobre la urgente necesidad de transformar la forma en que se utilizan los antimicrobianos en los sistemas agroalimentarios, y el liderazgo que se requiere del gobierno para el desarrollo e implementación de políticas nacionales que se adapten a los contextos, prioridades y necesidades nacionales para abordar la RAMI y para adoptar medidas que incentiven prácticas responsables en el sector agroalimentario.

Nota de SyF: Acceda aquí al Reporte de South Centre sobre la Implementación de la declaración política sobre la RAMI, disponible en inglés: <https://www.southcentre.int/wp-content/uploads/2025/09/SC-FAO-side-event-2-July-2025-report.pdf>

Diseño de un panel independiente sobre evidencia para la acción en materia de resistencia antimicrobiana: Lecciones de organismos seleccionados en salud global, cambio climático y biodiversidad

(Designing an Independent Panel on Evidence for Action on Antimicrobial Resistance: Lessons from Selected Bodies in Global Health, Climate Change and Biodiversity)

Viviana Munoz Tellez, Francesca Chiara

South Centre, Research Paper No. 222, 16 July 2025:

<https://southcentre.us5.list-manage.com/track/click?u=fa9cf38799136b5660f367ba6&id=86af588c20&e=55f09ff638>

(de libre acceso en inglés)

Este documento propone un marco para el diseño de un Panel Independiente sobre Evidencia para la Acción contra la Resistencia a los Antimicrobianos (IPEA), en respuesta al mandato de la Asamblea General de las Naciones Unidas para 2025. A través de un análisis comparativo de determinados órganos consultivos científicos internacionales, identificamos el mandato del panel como el elemento fundamental que determinará de manera decisiva su composición, alcance,

resultados y estructura de gobernanza. Nuestro marco aborda ámbitos clave como la credibilidad, la integridad científica, la autoridad, la pertinencia de las políticas y la sostenibilidad, al tiempo que establece la equidad como principio fundamental de diseño, no solo garantizando la participación de los países de ingresos bajos y medios, sino diseñando el IPEA para abordar los desequilibrios existentes en la producción y difusión de pruebas sobre la resistencia a los antimicrobianos. Analizamos las

posibles opciones de mandato, desde la síntesis de pruebas hasta las recomendaciones políticas, destacando la importancia de definir una función única y complementaria para el IPEA dentro

del panorama actual de gobernanza de la resistencia a los antimicrobianos (RAMI), a fin de evitar duplicaciones y maximizar el impacto en la respuesta mundial a la RAMI.

Poca integración entre la resistencia antimicrobiana y las estrategias de biodiversidad
(*Limited integration of one health and antimicrobial resistance within biodiversity strategies*)

C. Ching, M.H. Zaman, V.J. Wirtz
Discover Public Health 2025; 22 (612)

<https://link.springer.com/article/10.1186/s12982-025-00974-z>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2025; 28 (4)

Tags: resistencia antimicrobiana, estrategias de biodiversidad segmentadas, Marco Mundial de la Biodiversidad de Kunming-Montreal

Resumen

La resistencia antimicrobiana (RAMI) es un problema que afecta la salud humana, animal y ambiental, por lo que se aborda bajo el enfoque de “Una Sola Salud” (*One Health*). Sin embargo, aunque los antibióticos y la RAMI tienen un fuerte impacto sobre los ecosistemas, las políticas destinadas a proteger la naturaleza

suelen ignorar a los microorganismos (que también forman parte esencial de la biodiversidad).

Esta perspectiva analiza cómo los temas relacionados con la RAMI apenas se han incorporado en las estrategias mundiales de biodiversidad, y se identifican las principales barreras para lograr su mejor integración. Entre los documentos revisados se incluyen el Marco Mundial de la Biodiversidad de Kunming-Montreal y siete estrategias de biodiversidad de distintas regiones.

La OMS advierte de la resistencia generalizada a antibióticos de uso habitual en todo el mundo

Organización Mundial de la Salud
Comunicado de prensa, 13 de octubre de 2025

<https://www.who.int/es/news/item/13-10-2025-who-warns-of-widespread-resistance-to-common-antibiotics-worldwide>

Según un nuevo informe de la Organización Mundial de la Salud (OMS) presentado hoy, en 2023 una de cada seis infecciones bacterianas confirmadas en laboratorio que causaron infecciones habituales en las personas eran resistente a los tratamientos con antibióticos. Entre 2018 y 2023, la resistencia a los antibióticos en las combinaciones de patógeno-antibiótico monitoreadas aumentó en más del 40 %, con un incremento anual medio de entre el 5 % y el 15 %.

Los datos comunicados al Sistema Mundial de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos y de su Uso (Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System o GLASS) de la OMS por más de 100 países son una advertencia de que el aumento de la resistencia a los antibióticos esenciales constituye una amenaza creciente para la salud mundial.

En el nuevo [Informe mundial sobre la vigilancia de la resistencia a los antibióticos 2025](#) [1] se presentan, por primera vez, estimaciones de la prevalencia de la resistencia a 22 antibióticos que se utilizan para tratar infecciones urinarias y gastrointestinales, en el torrente sanguíneo y para tratar la gonorrea. El informe incluye ocho patógenos bacterianos frecuentes –*Acinetobacter spp.*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Salmonella spp.* no tifoidea, *Shigella spp.*, *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pneumoniae*– cada uno relacionado con una o más de dichas infecciones.

El riesgo de la resistencia a los antibióticos varía de un país a otro

La OMS estima que la mayor resistencia a los antibióticos se registra en la Región de Asia Sudoriental y la del Mediterráneo Oriental, donde una de cada tres infecciones notificadas era

resistente. En la Región de África, una de cada cinco infecciones era resistente. La resistencia también es más habitual y se agrava donde los sistemas de salud carecen de capacidad para diagnosticar o tratar patógenos bacterianos.

«La resistencia a los antimicrobianos avanza más rápidamente que los avances en la medicina moderna, con la consiguiente amenaza para la salud de las familias en todo el mundo», declaró el Dr. Tedros Adhanom Ghebreyesus, Director General de la OMS. «A medida que los países fortalecen sus sistemas de vigilancia de la RAMI, debemos usar los antibióticos de manera responsable y asegurarnos de que todas las personas tengan acceso a los medicamentos, pruebas diagnósticas de calidad garantizada y vacunas adecuadas. Nuestro futuro también depende del fortalecimiento de los sistemas para prevenir, diagnosticar y tratar infecciones, de la innovación con antibióticos de nueva generación y de contar con pruebas moleculares rápidas en el lugar donde se presta la atención».

Los patógenos bacterianos gramnegativos constituyen la mayor amenaza

En el nuevo informe se señala que las bacterias gramnegativas farmacorresistentes son cada vez más peligrosas a escala mundial, sobre todo en los países menos equipados para hacerles frente. Entre ellas, *E. coli* y *K. pneumoniae* son las principales bacterias gramnegativas farmacorresistentes detectadas en las infecciones sanguíneas. Estas son las infecciones bacterianas más graves y con frecuencia resultan en sepsis, insuficiencia orgánica e incluso la muerte. Sin embargo, más del 40 % de las infecciones mundiales por *E. coli* y del 55 % por *K. pneumoniae* son resistentes actualmente a las cefalosporinas de tercera generación, el tratamiento de primera elección para esas

infecciones. En la Región de África, la resistencia incluso supera el 70 %.

Otros antibióticos esenciales, gracias a los que se salvan muchas vidas, como los carbapenémicos y las fluoroquinolonas, son cada vez menos eficaces contra *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Salmonella* y *Acinetobacter*. La resistencia a los carbapenémicos, otrora rara, es cada vez más frecuente, lo que reduce las opciones terapéuticas y obliga a recurrir a antibióticos de último recurso. Y estos antibióticos son costosos, de difícil acceso y en muchas ocasiones no están disponibles en los países de ingresos bajos y medianos.

Se ha avanzado mucho en la vigilancia de la RAMI, pero se necesitan más medidas

El número de países que participan en el GLASS se ha cuadruplicado, de 25 países en 2016 a 104 en 2023. Sin embargo, el 48 % de los países no notificaron datos al GLASS en 2023 y aproximadamente la mitad de los países notificantes seguían sin tener sistemas para generar datos fiables. De hecho, los países que se enfrentan a las mayores dificultades carecen de capacidad de vigilancia para evaluar su situación en materia de resistencia a los antimicrobianos.

En la [declaración política sobre la RAMI \[2\]](#) adoptada en la Asamblea General de las Naciones Unidas en 2024 se establecieron metas para hacer frente a la RAMI mediante el fortalecimiento de los sistemas de salud y el uso del enfoque de «Una sola salud» para coordinar los sectores de la salud humana, la sanidad animal y el medio ambiente. Para combatir el creciente desafío de la RAMI, los países deben comprometerse a fortalecer los laboratorios y generar datos de vigilancia fiables, especialmente en zonas insuficientemente atendidas, con objeto de orientar los tratamientos y las políticas.

La OMS hace un llamado a todos los países para que comuniquen datos de calidad sobre la RAMI y el uso de los antimicrobianos al GLASS a más tardar en 2030. Alcanzar esta meta requerirá adoptar medidas concertadas para reforzar la calidad, la cobertura geográfica y el intercambio de datos sobre la vigilancia de la RAMI, a fin de hacer seguimiento de los avances.

Los países deberían ampliar las intervenciones coordinadas concebidas para hacer frente a la resistencia a los antimicrobianos en todos los niveles de la atención de salud y garantizar que las directrices terapéuticas y las listas de medicamentos esenciales estén alineadas con los patrones locales de resistencia.

El informe va acompañado de contenido digital ampliado, disponible en el [tablero GLASS](#) de la OMS [3], que facilita el acceso a resúmenes mundiales y regionales, perfiles de países basados en la cobertura no ajustada de vigilancia y datos sobre la RAMI, así como información detallada sobre el uso de los antimicrobianos.

Referencias

1. WHO. Global antibiotic resistance surveillance report 2025. 13 October 2025

<https://www.who.int/publications/i/item/9789240116337>

2. WHO, Los líderes mundiales se comprometen a tomar medidas decisivas contra la resistencia a los antimicrobianos, 26 de septiembre de 2024. <https://www.who.int/es/news/item/26-09-2024-world-leaders-commit-to-decisive-action-on-antimicrobial-resistance>
3. WHO. GLASS Dashboard. https://worldhealthorg.shinyapps.io/glass-dashboard/_w_3b6af0083a344c0b8a95743744e34736#!/home

Nota de Salud y Fármacos. Una nota publicada en Statnews sobre este informe [1] añade que el número de medicamentos antibacterianos en desarrollo se ha reducido a 90 este año, frente a los 97 de 2023; de estos, solo 15 se consideraron innovadores. Además, no hay datos suficientes para confirmar que 10 de esos agentes innovadores puedan combatir la resistencia cruzada, es decir cuando la resistencia a un antibacteriano podría reducir la eficacia de otro tratamiento.

También hay vacíos en algunas áreas, como las formulaciones pediátricas, los tratamientos orales para uso ambulatorio y las soluciones para abordar la creciente resistencia. Desde julio de 2017, se ha autorizado la comercialización de 17 nuevos agentes antibacterianos, pero solo dos pertenecen a una nueva clase química.

La resistencia antimicrobiana causa más de un millón de muertes anuales.

La tuberculosis sigue siendo la principal causa de muerte por enfermedad infecciosa a nivel mundial, y en 2023 provocó 1,25 millones de fallecimientos. La tuberculosis resistente a los medicamentos es la RAMI más frecuente y letal del mundo, y hace dos años fue responsable de 150.000 muertes. La OMS señaló que 18 de los agentes en desarrollo, si bien son tradicionales, se centran en la tuberculosis resistente a los medicamentos.

En 2021, se lanzó el Fondo de Acción contra la Resistencia Antimicrobiana (*AMR Action Fund*), una ambiciosa iniciativa de la industria farmacéutica para combatir la resistencia a los antibióticos. El objetivo es invertir en pequeñas empresas capaces de desarrollar entre dos y cuatro nuevos antibióticos para 2030. Esta iniciativa comenzó con el respaldo de US\$1.000 millones de varias grandes farmacéuticas, el Banco Europeo de Inversiones y Wellcome Trust. Hasta la fecha, se han realizado diez inversiones.

El mes pasado, la Unión Europea creó la Alianza sobre la Resistencia Antimicrobiana en el Enfoque «Una Salud» (Partnership on One Health Antimicrobial Resistance), que reunirá a 53 organizaciones de 30 países para colaborar en investigación, impulsar políticas y apoyar el acceso a los datos y su mejor uso. Esta iniciativa, con una duración de diez años, contará con una financiación de US\$276 millones.

Referencia

1. Silverman Ed. WHO says the antibacterial pipeline reveals a dual crisis: scarcity and lack of innovation, 2 de octubre de 2025. <https://www.statnews.com/pharmalot/2025/10/02/antibiotics-antibacterials-tuberculosis-infections-medicines-pharma/>

Prescripción

Agonistas de GLP-1 o tirzepatida + levotiroxina: ajuste la dosis de levotiroxina según el peso corporal (GLP-1 agonist or tirzepatide + levothyroxine: adjust the dose of levothyroxine according to body weight)

Prescrire International 2025; 34 (272): 191

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2025; 28 (4)

Tags: Agonistas GLP-1, tirzepatida, levotiroxina, obesidad y GLP-1, Mounjaro, hipertiroidismo y tirzepatida

En 2024, un equipo de EE UU publicó un caso clínico que nos recuerda que la pérdida considerable de peso, sobre todo cuando es inducida por la tirzepatida (Mounjaro) o por un agonista de GLP-1, cambia el requerimiento de levotiroxina de los pacientes con hipotiroidismo [1].

Se prescribió tirzepatida a un hombre de 62 años, que pesaba 132 kg y bajo tratamiento con 200 microgramos diarios de levotiroxina para su hipotiroidismo. Seis meses después, cuando había perdido 40 kg, se presentó en urgencias con palpitaciones, sudor excesivo, confusión y temblor en las manos: se observó fibrilación auricular. Las pruebas de función tiroidea revelaron que el nivel de TSH sérico era extremadamente bajo y el nivel de T4 libre era alto [1].

El paciente había seguido tomando la misma dosis de levotiroxina después de empezar la tirzepatida, sin monitoreo de la función tiroidea. La tirzepatida provocó una pérdida

considerable de peso, a tal punto que la dosis de levotiroxina era excesiva. Esta dosis excesiva potenció la pérdida de peso y empeoró la sobredosis [1].

La dosis de levotiroxina se debe ajustar al peso del paciente. Cualquier pérdida de peso significativa, sin importar la causa, puede modificar el requerimiento de levotiroxina. Además, los agonistas de GLP-1 alteran el tiempo del tránsito intestinal y, por tanto, modifican la absorción intestinal de la levotiroxina [1, 2].

En la práctica, los agonistas del receptor de GLP-1, como la semaglutida y la tirzepatida, afectan la exposición de los pacientes a otros medicamentos, sobre todo la de los que tienen un margen terapéutico estrecho, como la levotiroxina [2]. Si el peso del paciente cambia, se debe ajustar la dosis de levotiroxina según los niveles séricos de TSH.

Referencias

1. Karakus KE et al. "Tirzepatide-induced rapid weight loss-related thyrotoxicosis" *JAMA Intern Med* 2024: online: 2 pages.
2. Prescrire Rédaction "Agonistes du GLP-1, liraglutide, etc." *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2025.

Antibióticos y antiinflamatorios en odontología: uso indebido, riesgos y la urgente necesidad de criterios clínicos (Antibióticos e anti-inflamatórios na odontologia: uso indevido, riscos e a urgente necessidade de critérios clínicos)

Kevin Cavalcante Almeida, Laura Beatriz Sousa Lopes, Nillo Henrik Caetano Belo da Silva, et al.

Revista DCS 2025; 22(83), 2025. DOI: 10.54899/dcs.v22i83.3508

<https://ojs.revistadcs.com/index.php/revista/article/view/3508>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2025; 28 (4)

Tags: Uso de antibióticos y antiinflamatorios en odontología, criterios clínicos de prescripción en odontología, riesgos de la prescripción de antibióticos y antiinflamatorios en odontología

Resumen

El uso de antibióticos y antiinflamatorios en odontología es frecuente, pero a menudo se realiza de forma inadecuada, sin criterios clínicos claros.

Esta revisión sistemática analizó publicaciones divulgadas entre 2019 y 2025, incluyendo guías, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos y estudios observacionales. La evidencia muestra que pocas veces está indicado recetar antibióticos en casos de dolor pulpar y periapical sin signos sistémicos, y que la profilaxis debe restringirse a situaciones específicas, como pacientes con alto riesgo de endocarditis infecciosa.

El uso indiscriminado de clindamicina se ha asociado con un mayor riesgo de infección por *Clostridium difficile*, lo que refuerza la necesidad de utilizar alternativas más seguras. En cirugías dentales, como la extracción de terceros molares y la colocación de implantes, el beneficio de la profilaxis antibiótica es modesto o incierto, y no se recomiendan regímenes prolongados.

Para la analgesia, los AINE, solos o en combinación con paracetamol mostraron ser superiores a los opioides, con un perfil de riesgo menor. Estos resultados resaltan la urgente necesidad de programas de gestión centrados en la odontología, con el objetivo de optimizar el uso racional de las prescripciones, reducir los riesgos y alinear la práctica clínica con la mejor evidencia disponible.

Betabloqueadores después de un infarto de miocardio sin reducción de la fracción de eyección*(Beta-Blockers after Myocardial Infarction without Reduced Ejection Fraction)*

B. Ibanez, R. Latini, X. Rosello, A. Dominguez-Rodriguez et al.

NEJM, 30 de agosto de 2025

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2504735>Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2025; 28 (4)***Tags:** betabloqueadores post infarto, betabloqueadores en pacientes con fracción de eyección conservada**Resumen**

Antecedentes. Las guías vigentes recomiendan el uso de betabloqueantes tras un infarto de miocardio sin reducción de la fracción de eyección y se basan en ensayos clínicos realizados antes de que la reperusión sistemática, la atención invasiva, la revascularización completa y las terapias farmacológicas contemporáneas se convirtieran en práctica estándar.

Métodos. Realizamos un ensayo clínico abierto y aleatorizado en España e Italia para evaluar el efecto del tratamiento con betabloqueadores, en comparación con la ausencia de dicho tratamiento, en pacientes con infarto agudo de miocardio (con o sin elevación del segmento ST) y una fracción de eyección del ventrículo izquierdo superior al 40%. El desenlace primario fue una variable compuesta por muerte por cualquier causa, tener otro infarto u hospitalización por insuficiencia cardíaca.

Resultados. En total, 4.243 pacientes fueron asignados aleatoriamente a recibir tratamiento con betabloqueadores, y 4.262 no los recibieron; tras las exclusiones, 8.438 pacientes fueron incluidos en el análisis principal.

Durante una mediana de seguimiento de 3,7 años, se produjo el desenlace primario en 316 pacientes (22,5 eventos por 1.000

pacientes-año) en el grupo de betabloqueadores y en 307 pacientes (21,7 eventos por 1.000 pacientes-año) en el grupo sin betabloqueadores (cociente de riesgos: 1,04; intervalo de confianza [IC] del 95 %: 0,89 a 1,22; $p = 0,63$).

Se presentó una muerte por cualquier causa en 161 y 153 pacientes, respectivamente (11,2 frente a 10,5 eventos por 1.000 pacientes-año; cociente de riesgos: 1,06; IC del 95 %: 0,85 a 1,33). Se presentó reinfarto (otro infarto) en 143 pacientes (10,2 frente a 10,1 eventos por 1.000 pacientes-año; cociente de riesgos: 1,01; IC del 95 %: 0,80 a 1,27); y hospitalización por insuficiencia cardíaca en 39 pacientes (2,7 frente a 3,0 eventos por 1.000 pacientes-año; cociente de riesgos: 0,89; IC del 95 %: 0,58 a 1,38). No se observaron diferencias aparentes entre los grupos en los resultados de seguridad.

Conclusiones. Tratar con betabloqueadores a los pacientes dados de alta tras un tratamiento invasivo por un infarto de miocardio con una fracción de eyección del ventrículo izquierdo superior al 40%, no pareció tener un efecto sobre la incidencia de muerte por cualquier causa, reinfarto u hospitalización por insuficiencia cardíaca.

Estudio financiado por el Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares Carlos III y otros.

Número en ClinicalTrials.gov: NCT03596385; número EudraCT: 2017-002485-40.

Gliflozinas: mayor riesgo de amputaciones y de procedimientos de revascularización periférica (continuación)*(Gliflozins: increased risk of amputations and peripheral revascularisation procedures (continued))*

Prescrire International 2025; 34 (274): 243

<https://jamanetwork.com/journals/jama-health-forum/fullarticle/2836434>Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2025; 28 (4)***Tags:** Gliflozinas y riesgo de amputaciones, Gliflozinas y revascularización periférica, empagliflozina, Jardiance, saxagliptina, Onglyza, alogliptina, Vipidia

Un estudio investigó el riesgo de enfermedad arterial periférica grave en pacientes que tomaban una gliflozina o una gliptina [1]. Usando la base de datos de la Administración de Salud para Veteranos de EE UU, los autores formaron una cohorte de pacientes que habían empezado un tratamiento para la diabetes con una gliflozina (principalmente *empagliflozina* [Jardiance] o una gliptina (principalmente *saxagliptina* [Onglyza] o *alogliptina* [Vipidia] entre 2000 y 2016.

Al inicio del tratamiento, la mitad de los pacientes eran mayores de 69 años, habían tenido diabetes durante más de 10 años y tenían un nivel de hemoglobina glucosilada (HbA1c) que superaba el 8,4%. Se comparó a 76.072 consumidores de gliflozina con 75.833 consumidores de gliptina. El criterio principal de valoración compuesto fue: amputaciones y procedimientos de revascularización periférica [1].

Tras una mediana de seguimiento de aproximadamente ocho meses, y tomando en cuenta diferentes factores de riesgo, el riesgo fue más alto con las gliflozinas que con las gliptinas: cociente de riesgos ajustado (aHR) 1,18; intervalo de confianza del 95% [IC95]: 1,08-1,29. Tras cuatro años, la probabilidad acumulada de eventos relacionados con la enfermedad arterial periférica fue del 4% con una gliflozina, versus el 2,8% con una gliptina [1].

Entre los consumidores de gliflozinas, hubo 6,4 amputaciones por año por cada 1.000 pacientes, versus 5,7 con una gliptina (HR 1,15; IC95: 1,02-1,29), y 6,5 procedimientos de revascularización periférica por año por cada 1.000 pacientes, versus 5,6 con una gliptina (HR 1,25; IC95: 1,11-1,41) [1].

En la práctica, este estudio cuantifica el riesgo conocido de enfermedad arterial periférica y de amputación asociado a las gliflozinas [2]. Estos datos justifican que se eviten las gliflozinas en pacientes que tienen un riesgo más alto de padecer esos

eventos, por ejemplo, debido a una enfermedad arterial periférica preexistente.

Referencias

1. Griffin KE et al. "Use of SGLT2i versus DPP-4i as an add-on therapy and the risk of PAD-related surgical events (amputation, stent placement, or vascular surgery): A cohort study in veterans with diabetes" *Diabetes Care* 2025; 48: 11 pages.
2. Prescrire Rédaction "Gliflozines (anti-SGLT2)" Interactions Médicamenteuses Prescrire 2025.

Tramadol frente a placebo para el dolor crónico: revisión sistemática con metaanálisis y análisis secuencial de ensayos (*Tramadol versus placebo for chronic pain: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis*)

J.A. Barakji, M. Maagaard, J.J. Petersen et al

BMJ Medicina Basada en Evidencia, 7 de octubre de 2025. Doi: 10.1136/bmjebm-2025-114101

<https://ebm.bmj.com/content/early/2025/09/26/bmjebm-2025-114101>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2025; 28 (4)

Tags: beneficios y daños del tramadol, tramadol para tratar dolor crónico, tramadol en adultos con dolor crónico

Resumen

Objetivos: Evaluar los beneficios y los daños del tramadol frente a placebo en adultos con dolor crónico.

Diseño: Se realizó una revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados con metaanálisis, siguiendo los métodos de Análisis Secuencial de Ensayos (*Trial Sequential Analysis*) y la metodología GRADE para valorar la certeza de la evidencia, (por su sigla en inglés, *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*).

Fuentes de datos: Se buscaron ensayos clínicos aleatorizados publicados y no publicados en la Biblioteca Cochrane, MEDLINE, Embase, Science Citation Index y BIOSIS, desde su inicio hasta el 6 de febrero de 2025.

Criterios de elegibilidad para la selección de estudios: Los estudios fueron elegibles para su inclusión si se trataba de ensayos clínicos aleatorizados, publicados y no publicados, que comparaban tramadol frente a placebo en adultos con cualquier tipo de dolor crónico. El riesgo de sesgo se evaluó según el Manual Cochrane para Revisiones Sistemáticas de Intervenciones.

Principales mediciones de resultado: Las mediciones principales de resultados fueron el nivel de dolor, los eventos adversos, la calidad de vida, la dependencia, el abuso y los síntomas depresivos.

Resultados: Se incluyeron 19 ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo con un total de 6.506 participantes. Todos los desenlaces presentaron alto riesgo de sesgo. El

metaanálisis y el análisis secuencial de ensayos mostraron un efecto beneficioso del tramadol sobre el dolor crónico, con una reducción promedio de 0,93 puntos en la escala numérica del dolor (IC 97,5%: -1,26 a -0,60; $p < 0,0001$; certeza baja de la evidencia). Sin embargo, esta mejoría fue menor que la diferencia mínima clínicamente importante (predefinida en 1,0 punto), por lo que su relevancia clínica es limitada.

El análisis estadístico mediante regresión beta-binomial mostró que el tramadol aumentó más del doble el riesgo de eventos adversos graves (OR 2,13; IC 97,5%: 1,29–3,51; $p = 0,001$; certeza moderada de la evidencia), especialmente en términos de eventos cardíacos y la aparición de neoplasias. No se pudo analizar el impacto sobre la calidad de vida por falta de datos.

El tramadol también incrementó el riesgo de efectos adversos no graves, como náusea (NNH=7, por su sigla en inglés *Number Needed to Harm*), mareo (NNH=8), estreñimiento (NNH=9) y somnolencia (NNH=13), todos con evidencia de muy baja certeza. (*Nota SyF: El Número Necesario para Dañar -NNH- indica cuántas personas deben recibir un tratamiento para que una de ellas presente un efecto adverso adicional en comparación, en este caso, con el grupo placebo. Por ejemplo, un NNH de 7 para náusea implica que, por cada siete personas tratadas con tramadol, una experimentará náusea, lo que no habría ocurrido con placebo.*)

Conclusión: El tramadol podría reducir levemente el dolor crónico, aunque la evidencia es de baja certeza y la mejoría no es clínicamente significativa. En contraste, el tramadol incrementa el riesgo de efectos adversos, tanto graves (certeza moderada) como no graves (certeza muy baja). En conjunto, los riesgos potenciales del tramadol parecen superar sus limitados beneficios para el tratamiento del dolor crónico.

Enfermedades Infecciosas

Estimación del impacto histórico de los programas de vacunación en respuesta a brotes en 210 episodios registrados en países de bajos y medianos ingresos (*Estimating the historical impact of outbreak response immunisation programmes across 210 outbreaks in low and middle-income countries*)

D. Delport, A.M. Muellenmeister, G. MacKechne, S. Vaccher, T. Mengistu, D. Hogan et al.
BMJ Global Health. 2025;10:e016887.

<https://gh.bmj.com/content/10/7/e016887> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2025; 28 (4)

Tags: programas de vacunación, respuesta a brotes, sarampión, ébola, fiebre amarilla, colera, meningitis meningocócica, costos de programas de vacunación, casos evitados por vacunación

Resumen

Contexto: Los brotes de enfermedades prevenibles por vacunación continúan siendo un desafío importante en los países de ingresos bajos y medianos (PIBM), y se requieren programas de vacunación de respuesta a brotes (*Outbreak Response Immunisation* u ORI) para contener la propagación. Este estudio estimó el impacto histórico que tuvieron dichos programas entre los años 2000 y 2023, evaluando los casos, muertes, años de vida ajustados por discapacidad (AVAD o DALYs, por sus siglas en inglés *disability-adjusted life years*) y el ahorro económico que estos programas aportaron a la sociedad. Se tuvieron en cuenta los brotes de sarampión, ébola, fiebre amarilla, colera, meningitis meningocócica que ocurrieron en PIBM entre el 2000 y el 2023.

Métodos: Se analizaron 210 brotes ocurridos en 49 países, correspondientes a cinco enfermedades prevenibles por vacuna: sarampión (51 brotes), cólera (40), fiebre amarilla (88), meningitis meningocócica (24) y ébola (7). Los datos se obtuvieron de reportes públicos de brotes y de la literatura científica.

Se calibraron los modelos basados en agentes para cada enfermedad, de forma que, tras controlar por los niveles basales de cobertura, tiempo de respuesta, tasa de vacunación y variables medioambientales o de prevalencia de la enfermedad, los brotes observados fueran similares quedaran dentro de la distribución de los brotes simulados. Para cada brote se comparó la práctica habitual con la no implementación de ORI.

Hallazgos: En los 210 brotes analizados, se estima que los programas ORI lograron prevenir aproximadamente 5,81 millones de casos (intervalo de incertidumbre del 95%: 5,75–5,87 millones), incluyendo 4,01 millones de casos de sarampión, 283.000 casos de cólera, 1,50 millones de casos de fiebre amarilla, 21.300 casos de meningitis y 820 casos de ébola. Asimismo, se habrían evitado alrededor de 327.000 muertes (317.000–338.000), de las cuales 20.000 correspondieron a sarampión, 5.215 a cólera, 300.000 a fiebre amarilla, 1.599 a meningitis y 381 a ébola.

En términos de años de vida ajustados por discapacidad (AVAD), los programas de respuesta evitaron cerca de 14,6 millones de AVAD (14,1–15,1 millones), incluyendo 1,27 millones atribuibles al sarampión, 220.000 al cólera, 13 millones a la fiebre amarilla, 113.000 a la meningitis y 16.600 al ébola.

Desde la perspectiva económica, estas intervenciones habrían ahorrado aproximadamente US\$31.700 millones (US\$29.000–34.900 millones), con el mayor beneficio asociado a la fiebre amarilla (US\$30.700 millones), seguida por el sarampión (US\$710 millones), meningitis (US\$97,6 millones), cólera (US\$156 millones) y ébola (US\$6,7 millones).

En general, cuanto más pronto se inició el programa ORI tras detectarse un brote, mayor fue su impacto [en la reducción de casos, muertes y costos].

Interpretación: Los programas de vacunación implementados durante brotes han tenido un impacto determinante en la reducción de casos, muertes y pérdidas económicas asociadas a enfermedades inmunoprevenibles en países de ingresos bajos y medianos.

Fluoroquinolonas: hipertensión intracraneal (*Fluoroquinolones: intracranial hypertension*)

Prescrire International 2025; 34 (273): 220

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2025; 28 (4)

Tags: Fluoroquinolonas, hipertensión intracraneal, tratamiento con fluoroquinolonas, edema cerebral y ciprofloxacina, pefloxacina, levofloxacina, ofloxacina, norfloxacina, moxifloxacina, ceguera y pefloxacina, efectos adversos de fluoroquinolonas, balance riesgo-beneficio de fluoroquinolonas

- Entre 1985 y 2023, en la base de datos de farmacovigilancia francesa se registraron 17 reportes de hipertensión intracraneal asociada al tratamiento con una fluoroquinolona. Se reportaron diferentes trastornos visuales, incluyendo un caso de ceguera. Una mujer murió.

En 2024, un centro regional de farmacovigilancia francés (CRPV) identificó 17 reportes de hipertensión intracraneal atribuida a una fluoroquinolona registrados en la base de datos de farmacovigilancia francesa en el período de 1985 a 2023. Los pacientes afectados (ocho hombres y siete mujeres) tenían entre 7 y 77 años (mediana de edad de 27 años). Cinco pacientes tenían 15 años o menos. Un paciente tenía sobrepeso, y dos eran obesos (mediana del índice de masa corporal de 23,8 kg/m²).

Las fluoroquinolonas implicadas fueron *ciprofloxacina* (siete casos), *pefloxacina* (tres casos), *levofloxacina* (dos casos), *ofloxacina* (dos casos), *norfloxacina* (dos casos) y *moxifloxacina* (un caso). Estos antibióticos se habían prescrito para diferentes

infecciones, incluyendo infección urinaria, sepsis posquirúrgica u osteítis/osteomielitis [1, 2].

La mediana del intervalo desde el inicio del tratamiento hasta la aparición de la hipertensión intracraneal fue de 14 días (rango: de un día a un año). Tres pacientes presentaron edema cerebral, y siete papiledema [2]. Entre los desenlaces conocidos (13 casos), el trastorno se resolvió rápidamente tras interrumpir la fluoroquinolona en 11 casos: en algunos casos también se administró el diurético *acetazolamida* o se drenó el líquido cefalorraquídeo.

Además de cefalea y náuseas o vómitos, se reportaron trastornos visuales en cuatro pacientes, a saber: diplopía bilateral (dos casos), estrabismo agudo (un caso) y pérdida parcial de la visión (dos casos). Se reportaron convulsiones en dos pacientes, confusión mental en dos pacientes de 70 y 77 años, y trastornos conductuales con nerviosismo y agresividad en dos pacientes de 7 y 12 años [2].

Se describió detalladamente un caso de ceguera en un paciente de 12 años que había tomado *pefloxacina*. Los síntomas de hipertensión intracraneal aparecieron al tercer día del tratamiento, y se interrumpió la fluoroquinolona 11 días después.

Una mujer de 31 años entró en coma y murió pocas horas después de tomar la primera dosis de *ciprofloxacina*. Una resonancia magnética cerebral mostró hipertensión intracraneal con edema cerebral difuso y hernia cerebral (no se proveyeron más detalles) [1, 2].

La asociación entre la exposición a fluoroquinolonas y la hipertensión intracraneal se evaluó haciendo un análisis de desproporcionalidad de casos y controles utilizando la base de datos de farmacovigilancia francesa (a). Se reportó hipertensión intracraneal con una frecuencia aproximadamente 2,5 veces mayor con las fluoroquinolonas que con otros medicamentos incluidos en la base de datos (razón de probabilidades de reporte [ROR] 2,6; intervalo de confianza del 95%: 1,6-4,2) [1,2].

La hipertensión intracraneal es un efecto adverso grave que se menciona en los resúmenes franceses de las características de los productos (RCP) que contienen *ciprofloxacina*, *levofloxacina*, *moxifloxacina*, *ofloxacina* y *pefloxacina*, pero no de los productos que contienen *norfloxacina* [3].

La hipertensión intracraneal se presenta predominantemente como cefalea y pérdida del campo visual, con papiledema que casi siempre se observa en la oftalmoscopia. Las complicaciones principales son trastornos visuales, que pueden provocar ceguera permanente [4]. La hipertensión intracraneal es más frecuente en mujeres y en pacientes con obesidad o que hayan aumentado de peso recientemente [4,5]. Se desconoce el mecanismo por el cual las fluoroquinolonas provocan hipertensión intracraneal.

Los efectos adversos de las fluoroquinolonas hacen que su balance riesgo-beneficio para muchas infecciones habituales sea desfavorable, y entre ellos se incluyen: trastornos neuropsiquiátricos, trastornos relacionados con lesiones de la fibra de colágeno (trastornos musculoesqueléticos, aneurisma y disección aórtica), desprendimiento de retina y arritmias (en ocasiones mortales) debido a la prolongación del intervalo QT [6,7]. El riesgo de hipertensión intracraneal es una de muchas razones por las que se debe abordar con cuidado el uso de las fluoroquinolonas [7].

En la práctica, si un paciente tratado con fluoroquinolonas presenta cefalea o alteraciones visuales o las que padecía empeoran, es muy importante considerar la hipertensión intracraneal inducida por medicamentos. Por lo general, al discontinuar rápidamente el tratamiento los síntomas se resuelven, lo que previene la ceguera.

a- El “análisis de desproporcionalidad” es un método que se usa para identificar señales de seguridad analizando los reportes incluidos en una base de datos de farmacovigilancia. Consiste en determinar la proporción de reportes de un efecto adverso específico asociado al medicamento en cuestión, comparado con la proporción de reportes de este efecto adverso que se relacionen con otros medicamentos, que se consideran controles. Este tipo de estudio aporta evidencia de baja calidad, por la influencia de factores como el nivel de motivación para enviar reportes espontáneos y el nivel de exposición de la población al medicamento en cuestión (ref. 8).

Referencias seleccionadas de la búsqueda bibliográfica de Prescrire

1. Azzouz B et al. “Idiopathic intracranial hypertension secondary to fluoroquinolone therapy: French pharmacovigilance data” *Fundam Clin Pharmacol* 2024; **38** (Suppl 1): 95 (poster + abstract PS-003: full version 2 pages).
2. Hureauux A et al. “Idiopathic intracranial hypertension secondary to fluoroquinolone therapy: French pharmacovigilance data review” *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2024; **43**: 379-381.
3. ANSM “RCP-Ciflox” 11 July 2024 + “RCP-Izilox” 16 July 2024 + “RCP-Norfloxacin EG” 8 June 2023 + “RCP-Ofloset” 1 July 2023 + “RCP-Tavanic” 1 July 2023 + “RCP Peflaxine” 30 November 2015.
4. Lee AG et al. “Idiopathic intracranial hypertension (pseudotumor cerebri): Clinical features and diagnosis” UpToDate. www.uptodate.com accessed 23 January 2025: 30 pages.
5. Chen J et al. “Epidemiology and risk factors for idiopathic intracranial hypertension” *Int Ophthalmol Clin* 2014; **54** (1): 12 pages.
6. Prescrire Rédaction “Fluoroquinolones” Interactions Médicamenteuses Prescrire 2025.
7. Prescrire Rédaction “Dans l’actualité – Fluoroquinolones: des effets indésirables graves qui justifient de cibler attentivement leur utilisation” 26 July 2024.
8. Prescrire Rédaction “C’est-à-dire? Analyse dite de disproportionnalité” *Rev Prescrire* 2025; **45** (498): 276.

Las reacciones adversas a medicamentos, en particular las alteraciones hepáticas, conducen a la interrupción del tratamiento antituberculoso: Estudio de cohorte retrospectivo

(Adverse drug reactions, particularly liver disorders, drive interruptions in anti-tuberculosis treatment: A retrospective cohort study)

E. Dixon, E. Biraua, E. Brencsens, V. Pasuks, V. Riekstina, A. Sperberga, M. Muckian, J. Dear, et al.

Br J Clin Pharmacol. 1–10, 11 de agosto de 2025

<https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/bcp.70197> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2025; 28 (4)

Tags: reacciones adversas a medicamentos, alteraciones hepáticas por fármacos, interrupción del tratamiento antituberculoso

Resumen

Objetivos: Las reacciones adversas a medicamentos (RAM) son un factor clave en la interrupción u omisión de dosis del tratamiento antituberculoso (TB). Nuestro objetivo fue determinar la magnitud de las interrupciones relacionadas con las RAM, describir sus patrones y analizar qué tipos de RAM se asociaron con mayor frecuencia con la interrupción u omisión de dosis del tratamiento antituberculoso.

Métodos: Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo con adultos (≥ 18 años) que iniciaron el régimen antituberculoso estándar de seis meses para TB sensible a los medicamentos, en una clínica ambulatoria de Riga, Letonia, entre mayo de 2015 y septiembre de 2022, y que habían omitido al menos una dosis. Los datos se recopilaban de las historias clínicas y los registros de observación de la administración de la terapia. Las dosis perdidas se clasificaron como interrupción temprana o faltas esporádicas. Se emplearon análisis descriptivos y gráficos tipo “lasaña” (en capas), para visualizar los datos.

Resultados: 54 de los 174 pacientes incluidos (31%, CI: 24.2–37.9%) omitieron dosis debido a RAM. En total, de las 31.320 dosis previstas, se omitieron 4.217 (13.5%, CI: 13.1–13.9%); de las dosis perdidas, 880 (20.9%, CI: 19.6–22.1%) se omitieron por RAM. Dieciocho pacientes (10,3%) interrumpieron tempranamente el tratamiento, dos de los cuales fue a causa de una RAM.

Las dosis omitidas por RAM fueron menos frecuentes, pero cuando ocurrían, la interrupción del tratamiento tendía a ser más prolongada. Más de la mitad (479/849 o 56,4%) de las omisiones esporádicas no relacionadas con RAM duraron un día, mientras que la mayoría de las interrupciones asociadas a RAM duraron varios días, solo el 9,1% (7/77) duró un día. Los trastornos del hepatobiliares fueron el tipo de reacción adversa que con mayor frecuencia fue responsable de las interrupciones, con una duración mediana de suspensión de 15 días (IC: 13–22).

Conclusión Nuestro estudio subraya la importancia de las RAM como causa de omisión de dosis del tratamiento antituberculoso, en particular las relacionadas con trastornos hepatobiliares. Se requieren regímenes menos propensos a las RAM y que los sistemas de salud incluyan estructuras sólidas de apoyo para los pacientes a fin de minimizar la interrupción del tratamiento y reducir resultados desfavorables.

El Adulto Mayor

Lecanemab. La FDA recomendará un seguimiento adicional y más temprano mediante resonancia magnética para los pacientes con enfermedad de Alzheimer que toman Leqembi (lecanemab) (FDA to recommend additional, earlier MRI monitoring for patients with Alzheimer’s disease taking Leqembi [lecanemab])

U.S. Food & Drug Administration

Comunicación de seguridad de medicamentos de la FDA, 28 de agosto de 2025

<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-recommend-additional-earlier-mri-monitoring-patients-alzheimers-disease-taking-leqembi-lecanemab>

Publicado en Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2025; 28 (4)

Tags: Monitoreo de pacientes que reciben Leqembi, anomalías en las imágenes relacionadas con la presencia de amiloide y edema (ARIA-E), Alzheimer y lecanemab

La monitorización temprana con resonancia magnética puede ayudar a identificar a los pacientes que experimentan inflamación cerebral o acumulación de líquido y a fundamentar la toma de decisiones sobre el tratamiento.

¿Qué problema de seguridad está anunciando la FDA?

La FDA recomienda realizar una Resonancia Magnética (RM) adicional y más temprana, antes de la tercera infusión, en pacientes con enfermedad de Alzheimer que reciben Leqembi (lecanemab). Esta monitorización temprana permite identificar a personas con anomalías en las imágenes relacionadas con la presencia de amiloide y edema (ARIA-E, amyloid and edema

beta- related imaging abnormalities), que se caracteriza por inflamación o acumulación de líquido en el cerebro. Las ARIA-E suelen ser asintomáticas, aunque se pueden presentar eventos graves y potencialmente mortales, como convulsiones y estado epiléptico, e incluso se han registrado fallecimientos.

La comunidad de pacientes con Alzheimer conoce los eventos adversos relacionados con anomalías en las imágenes relacionadas con la presencia de amiloide y edema asociados a Leqembi, y la información actual para la prescripción recomienda realizar una resonancia magnética antes de las infusiones 5, 7 y 14. Sin embargo, tras un análisis exhaustivo de este problema de seguridad, la Agencia determinó que hacer una resonancia magnética de control adicional, antes de la tercera infusión, podría ayudar a identificar los eventos adversos

relacionados con anomalías en las imágenes relacionadas con la presencia de amiloide y edema de forma más temprana.

Las anomalías en las imágenes relacionadas con la presencia de amiloide y edema pueden progresar tras su detección inicial mediante resonancia magnética. La identificación de pacientes con anomalías en las imágenes relacionadas con la presencia de amiloide y edema puede llevar a los profesionales sanitarios, a los pacientes y a sus familias a retrasar o interrumpir el tratamiento con Leqembi para tratar de mitigar estos eventos graves y, en algunos casos, mortales.

¿Qué está haciendo la FDA?

Exigimos que la información para la prescripción de Leqembi (*lecanemab*) incluya una resonancia magnética de control más temprana, entre la segunda y la tercera infusión. Esta modificación se incluirá en el esquema de seguimiento (sección 2.3) de la información para la prescripción. Mientras tanto, queremos informar al público sobre este tema.

¿Qué es Leqembi (*lecanemab*)?

Leqembi (*lecanemab*) es un anticuerpo dirigido contra la beta-amiloide, que la FDA aprobó en 2023 para retrasar la progresión de la enfermedad de Alzheimer en pacientes con deterioro cognitivo leve o demencia leve. Leqembi se administra mediante infusión de anticuerpos que elimina la beta-amiloide del cerebro. La beta-amiloide es un fragmento proteico que desempeña un papel importante en el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer al formar depósitos en el cerebro llamados placas y alterar su funcionamiento.

Los síntomas de la demencia incluyen la pérdida de memoria, la dificultad para resolver problemas y la capacidad de pensar con claridad, lo que puede interferir con la vida diaria. La enfermedad de Alzheimer es el tipo más frecuente de demencia. Es una enfermedad progresiva e irreversible que suele afectar a personas mayores de 60 años. En 2020, había aproximadamente 6,9 millones de personas con enfermedad de Alzheimer en EE UU, y es la séptima causa principal de muerte entre los adultos estadounidenses.

¿Qué deben hacer los pacientes y sus cuidadores?

Los pacientes que hayan comenzado recientemente el tratamiento con Leqembi deben consultar con su profesional sanitario sobre la posibilidad de realizar una resonancia magnética para detectar anomalías en las imágenes relacionadas con la presencia de amiloide y edema entre la segunda y la tercera infusión. Si experimentan síntomas de anomalías en las imágenes relacionadas con la presencia de amiloide y edema, como dolor de cabeza, confusión, mareo, cambios en la visión, náuseas, dificultad para caminar o convulsiones, deben contactar inmediatamente con su profesional sanitario o acudir al servicio de urgencias del hospital más cercano. Si no pueden contactar con su profesional sanitario, sus cuidadores deben hacerlo en su nombre.

¿Qué deben hacer los profesionales de la salud?

Los profesionales sanitarios deben conocer las nuevas recomendaciones y realizar resonancias magnéticas de control a los pacientes entre la segunda y la tercera infusión de Leqembi. Deben aconsejar a los pacientes (o a sus cuidadores) que se pongan en contacto con ellos de inmediato si experimentan

síntomas de anomalías en las imágenes relacionadas con la presencia de amiloide y edema, como dolor de cabeza, confusión, mareo, alteraciones visuales, náuseas, afasia, debilidad o convulsiones. En tal caso, deberán solicitar resonancias magnéticas urgentes.

Si se diagnostica ARIA-E, los profesionales sanitarios deben hablar con los pacientes y sus cuidadores sobre la posible necesidad de retrasar o interrumpir el tratamiento con Leqembi. Consulte los criterios de suspensión de la dosis en la ficha técnica aprobada (USPI), sección 2.3, tabla 1. Las anomalías en las imágenes relacionadas con la presencia de amiloide y edema, con o sin síntomas, puede progresar tras su detección inicial mediante resonancia magnética.

¿Qué descubrió la FDA?

Durante la farmacovigilancia rutinaria, la FDA identificó seis muertes al inicio del tratamiento, lo que motivó un análisis exhaustivo de los desenlaces graves y fatales relacionados con anomalías en las imágenes relacionadas con la presencia de amiloide y edema antes de la quinta infusión de Leqembi.

En el análisis, la FDA identificó 101 casos de anomalías en las imágenes relacionadas con la presencia de amiloide y edema graves (lea la siguiente sección del resumen de datos). De estos casos notificados, dos (2%) ocurrieron entre la segunda y la tercera infusión, 22 (22%) entre la tercera y la cuarta, 41 (40%) entre la cuarta y la quinta, y 36 (36%) después de la quinta infusión.

En total, se registraron 24 casos graves de anomalías en las imágenes relacionadas con la presencia de amiloide y edema antes de la cuarta infusión. Todos los pacientes presentaron síntomas que motivaron la realización de una resonancia magnética no programada para su evaluación clínica.

Esta revisión de casos no incluyó a los pacientes asintomáticos con anomalías en las imágenes relacionadas con la presencia de amiloide y edema que no fueron identificados hasta un momento posterior, durante las resonancias magnéticas programadas, lo que podría subestimar la incidencia de anomalías en las imágenes relacionadas con la presencia de amiloide y edema al inicio del tratamiento.

Los pacientes con ARIA-E pueden presentar progresión de los síntomas o de las alteraciones en las pruebas de imagen tras la detección inicial mediante resonancia magnética. Por ello, es importante detectarlos precozmente, tanto mediante evaluación clínica como mediante resonancia magnética, para determinar en qué casos puede ser necesario retrasar o interrumpir el tratamiento.

Resumen de Datos

Durante la farmacovigilancia de rutina, la FDA identificó seis casos mortales de anomalías en las imágenes relacionadas con amiloide y edema (ARIA-E) al inicio del tratamiento. Estos fallecimientos motivaron un análisis exhaustivo de los desenlaces graves y mortales de ARIA-E ocurridos antes de la quinta infusión de Leqembi (*lecanemab*). Este análisis incluyó datos de los informes del Sistema de Notificación de Eventos Adversos de la FDA (FAERS), bibliografía y la información solicitada al que presentó la solicitud de comercialización.

En el análisis exhaustivo, la FDA identificó 101 casos graves de anomalías en las imágenes relacionadas con la presencia de amiloide y edema en FAERS. De estos informes de casos, dos (2%) ocurrieron entre la segunda y la tercera infusión, 22 (22%) ocurrieron entre la tercera y la cuarta infusión, 41 (40%) ocurrieron entre la cuarta y la quinta infusión, y 36 (36%) ocurrieron después de la quinta infusión.

En total, se registraron 24 casos graves de anomalías en las imágenes relacionadas con la presencia de amiloide y edema antes de la cuarta infusión. Los 24 pacientes diagnosticados con anomalías en las imágenes relacionadas con la presencia de amiloide y edema antes de la cuarta infusión presentaron síntomas, lo que motivó la realización de una resonancia magnética (RM) no programada para hacer una evaluación clínica temprana.

Esta revisión de casos no incluye a los pacientes asintomáticos que podrían haber presentado anomalías en las imágenes relacionadas con la presencia de amiloide antes de la tercera infusión, pero que no fueron identificados hasta el momento en que se hizo una resonancia magnética programada, lo que podría subestimar la incidencia de anomalías en las imágenes relacionadas con la presencia de amiloide y edema en etapas más tempranas del tratamiento.

La FDA también completó una revisión de los seis casos mortales. De los seis fallecimientos identificados en la revisión original, solo uno fue inicialmente asintomático y se detectó en la primera resonancia magnética de control (es decir, antes de la quinta infusión). Los cinco restantes desarrollaron síntomas entre 0 y 8 días después de su última infusión, lo que motivó la realización de resonancias magnéticas urgentes.

Cuatro de estos casos desarrollaron síntomas después de la tercera infusión, y el último caso, después de la cuarta infusión. Los cuatro fallecimientos ocurridos poco después de la tercera infusión sugieren un proceso en desarrollo que probablemente ya estaba presente en el momento de la infusión, dada la gravedad de los síntomas y su aparición relativamente rápida tras la tercera infusión. La identificación temprana de anomalías en las imágenes relacionadas con la presencia de amiloide y edema podría permitir retrasar o interrumpir el tratamiento con Leqembi para mitigar potencialmente eventos graves y, en algunos casos, mortales.

¿Cuál es mi riesgo o el de mi ser querido?

Todos los medicamentos pueden tener efectos secundarios, incluso cuando se usan correctamente. Los pacientes pueden tener un mayor riesgo de anomalías en las imágenes relacionadas con la presencia de amiloide y edema debido a factores genéticos específicos u otras afecciones médicas subyacentes. Sin embargo, la respuesta a los medicamentos varía de una persona a otra. Por lo tanto, no podemos determinar la probabilidad exacta de que una persona experimente anomalías en las imágenes relacionadas con la presencia de amiloide y edema u otros efectos secundarios al tomar Leqembi. Consulte con su médico si tiene preguntas o inquietudes sobre los riesgos de este medicamento.

¿Cómo puedo informar sobre los efectos adversos de Leqembi?

Para ayudar a la FDA a rastrear los problemas de seguridad con los medicamentos, instamos a los pacientes y a los profesionales de la salud a que informen sobre los efectos secundarios relacionados con Leqembi u otros medicamentos al programa [MedWatch de la FDA](#) utilizando la información del cuadro “.

Datos sobre Leqembi

- Leqembi (lecanemab) es un anticuerpo dirigido contra la proteína beta amiloide que la FDA aprobó en 2023 para retrasar la progresión de la enfermedad de Alzheimer. Está indicado para pacientes con deterioro cognitivo leve o demencia leve.
- Se trata de una infusión de anticuerpos que elimina la beta-amiloide del cerebro.
- La dosis recomendada es de 10 mg/kg, que debe diluirse y luego administrarse como infusión intravenosa durante aproximadamente una hora, una vez cada dos semanas.
- Las reacciones adversas más frecuentes incluyen reacciones relacionadas con la infusión, anomalías en las imágenes relacionadas con la presencia de amiloide y hemorragia o anomalías en las imágenes relacionadas con la presencia de amiloide y edema y dolor de cabeza.
- Leqembi puede provocar síntomas graves y potencialmente mortales de anomalías en las imágenes relacionadas con el amiloide con edema (ARIA-E) (es decir, hinchazón cerebral o acumulación de líquido).
- Las anomalías en las imágenes relacionadas con la presencia de amiloide y edema pueden manifestarse con dolor de cabeza, confusión, mareo, alteraciones visuales, náuseas, afasia, debilidad o convulsiones. Sin embargo, muchos pacientes no presentan síntomas.
- Para identificar a los pacientes que experimentan anomalías en las imágenes relacionadas con la presencia de amiloide y edema, la FDA ahora recomienda realizar una resonancia magnética antes de la tercera, quinta, séptima y decimocuarta infusión. Los pacientes también deben obtener una resonancia magnética reciente (realizada dentro del año anterior al inicio del tratamiento) para establecer una línea de base.

Referencia:

Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. Enfermedad de Alzheimer y demencia. Consultado el 14 de julio de 2025. <https://www.cdc.gov/alzheimers-dementia/about/alzheimers.html>

Nota de Salud y Fármacos. Hemos incluido esta notificación de la FDA porque puede contribuir a mejorar la seguridad del paciente que haya iniciado tratamiento con dicho producto. No porque consideremos que Leqembi aporte beneficios significativos para los pacientes con demencia.

Medicamentos potencialmente inapropiados para personas mayores: listas basadas en consenso*(Potentially inappropriate medicines for older people: consensus-based lists)*

Alex Choo

Aust Prescr 2025;48:128-32; DOI: [10.18773/austprescr.2025.030](https://doi.org/10.18773/austprescr.2025.030)<https://australianprescriber.tg.org.au/articles/potentially-inappropriate-medicines-for-older-people-consensus-based-lists.html>*(de libre acceso en inglés)*Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2025; 28 (4)**Tags: Medicamentos Potencialmente Inapropiados, Polifarmacia, prescripción inapropiada****Resumen**

Las personas mayores, especialmente con multimorbilidad y polifarmacia, presentan un mayor riesgo de experimentar eventos adversos a los medicamentos que los adultos más jóvenes.

Para orientar la prescripción más segura de medicamentos para las personas mayores se han desarrollado varias listas de Medicamentos Potencialmente Inapropiados (PIM, por su sigla en inglés). Entre las listas de PIM más destacadas se encuentran los Criterios de Beers (EE UU) y la Herramienta de Tamizaje para la Detección de Prescripciones a Personas Mayores (Screening Tool of Older People's Prescriptions -STOPP) (Europa). En 2024 se publicó una nueva lista australiana de PIM.

Los PIM son los medicamentos para los cuales existe evidencia o consenso de expertos que indica que sus posibles riesgos suelen superar los beneficios clínicos para una cohorte específica de pacientes.

La lista australiana de PIM describe los medicamentos que deben evitarse en todas las personas mayores y los que deben evitarse en ciertos contextos clínicos. También proporciona orientación sobre alternativas potencialmente más seguras a los medicamentos incluidos en la lista.

Es importante destacar que los medicamentos incluidos en las listas de PIM no siempre son inapropiados. Puede haber situaciones clínicas en las que un PIM sea apropiado para un paciente en particular (de ahí el término «potencialmente inapropiado»). Las decisiones de prescripción siempre deben ser individualizadas, considerando el estado clínico del paciente y los objetivos de la atención.

Pregabalina, gabapentina: fracturas de cadera (*Pregabalin, gabapentin: hip fractures*)*Prescrire International* 2025; 34 (272): 191Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2025; 28 (4)**Tags: Pregabalina y fracturas de cadera, gabapentina y riesgo de fracturas, precaución con pregabalina y gabapentina en adultos mayores, pregabalina y gabapentina en pacientes con insuficiencia renal**

Un estudio que usó bases de datos de seguros y servicios médicos australianos investigó el riesgo de fractura de cadera en pacientes que tomaban un análogo del ácido gamma-aminobutírico (GABA): *pregabalina* o *gabapentina* [1].

Se estableció una cohorte de 28.293 pacientes de 50 años o mayores que habían sido hospitalizados por una fractura de cadera en el estado de Victoria entre 2013 y 2018. De estos pacientes, 2.946 se habían expuesto a uno de estos dos medicamentos, por lo general a la *pregabalina*. Aproximadamente un 60% de estos pacientes expuestos tenían 80 años o más, y el 71% eran mujeres. Cada paciente actuó como su propio control, para comparar la exposición a *pregabalina* o *gabapentina* durante el período de 60 días previos a la fractura de la cadera con la exposición durante un período anterior [1].

Después de ajustar por la exposición a otros psicotrópicos que conllevan un riesgo de caídas (antidepresivos, neurolépticos, benzodiacepinas y opioides), la exposición a *pregabalina* o *gabapentina* pareció ser mayor en el período de 60 días que precedió inmediatamente a la fractura de cadera que en el período anterior, con un cociente de probabilidades (OR) de

fractura de cadera hasta 60 días después de dispensar el gabapentinoide de 1,30 (intervalo de confianza del 95% [IC95]: 1,07-1,57). Este aumento del riesgo se observó en todos los grupos etarios, pero la edad avanzada y la insuficiencia renal parecieron ser factores de riesgo adicionales [1].

Dado que la *pregabalina* y la *gabapentina* se eliminan inalteradas mediante los riñones, se puede prever la acumulación en pacientes con insuficiencia renal. Los efectos adversos de la *pregabalina* y la *gabapentina* sobre el sistema nervioso central, principalmente mareos, somnolencia, trastornos de la marcha y del equilibrio, son factores de riesgo para padecer caídas y fracturas [2].

En la práctica, estos datos exigen que se ejerza mucha precaución cuando se considera prescribir *pregabalina* o *gabapentina* a adultos mayores, sobre todo si tienen insuficiencia renal o si hay riesgo de deshidratación, por ejemplo, durante una ola de calor. Es beneficioso advertir a los pacientes y a su entorno sobre el riesgo de efectos adversos neurológicos que alteran el equilibrio y aumentan el riesgo de caídas, que pueden tener consecuencias nocivas y en ocasiones graves.

Referencias

1. Leung MTY et al. "Gabapentinoids and risk of hip fracture" *JAMA Network Open* 2024 + Suppl.: 25 pages.
2. Prescrire Rédaction "Gabapentine et prégabaline" *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2025.

Aspirina, eventos cardiovasculares y hemorragia grave en adultos mayores: seguimiento ampliado del ensayo ASPREE*(Aspirin, cardiovascular events, and major bleeding in older adults: extended follow-up of the ASPREE trial)*

R. Wolfe, J.C. Broder, Z. Zhou, A.M. Murray, J. Ryan, A.T. Chan, M.R. Nelson, R. L. Woods, M.E. Ernst, S.G. Orchard, et al.

Eur Heart J. 2025 Aug 12;ehaf514. doi: 10.1093/eurheartj/ehaf514<https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article/doi/10.1093/eurheartj/ehaf514/8232480> (de libre acceso en inglés)Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2025; 28 (4)***Tags:** Aspirina y eventos cardiovasculares en adultos mayores, Aspirina y hemorragia mayor, resultados del seguimiento ensayo ASPREE**Resumen****Antecedentes y objetivos:** Las guías recomiendan no iniciar el tratamiento rutinario con aspirina a dosis bajas para la prevención primaria de eventos de enfermedad cardiovascular aterosclerótica en adultos mayores. El objetivo de este fue estimar el efecto a largo plazo y los efectos posteriores al ensayo de la aspirina sobre los eventos adversos cardiovasculares graves (MACE, por su sigla en inglés *Major Adverse Cardiovascular Events*) y la hemorragia grave, a través de alargar el seguimiento de los participantes en el ensayo ASPREE.**Métodos:** Se analizaron los datos del ensayo (2010-17) y posteriores al ensayo (2017-22). En el momento del reclutamiento los participantes tenían ≥ 70 años (las minorías estadounidenses ≥ 65 años) sin antecedentes de eventos cardiovasculares graves, demencia, ni discapacidad física que limitara su independencia. La aleatorizó para que recibieran dosis bajas diarias de aspirina o placebo durante los 4,7 años que duró el ensayo.**Resultados:** De los 19.114 participantes aleatorizados (9.525 aspirina, 9.589 placebo), 15.668 no experimentaron MACE durante el ensayo y dieron su consentimiento para que se les diera seguimiento posteriormente. No se observó que el grupo aleatorizado a recibir aspirina durante el ensayo y después del ensayo experimentara ningún beneficio relacionado con los MACE a largo plazo [HR 1,04; IC del 95% 0,94; 1,15]. Sin embargo, durante el período posterior al ensayo (mediana de 4,3 años), se observó una mayor tasa de MACE (HR 1,17; IC del 95% 1,01; 1,36) en los pacientes aleatorizados a recibir aspirina en comparación con los pacientes que recibieron placebo. Durante todo el período, se observó una mayor tasa de hemorragia grave en el grupo aleatorizado a aspirina en comparación con placebo (HR 1,24; IC del 95% 1,10; 1,39).**Conclusiones:** El presente estudio aporta nueva evidencia sobre los eventos adversos graves (MACE) a largo plazo y los eventos hemorrágicos tras el uso de aspirina por adultos mayores inicialmente sanos. El hallazgo de que no se observa ningún beneficio a largo plazo relacionado con los MACE debe tenerse en cuenta al tomar decisiones clínicas en el momento de elegir sobre el uso de aspirina en este contexto.**Estrategias sistémicas para prevenir tratamientos no beneficiosos al final de la vida***(Systemic Strategies to Prevent Nonbeneficial Treatments Near the End of Life)*

S. Weiss Goitandia, A.Z. Sun, A. Rosenwohl-Mack, et al.

JAMA Netw Open. 2025;8(7):e2519771. doi:10.1001/jamanetworkopen.2025.19771<https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2836244> (de libre acceso en inglés)Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2025; 28 (4)***Tags:** tratamientos no beneficiosos al final de la vida, personas que viven con demencia avanzada, intensidad terapéutica en pacientes con demencia avanzada**Resumen****Importancia:** En EE UU, por defecto, existe una tendencia a utilizar tratamientos de alta intensidad al final de la vida, incluso en personas que viven con demencia avanzada (PLWD, por sus siglas en inglés *People Living With advanced Dementia*). Este fenómeno, conocido como impulso clínico (*clinical momentum*), se refiere a la escalada progresiva de intervenciones médicas cada vez más agresivas, promovida por factores sistémicos e institucionales. En el Reino Unido, la intensidad de los tratamientos administrados a personas con demencia avanzada al final de la vida es menor. Tomando al Reino Unido como ejemplo comparativo, este estudio evalúa los factores que podrían explicar los patrones de menor intensidad terapéutica observados en ese contexto.**Objetivo:** Comprender los factores que determinan la intensidad del tratamiento en personas con demencia avanzada, dentro del sistema de salud británico.**Diseño, contexto y participantes:** Estudio cualitativo basado en entrevistas semiestructuradas y en profundidad con profesionales clínicos pertenecientes a un *trust* del Servicio Nacional de Salud (NHS) en el sur de Londres, y con cuidadores de personas con demencia avanzada en Inglaterra y Gales.

Las entrevistas se realizaron entre febrero de 2021 y febrero de 2023. Se exploraron las percepciones sobre los factores que influyen en las decisiones de intensificar los tratamientos. Los datos se analizaron mediante análisis temático.

Principales resultados y mediciones: Los resultados principales fueron los factores a nivel individual, institucional y del sistema que influyen en las decisiones de escalar o no los tratamientos en personas con demencia avanzada en el Reino Unido.**Resultados:** Participaron en total 13 profesionales de la salud (11 mujeres [84,6%]; 3 [23,1%] asiáticos o británicos de origen asiático, 1 [7,7%] británico de raza negra, caribeño o afrodescendiente, y 9 [69,2%] personas de raza blanca. La mediana de experiencia clínica fue 26 años [rango 8–35]); y 14 cuidadores (8 mujeres [57,1%]; 3 [21,4%] asiáticos o británicos de origen asiático, 2 [14,3%] británicos de raza negra, caribeños o afrodescendientes, y 8 [57,1%] personas de raza blanca. La

mediana de edad entre los 13 participantes que reportaron datos fue de 32 años [RIC 28–45].

Los cuidadores identificaron factores individuales que ayudaban a evitar la escalada hacia tratamientos intensivos, como la comunicación clara y la comprensión de que la demencia tiene una evolución progresiva. Tanto cuidadores como clínicos señalaron factores institucionales (por ejemplo, protocolos, recursos y prácticas organizativas) y factores a nivel del sistema (como políticas nacionales, legislación y normas culturales), que influyen en las decisiones sobre la intensificación del tratamiento.

Conclusiones y relevancia: En este estudio cualitativo realizado con profesionales y cuidadores de personas con demencia en el

Reino Unido, los participantes describieron factores interrelacionados (individuales, institucionales y del sistema) que contribuyen a evitar la intensificación innecesaria de tratamientos, incluyendo medidas de soporte vital, y otras que facilitan su desescalada en personas con demencia avanzada.

Estos factores estructuraron espacios deliberativos entre clínicos y cuidadores para reflexionar antes de aumentar la intensidad terapéutica. La interacción de tales elementos generó un patrón de práctica clínica orientado hacia la desaceleración clínica, es decir, una atención más proporcional y respetuosa con el final de la vida, en contraste con el *impulso clínico* observado en los EE UU.

La polifarmacia y el aumento de la mortalidad en adultos mayores

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2025; 28 (4)

Tags: Caídas en el adulto mayor, polifarmacia y muertes en adultos mayores, lesiones por caídas en adultos mayores frágiles, riesgo de caídas en adultos mayores, opioides, benzodiacepinas, gabapentinoides, antidepresivos

Aunque el envejecimiento trae consigo problemas de equilibrio, dolores articulares, dificultades para la marcha, alteraciones visuales, auditivas y/o cognitivas que confieren especial fragilidad, estos factores aunados a la soledad y los entornos domésticos inseguros, no explican por sí solos el aumento de la mortalidad por caídas entre las personas mayores de 65 años que se ha documentado en EE UU durante las últimas décadas.

El problema no radica solo en la fragilidad física del envejecimiento o en los peligros cotidianos del hogar, todo apunta a un fenómeno más reciente. El detonante parece estar en el botiquín: la polifarmacia, especialmente con ciertos medicamentos, aumenta el riesgo de caídas en los adultos mayores.

Según un artículo publicado recientemente en *JAMA Network*, más de 41.000 adultos mayores fallecieron en EE UU durante el 2023, a causa de lesiones secundarias a caídas [1], una cifra que superó el número total de muertes por las siguientes causas: cáncer de mama o de próstata, las muertes derivadas de accidentes de tránsito, por sobredosis o cualquier otra lesión no intencional.

Lo más preocupante es que la tasa de mortalidad por caídas en este grupo etario se ha más que triplicado en las últimas tres décadas, mientras que en otros países de altos ingresos con poblaciones igualmente envejecidas han logrado reducirlas de manera sostenida.

En EE UU, el uso de medicamentos en adultos mayores está generalizado. Nueve de cada diez personas mayores de 65 años toman al menos un fármaco de venta con receta, casi la mitad (43%) consume varios fármacos simultáneamente, y el 45% utiliza medicamentos potencialmente inapropiados para su edad.

Muchos de los fármacos, conocidos como “medicamentos que incrementan el riesgo de caídas” (FRID, por su sigla en inglés *Fall Risk-Increasing Drugs*), pueden causar somnolencia, debilidad muscular, pérdida del equilibrio o dificultades para caminar, por lo que aumentan el riesgo de caídas. Entre ellos se encuentran los betabloqueadores, los anticolinérgicos, los inhibidores de la bomba de protones, los opioides, las benzodiacepinas, gabapentinoides y antidepresivos. Los cuatro últimos son los más peligrosos y todos actúan sobre el sistema nervioso central.

El incremento en las prescripciones de opioides comenzó en los años noventa, coincidiendo con el ascenso de las muertes por caídas. En la década siguiente, se disparó el uso de benzodiacepinas, y pronto se volvió habitual la combinación de opioides y sedantes, una mezcla particularmente peligrosa (Ver gráfico 1).

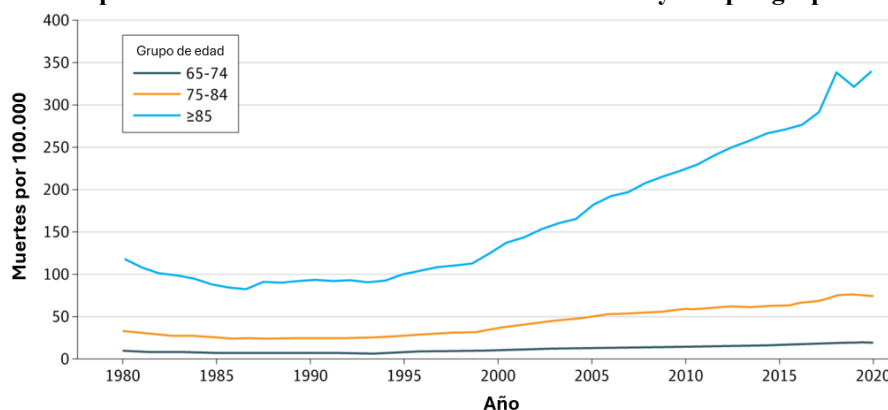
Aunque desde 2012 las prescripciones de opioides y benzodiacepinas han disminuido, su uso sigue siendo muy alto. Más recientemente, ha aumentado el uso de gabapentinoides como alternativa “más segura” para tratar el dolor crónico, pero su uso combinado con opioides se cuadruplicó entre 2006 y 2018. En paralelo, el consumo de antidepresivos en mayores de 65 años pasó del 8% al 20% en solo dos décadas.

Estas prácticas persisten a pesar de las advertencias de la Sociedad Americana de Geriátrica, que desaconseja la prescripción de benzodiacepinas, antidepresivos y cualquier combinación de opioides con gabapentinoides o sedantes a los adultos mayores, y recomienda fuertemente evitar la prescripción de combinaciones de opioides con benzodiacepinas o gabapentinoides.

Resulta difícil justificar que casi una quinta parte de los adultos mayores de 85 años consuma benzodiacepinas, o que uno de cada cinco adultos mayores reciba antidepresivos, cuando la evidencia clínica indica que sus beneficios son limitados y sus riesgos sustanciales. Esta crisis debe ser reconocida y habría que tomar medidas contundentes y adaptadas a los diferentes

contextos para disminuir la mortalidad prevenible y proteger la salud y la vida de los adultos mayores frágiles.

Gráfico 1. Tasas de mortalidad por lesiones derivadas de caídas entre adultos mayores por grupo de edad, EE UU (1980-2023)



Fuente: Traducido por el equipo editorial de Salud y Fármacos a partir del original publicado por Thomas A. Farley en *JAMA Network* <https://jamanetwork.com/journals/jama-health-forum/fullarticle/2837039> * Los datos provienen del Centro Nacional de Estadísticas de Salud, Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de EE UU.

La solución no pasa solo por revisar las prescripciones de manera individual, se requiere una estrategia de salud pública que transforme la práctica médica, que aproveche los sistemas electrónicos de información para identificar a pacientes en riesgo, alertar a los prescriptores, ofrecer alternativas terapéuticas más seguras, involucrar a los farmacéuticos y establecer metas de calidad relacionadas con la seguridad farmacológica.

Si se lograra reducir la polifarmacia y el uso inadecuado de medicamentos en este grupo etario, en EE UU se podrían

prevenir alrededor de 25.000 muertes anuales de adultos mayores por esta causa.

Fuente Original:

Farley TA. Risky Prescribing and the Epidemic of Deaths From Falls. *JAMA Health Forum*. 2025;6(8):e253031.

doi:10.1001/jamahealthforum.2025.3031. Acceso en inglés:

<https://jamanetwork.com/journals/jama-health-forum/fullarticle/2837039?widget=personalizedcontent&previousarticle=2728005>

¿Qué hace que una revisión multidisciplinaria de la medicación y una intervención de desprescripción para personas mayores funcionen bien en atención primaria? Una revisión y síntesis realistas. *¿What makes a multidisciplinary medication review and deprescribing intervention for older people work well in primary care? A realist review and synthesis.*

E. Radcliffe, R. Servin, N. Cox, et al.

Resumen de BMC Geriatr 2023;23:591 realizado por el equipo Drug and Therapeutics Bulletin

DTB Vol 63 (9), pág 131. DOI: 10.1136/dtb.2025.000024

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2025; 28 (4)

Tags: desprescripción en atención primaria, gestión exitosa de desprescripción, desprescripción en personas mayores

Revisiones de medicamentos eficaces y desprescripción en atención primaria

Puntos clave de aprendizaje:

- Una revisión de la evidencia concluyó que las intervenciones de revisión y desprescripción de medicamentos son complejas.
- Un enfoque multidisciplinario dirigido por farmacéuticos con roles claramente definidos, buena comunicación y colaboración son elementos importantes para una gestión exitosa de las revisiones de medicamentos y la desprescripción.

- La desprescripción debe ser una parte rutinaria de la atención clínica y debe adaptarse a las necesidades y preferencias del paciente.

Una revisión de la evidencia que existe sobre las intervenciones de desprescripción en atención primaria destaca la importancia de un equipo multidisciplinario bien integrado, la toma de decisiones compartida y la continuidad de la atención.

Nota de SyF: Puede acceder aquí al artículo completo en inglés:

<https://bmgeriatr.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12877-023-04256-8>

Enfermedades Crónicas

Amlodipino, clortalidona y lisinopril. **Hipertensión: seguimiento de los participantes del estudio Allhat**

(*Hypertension: follow-up of Allhat participants*)

Prescrire International 2025; 34 (273): 185

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2025; 28 (4)

Tags: estudio Allhat, clortalidona, amlodipino, lisinopril, tratamiento de primera línea de hipertensión en adultos

- Los datos de 23 años de seguimiento de aproximadamente 33.000 pacientes hipertensos, asignados aleatoriamente en el ensayo “Allhat” para recibir *clortalidona* (un diurético tiazídico), *amlodipino* (un bloqueador de los canales de calcio) o *lisinopril* (un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina), mostraron una mortalidad por todas las causas y una mortalidad cardiovascular similares en los tres grupos.

Según nuestro análisis de los datos de las evaluaciones clínicas disponibles en 2022, el diurético tiazídico *clortalidona* es el hipotensor de elección para el tratamiento de primera línea de la hipertensión en adultos que no cursan un embarazo y no tienen diabetes ni un riesgo alto de padecerla. Si la *clortalidona* no está disponible (como sucede en Francia, donde se comercializa únicamente como parte de una combinación a dosis fijas), la *hidroclorotiazida* parece ser una elección aceptable [1].

La evidencia sobre la eficacia de la *clortalidona* proviene de varios ensayos clínicos comparativos, en particular de un ensayo clínico aleatorizado grande llamado “Allhat”, ejecutado por una organización del sector público de EE UU. En este ensayo clínico, se comparó, con doble enmascaramiento, a la *clortalidona* con el bloqueador del canal de calcio *amlodipino* y con el inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina *lisinopril*, en aproximadamente 33.000 pacientes hipertensos de 55 años o mayores (promedio de edad de 67 años) que tenían al menos un factor más de riesgo cardiovascular.

Tras cinco años de seguimiento, la incidencia de cardiopatía coronaria mortal o de infarto del miocardio sin desenlace mortal (el criterio principal de valoración), fue similar en los tres grupos: 1,9% por año. La mortalidad por todas las causas también fue similar en los tres grupos: 2,9% por año. Se descubrió una incidencia anual menor de insuficiencia cardíaca

en el grupo *clortalidona* que en los otros grupos, estadísticamente significativa [2].

Se han publicado los datos obtenidos de los participantes en Allhat tras un seguimiento total de 23 años, y aportan información adicional. Se obtuvieron datos posteriores al ensayo clínico de una base de datos administrativa de EE UU. El criterio principal de valoración en este estudio fue la mortalidad cardiovascular, y la mortalidad por todas las causas fue un criterio secundario de valoración [3]. No se informó la proporción de pacientes que seguían tomando el medicamento que les habían asignado inicialmente.

Veintitrés años después del inicio del ensayo clínico, la mortalidad cardiovascular entre los pacientes aleatorizados en el grupo *clortalidona* fue del 23,7%, versus el 21,6% en el grupo *amlodipino*, y versus el 23,8% en el grupo *lisinopril* (diferencias estadísticamente no significativas). La mortalidad por todas las causas fue similar en los tres grupos durante todo el período de seguimiento [3].

En la práctica, para los pacientes hipertensos que tienen otro factor de riesgo cardiovascular, la *clortalidona*, el *amlodipino* y el *lisinopril* parecen tener una eficacia similar para reducir la mortalidad cardiovascular y la mortalidad por todas las causas durante las dos décadas posteriores.

Referencias seleccionadas de la búsqueda bibliográfica de Prescrire

1. Prescrire Rédaction “Le traitement médicamenteux de première ligne de l’hypertension artérielle, en bref” *Rev Prescrire* 2022; 42 (461): 200.
2. Prescrire Rédaction “Hypertension artérielle: diurétique en première ligne. Confirmation par un grand essai” *Rev Prescrire* 2003; 23 (238): 299-301.
3. Yamal JM et al. “Mortality and morbidity among individuals with hypertension receiving a diuretic, ACE inhibitor, or calcium channel blocker. A secondary analysis of a randomized clinical trial” *JAMA Netw Open* 2023; 6 (12): 14 pages.

Hidroclorotiazida, clortalidona. **Hiponatremia con diuréticos tiazídicos: desde los primeros días de exposición**

(*Hyponatraemia on thiazide diuretics: from the very first days of exposure*)

Prescrire International 2025; 34 (273): 217-218

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2025; 28 (4)

Tags: tratamiento antihipertensivo e hiponatremia, diuréticos tiazídicos y sodio bajo, causas farmacológicas de hiponatremia, bendroflumetiazida, hidroclorotiazida, clortalidona

- En un estudio de cohorte que incluyó a aproximadamente 50.000 consumidores nuevos de un diurético tiazídico, que tuvo una mediana de seguimiento de dos años, aproximadamente un 0,7% del total de los pacientes y un 2,5% de los mayores de 80 años tuvieron un nivel sérico de sodio inferior a 130 mmol/l durante el primer mes de la exposición.

Otro estudio de casos y controles mostró un claro aumento del riesgo de hiponatremia desde la primera semana de exposición.

En vista de estos datos, es recomendable controlar los niveles de sodio en sangre antes de empezar el tratamiento con un diurético tiazídico, durante la primera semana del tratamiento, tras el primer mes del tratamiento y posteriormente en intervalos más largos.

El diurético tiazídico *clortalidona* es el medicamento de elección para tratar la hipertensión en adultos que no cursan un embarazo.

Si no está disponible en monoterapia (como sucede en Francia), la *hidroclorotiazida* parece una opción aceptable [1].

En comparación con otros hipotensores, la interrupción del tratamiento debido a efectos adversos parece menos frecuente con los diuréticos tiazídicos [2]. Sin embargo, al igual que otros diuréticos, conllevan un riesgo de hiponatremia, que se define como una concentración plasmática de sodio menor a 135 mmol/l [3,4]. La hiponatremia grave (menor a 125 mmol/l) puede provocar edema cerebral, que se presenta inicialmente con náuseas, vómitos y malestar, y posteriormente con cefalea, somnolencia, nerviosismo y confusión, y posiblemente convulsiones o coma, que en ocasiones pueden provocar la muerte (a) [3].

Los resúmenes franceses de las características del producto (RCP) de los diuréticos tiazídicos especifican que los niveles séricos de sodio “*se deben medir antes de empezar el tratamiento y, posteriormente, en intervalos regulares*” pero no aportan detalles sobre la frecuencia del monitoreo (b) [5-7].

¿Cuánto tiempo después de iniciar el tratamiento con un diurético tiazídico se deberían controlar los niveles séricos de sodio? Algunos estudios proporcionan respuestas a este interrogante.

Un efecto adverso frecuente durante el primer mes, sobre todo en los pacientes mayores de 80 años. Se ejecutó un estudio de cohorte con un seguimiento de dos años usando varios registros de servicios médicos de Dinamarca. Este estudio usó una “emulación de ensayo clínico objetivo” para determinar la incidencia de hiponatremia entre los pacientes expuestos o no expuestos a un diurético tiazídico (c) [8]. Los pacientes incluidos fueron adultos de 40 años o mayores que no habían recibido un tratamiento hipotensor durante el año previo.

En un análisis, se comparó a 37.786 consumidores nuevos de *bendroflumetiazida* (un diurético tiazídico hipotensor) con 44.963 usuarios nuevos de bloqueadores del canal de calcio (que no tienen un riesgo conocido de hiponatremia). En otro análisis, se comparó a 11.943 consumidores nuevos de una combinación a dosis fija de *hidroclorotiazida* + un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) o un bloqueante del receptor de angiotensina (BRA) con 85.784 consumidores nuevos de un inhibidor de la ECA o un BRA solo.

Durante el primer mes de exposición al medicamento, aproximadamente un 0,6% de los consumidores nuevos de *bendroflumetiazida* y un 0,7% de los consumidores nuevos de *hidroclorotiazida* combinada con un inhibidor de la ECA o un BRA tuvieron niveles séricos de sodio menores a 130 mmol/l, versus aproximadamente un 0,2% en los grupos control [8]. La hiponatremia pareció ser más frecuente en los pacientes mayores: durante el primer mes de seguimiento, aproximadamente un 2,5% de los consumidores nuevos de un diurético tiazídico que eran mayores de 80 años tuvieron un nivel sérico de sodio menor a 130 mmol/l [8].

Aumento del riesgo a partir de la primera semana. En un estudio de casos y controles ejecutado usando bases de datos suecas, se comparó a 11.213 adultos hospitalizados con un diagnóstico principal de hiponatremia con 44.801 controles

seleccionados de la población general y emparejados por edad y sexo [9]. La mediana de la edad fue de 76 años, y el 72% eran mujeres.

El 39% de los adultos hospitalizados por hiponatremia se habían expuesto a un diurético tiazídico, versus el 14% de los controles (razón de probabilidades [OR] 4,0; intervalo de confianza del 95% [IC95]: 3,9-4,2). El inicio de un diurético tiazídico durante la semana previa se asoció a un riesgo particularmente alto de hospitalización por hiponatremia (OR 48; IC95: 28-89) [9].

En una serie de 446 casos reportados en 19 publicaciones diferentes, el intervalo promedio entre el inicio del tratamiento con un diurético tiazídico y el diagnóstico de hiponatremia fue de 19 días [10].

También hay un aumento del riesgo en los pacientes con bajo peso. En otro estudio, se comparó a 223 pacientes que tomaban un diurético tiazídico y que fueron hospitalizados en Hong Kong entre 1996 y 2002 por hiponatremia (nivel sérico de sodio menor a 130 mmol/l) con 216 controles que tomaban un diurético tiazídico, pero no tenían hiponatremia, seleccionados aleatoriamente de entre pacientes que no fueron hospitalizados [11].

Se compararon las características de los pacientes con y sin hiponatremia. Un análisis de diferentes criterios clínicos o de laboratorio identificó la edad y el peso corporal como características clínicas asociadas independientemente a un riesgo de hiponatremia. Una mayor edad (por aumentos de 10 años) y un menor peso corporal (por disminuciones de 5 kg) se asociaron a un aumento del riesgo [11].

También se identificó una asociación similar entre el bajo peso corporal y un mayor riesgo de hiponatremia en un estudio que dio seguimiento a 13.325 pacientes durante aproximadamente 10 años, de los cuales 3.456 tomaban un diurético tiazídico [12].

Otros factores de riesgo para la hiponatremia. Hay otros medicamentos exponen a los pacientes a un riesgo de hiponatremia, incluyendo: otros diuréticos, el análogo de la vasopresina *desmopresina*, muchos antidepresivos, antiepilépticos, inhibidores de la bomba de protones, antiinflamatorios y el *tramadol*. La exposición a combinaciones de medicamentos que inducen hiponatremia aumenta este riesgo [3].

La hiponatremia también puede ser producto de diferentes trastornos, incluyendo: insuficiencia cardíaca, hipotiroidismo, síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (como efecto paraneoplásico, como consecuencia de la exposición a toxinas o medicamentos, o después de una cirugía), cirrosis, insuficiencia suprarrenal, o tras el consumo excesivo de agua [3]. En estos casos, se deben controlar los niveles de sodio con más frecuencia.

En la práctica, en los pacientes que toman un diurético tiazídico la hiponatremia se puede presentar desde la primera semana de exposición. Es muy frecuente en pacientes mayores. A falta de evaluaciones comparativas, todavía se debe establecer la frecuencia óptima para monitorear los niveles séricos de sodio. Es prudente comprobar que no haya hiponatremia antes de

empezar el tratamiento con un diurético tiazídico y controlar los niveles séricos de sodio (así como de potasio) a partir de la semana siguiente y tras un mes de tratamiento, y seguir haciéndolo en intervalos más espaciados.

También es prudente controlar los niveles séricos de sodio si hay señales clínicas que indican hiponatremia, como náuseas, cefalea, malestar y confusión, y hacer controles más frecuentes si se empieza un tratamiento con otro medicamento que conlleve un riesgo de hiponatremia. Se debe interrumpir inmediatamente el diurético tiazídico si hay señales clínicas de hiponatremia o si el sodio sérico es menor a 130 mmol/l.

Notas

a- En un estudio, se comparó la mortalidad en 22.052 pacientes que padecieron hiponatremia entre el día 5 y el final del mes 6 del tratamiento tiazídico con la mortalidad en 22.052 controles, emparejados por diferentes características, como edad, comorbilidades y otros tratamientos, que habían recibido un tiazídico, pero no padecieron hiponatremia. En este estudio, la mortalidad fue de aproximadamente el doble durante el año posterior a que presentaran hiponatremia (ref. 13).

b- Respecto del control de los niveles séricos de potasio, los RCP franceses de los diuréticos tiazídicos recomiendan un primer control una semana después de empezar el tratamiento, otro tres o cuatro semanas después, “dependiendo de los factores de riesgo”, y posteriormente en intervalos “regulares” (refs. 5-7).

c- El “ensayo clínico objetivo de emulación” consiste en crear un protocolo para un ensayo clínico comparativo aleatorizado con el objetivo de responder una pregunta de investigación, y usar este protocolo para analizar retrospectivamente datos de pacientes de una base de datos de servicios médicos. Los tratamientos que se comparan en las emulaciones no se asignan aleatoriamente ni se evalúan con doble enmascaramiento.

Cuando se ejecutan apropiadamente, los ensayos clínicos objetivos de emulación aportan evidencia de mayor calidad que las comparaciones en un estudio de cohorte, pero de menor calidad que un ensayo clínico aleatorizado y de doble ciego ejecutado adecuadamente (ref. 14).

Revisión de la literatura hasta el 23 de enero de 2025

1. Prescrire Rédaction “Le traitement médicamenteux de première ligne de l’hypertension artérielle, en bref” Rev Prescrire 2022; 42 (461): 200.
2. Prescrire Rédaction “Diurétiques thiazidiques. Probablement moins d’arrêts pour effets indésirables qu’avec d’autres hypotenseurs” Rev Prescrire 2024; 44 (487): 373.
3. Prescrire Rédaction “Hyponatrémies médicamenteuses en bref” Interactions Médicamenteuses Prescrire 2025.
4. Prescrire Rédaction “Diurétiques” Interactions Médicamenteuses Prescrire 2025.
5. ANSM “RCP-Ciclétanine Teva” 21 November 2023.
6. ANSM “RCP-Hydrochlorothiazide Arrow” 24 May 2022.
7. ANSM “RCP-Indapamide Teva” 22 September 2023.
8. Andersson NW et al. “Cumulative incidence of thiazide-induced hyponatremia: A population-based cohort study” Ann Intern Med 2024; 177 (1): 1-11 + supplementary material: 50 pages.
9. Mannheimer B et al. “Association between newly initiated thiazide diuretics and hospitalization due to hyponatremia” Eur J Clin Pharmacol 2021; 77 (7): 1049-1055.
10. Barber J et al. “A systematic review and meta-analysis of thiazide-induced hyponatraemia: time to reconsider electrolyte monitoring regimens after thiazide initiation?” Br J Clin Pharmacol 2015; 79 (4): 566-577 + online supplement: 41 pages.
11. Chow KM et al. “Risk factors for thiazide-induced hyponatraemia” QJM 2003; 96 (12): 911-917.
12. Rodenburg EM et al. “Thiazide-associated hyponatremia: a population-based study” Am J Kidney Dis 2013; 62 (1): 67-72.
13. Achinger et al. “Thiazide-associated hyponatremia and mortality risk: A cohort study” Kidney Med 2025; 7 (2) online: 10 pages.
14. Prescrire Rédaction “Émulation d’un essai dit ciblable” Rev Prescrire 2025; 45 (498): 274.

Lisinopril, ramipril, perindopril, enalapril. **Inhibidores de la ECA: en ocasiones, formas graves de psoriasis**
(ACE inhibitors: sometimes severe forms of psoriasis)

Prescrire International 2025; 34 (273): 221

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2025; 28 (4)

Tags: psoriasis e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, efectos adversos de iECA, psoriasis pustulosa o eritrodérmica, psoriasis en placas, lisinopril, ramipril, perindopril, enalapril

- En la base de datos de farmacovigilancia de la OMS, se identificaron 467 reportes de psoriasis con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) hasta finales de marzo de 2023; aproximadamente un 8% fueron formas graves. Todos los inhibidores de la ECA estuvieron implicados. En dos tercios de los casos documentados, el desenlace fue favorable tras la interrupción del inhibidor de la ECA.

La psoriasis es una enfermedad cutánea inflamatoria crónica caracterizada por lesiones eritematosas como escamas que a veces provocan prurito. Afecta principalmente a adultos (prevalencia de hasta un 10%) y con menos frecuencia a niños (prevalencia de aproximadamente un 1%) [1, 2].

En 2024, usando la base de datos de farmacovigilancia de la OMS, un centro regional de farmacovigilancia francés (CRPV) publicó un análisis de reportes de psoriasis atribuida a un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) [3]. A finales de marzo de 2023, esta base de datos contenía 467 reportes de ese tipo, de los cuales 39 involucraban a las formas graves (psoriasis pustulosa o eritrodérmica). La psoriasis en placas fue la forma más frecuente (85% de los casos). Los pacientes afectados tenían un promedio de edad de 60 años.

Todos los inhibidores de la ECA estuvieron implicados, incluyendo al *lisinopril* (132 casos), al *ramipril* (114 casos), al *perindopril* (67 casos) y al *enalapril* (63 casos). La mediana del intervalo desde la primera dosis de un inhibidor de la ECA hasta la aparición de la psoriasis (que se conoció en 282 casos) fue de aproximadamente 60 días. Cuando se documentó el desenlace tras la interrupción del inhibidor de la ECA, las lesiones psoriásicas se habían aclarado o habían

mejorado notablemente en el 61% de los casos. La psoriasis reapareció en dos pacientes tras reanudar el *lisinopril* [3].

Se han sugerido muchos factores que pueden participar en la aparición o la exacerbación de la psoriasis, incluyendo los inmunitarios, genéticos, infecciosos, ambientales y psicológicos [1, 2].

La psoriasis o la exacerbación de la psoriasis se mencionan en los resúmenes franceses de las características del producto (RCP) de los que contienen a los inhibidores de la ECA *benazepril*, *lisinopril*, *perindopril*, *quinapril*, *ramipril*, *trandolapril* y *zofenopril* [4].

Además de los inhibidores de la ECA, muchos otros medicamentos conllevan un riesgo de psoriasis, en particular los betabloqueadores, los bloqueadores de receptores de angiotensina II (BRA), el litio y los antipalúdicos (*cloroquina*, *hidroxicloroquina* y *quinidina*) [2, 3]. Cuando se usan estos medicamentos simultáneamente, aumentan el riesgo de aparición o de exacerbación de la psoriasis.

En la práctica, si un paciente tratado con un inhibidor de la ECA presenta psoriasis o padece una psoriasis que empeora tras el inicio del inhibidor de la ECA, es beneficioso considerar la posible participación del medicamento. En la mayoría de los casos, al interrumpir el medicamento responsable la psoriasis remitirá. En tales casos, es recomendable no reemplazar el inhibidor de la ECA con un BRA, ya que los BRA conllevan el mismo riesgo.

Referencias seleccionadas de la búsqueda bibliográfica de Prescrire

1. Prescrire Rédaction “Patients atteints de psoriasis” Interactions Médicamenteuses Prescrire 2025.
2. Prescrire Rédaction “Psoriasis médicamenteux en bref” Interactions Médicamenteuses Prescrire 2025.
3. Azzouz B et al. “Psoriasis after exposure to angiotensin converting enzyme inhibitors: Clinical features of a signal from the WHO pharmacovigilance database” *J Am Acad Dermatol* 2024; online: 3 pages.
4. ANSM “RCP-Bénazépril EG” 16 May 2024 + “RCP-Captopril Viatris” 25 October 2024 + “RCP-Fosinopril Biogaran” 5 October 2023 + “RCP-Lisinopril Zentiva” 7 August 2023 + “RCP-Périndopril Biogaran” 8 October 2021 + “RCP-Quinapril Biogaran” 1 August 2022 + “RCP-Ramipril Arrow” 21 August 2023 + “RCP-Renitec” 2 July 2024 + “RCP-Trandolapril Biogaran” 2 September 2019 + “RCP-Zofénopril Viatris” 16 September 2022.

Oncología

Antineoplásicos + IBP: supervivencia más corta (*Antineoplastic drugs + PPIs: shorter survival*)

Prescrire International 2025; 34 (272): 186-187

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2025; 28 (4)

Tags: Antineoplásicos, inhibidor de bomba de protones, inhibidor de la tirosina cinasa del EGFR, cáncer pulmonar, *afatinib*, *erlotinib*, *gefitinib*, *osimertinib*, *nivolumab*, *pembrolizumab*, *atezolizumab*, supervivencia en pacientes con cáncer pulmonar, sarcoma de tejidos blandos, *pazopanib*, *palbociclib*, *ribociclib*, *vemurafenib*, *dabrafenib*

- Según un estudio grande con pacientes con cáncer pulmonar durante el período de 2011 a 2021, que se ejecutó usando datos del seguro médico francés, la exposición concomitante a un inhibidor de la bomba de protones (IBP) y a un inhibidor de la tirosina cinasa del EGFR (receptor del factor de crecimiento epidérmico), como el *afatinib*, el *erlotinib*, el *gefitinib* o el *osimertinib* se asocia a una supervivencia más corta.
- Una revisión sistemática con metaanálisis comparó la supervivencia de pacientes con cáncer pulmonar no microcítico expuestos a diferentes quimioterapéuticos antineoplásicos, administrados por vía oral o parenteral y combinados o no con un IBP. Se observó que la exposición concomitante a un antineoplásico y a un IBP se asoció a una supervivencia más corta.
- Una revisión sistemática con metaanálisis en red de ocho análisis *post hoc* de ensayos clínicos presentó resultados similares en pacientes con diferentes cánceres en etapa avanzada tratados con quimioterapia o inmunoestimulantes de la clase de los inhibidores de los puntos de control inmunitario. Se observaron resultados similares cuando se combinó un IBP con diferentes antineoplásicos inhibidores de cinasas, a saber: un inhibidor de la cinasa BRAF, un inhibidor de MEK o un inhibidor de CDK4 y CDK6.

En la práctica, el uso prolongado de un IBP conlleva un riesgo de efectos adversos graves, sobre todo cuando se toma durante más de un mes y mucho más si son pacientes en estado delicado, como los que padecen cáncer. Es una razón de peso para evitar la prescripción rutinaria de IBP si no existe un problema que justifique claramente su uso.

A comienzos de 2019, se realizó un análisis retrospectivo en Europa usando los datos de dos ensayos clínicos del *pazopanib* —un citotóxico que inhibe varias tirosinas cinasas— de pacientes con sarcoma de tejidos blandos. Se observó que la supervivencia fue más corta cuando se combinaba el *pazopanib* con un IBP o con un antagonista del receptor H2 de histamina [1].

En 2024, un estudio de cohorte que usó la base de datos del seguro médico obligatorio francés (SNDS), que incluyó a aproximadamente 34.000 pacientes expuestos a un inhibidor de la tirosina cinasa del EGFR, mostró que la mortalidad aumentó con la exposición concomitante a un IBP [2].

A comienzos de 2025, ¿cuáles son los principales datos de las evaluaciones sobre el exceso de mortalidad con la exposición concomitante a un antineoplásico y a un IBP? ¿Hasta qué punto ayudan estos datos a tomar decisiones médicas?

Un estudio de cohorte grande en pacientes expuestos a un inhibidor de la tirosina cinasa del EGFR. El estudio francés de cohorte resumido arriba incluyó a 34.048 pacientes con cáncer pulmonar a quienes se había dispensado un inhibidor de la tirosina cinasa del EGFR por primera vez entre 2011 y 2021. Se excluyó a los pacientes a quienes se había dispensado varios

medicamentos de este tipo, así como a los que murieron hasta 30 días después de la primera prescripción dispensada. De los pacientes incluidos, 26.133 (76,8%) se expusieron al *erlotinib*, 3.356 (9,9%) al *osimertinib*, 3.142 (9,2%) al *gefitinib* y 1.417 (4,2%) al *afatinib*.

Para cada paciente, la duración acumulada de la exposición al medicamento se estimó usando las fechas de dispensación, las cantidades dispensadas y la dosis diaria definida (DDD) establecida por el Centro colaborador de metodología de estadísticas de medicamentos de la OMS. Después, los autores determinaron el número de días de la exposición concomitante a un IBP y a un antineoplásico inhibidor del EGFR como una proporción de los días de exposición al inhibidor del EGFR [2].

En general, los pacientes que se exponían a un IBP el 20% o más de los días que se también se exponían a un inhibidor del EGFR tenían un riesgo mayor de muerte que los otros pacientes, con un cociente de riesgos (HR) de 1,6 (diferencia estadísticamente significativa). Este riesgo estuvo entre 1,45 (intervalo de confianza del 95% [IC95]: 1,4-1,5) con la exposición concomitante del 10% y 2,2 (IC95: 2,1-2,3) con la exposición concomitante del 80%.

Supervivencia más corta tras la exposición concomitante a un IBP y a diferentes antineoplásicos.

Varias revisiones sistemáticas con metaanálisis han arrojado resultados que coinciden con los de este estudio de cohorte, y otros estudios de cohorte han mostrado efectos similares con otros antineoplásicos que inhiben a las proteínas cinasas BRAF, MEK o CDK4 y CDK6 [3-8].

En 2022, un equipo taiwanés publicó una revisión sistemática con metaanálisis de 14 estudios ejecutados con pacientes con cáncer pulmonar no microcítico avanzado que estaban recibiendo quimioterapia por vía oral o parenteral: algunos se exponían a un IBP y otros no [3]. En la mayoría de los estudios, la quimioterapia se basaba en inhibidores de la tirosina cinasa del EGFR (*daclotinib*, *erlotinib* o *gefitinib*) o inhibidores de los puntos de control inmunitario que se dirigen contra PD-1 (*nivolumab* o *pembrolizumab*) o PD-L1 (*atezolizumab*).

Solo algunos estudios incluyeron citotóxicos quimioterapéuticos. La mayoría fueron estudios de cohorte retrospectivos, junto con algunos análisis *post hoc* de los datos de ensayos clínicos con antineoplásicos. En general, la supervivencia de los pacientes que se expusieron simultáneamente a un IBP y a un antineoplásico fue más corta que la de quienes no se expusieron a los dos, con un HR de 1,4 (IC95: 1,2-1,5). Los resultados fueron similares en el subgrupo de pacientes expuestos a un inhibidor de la tirosina cinasa del EGFR por vía oral (HR 1,5; IC95: 1,2-1,8) y en el subgrupo expuesto a un inhibidor de PD-1 o de PD-L1 por vía parenteral (HR 1,4; IC95: 1,2-1,7) [3].

Una revisión sistemática con metaanálisis en red de ocho análisis *post hoc* de ensayos clínicos (de los cuales uno se incluyó en el metaanálisis descrito arriba), comparó la duración de la supervivencia de pacientes con diferentes cánceres avanzados que fueron tratados con inhibidores de los puntos de control inmunitario o con quimioterapia: a algunos también se les había prescrito un IBP [4]. Los resultados coincidieron con los del metaanálisis de 2022, y demostraron una reducción

estadísticamente significativa de la duración de la supervivencia en los pacientes expuestos simultáneamente a un IBP y a un antineoplásico.

Además, en Francia se ejecutó un estudio retrospectivo de cohorte con 192 pacientes con melanoma metastásico expuestos a un inhibidor de la cinasa BRAF (*vemurafenib* o *dabrafenib*) solo o combinado con un inhibidor de MEK (*trametinib* o *cobimetinib*). La mediana del seguimiento fue de 46 meses. Se consideró que los pacientes se habían expuesto a un IBP si se les habían prescrito durante el mes o los tres meses previos al comienzo del tratamiento con estos antineoplásicos. La mediana de la supervivencia de estos pacientes fue de dos años, en comparación con más de cinco años en los pacientes que no se expusieron a un IBP (HR 2,4; IC95: 1,6-3,6).

En este estudio, la exposición concomitante a un IBP por lo general se asoció a la exposición a otros medicamentos (neurolepticos, corticoesteroides, opioides, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, bloqueantes del receptor de angiotensina II, etc.), pero la diferencia en la supervivencia fue mucho más notoria con la exposición concomitante a un IBP que con otros medicamentos [5].

En dos estudios en pacientes con cáncer de mama metastásico que se expusieron a los antineoplásicos inhibidores de CDK4/6 *palbociclib* (155 pacientes) o *ribociclib* (148 pacientes) a quienes se dio seguimiento durante más de tres meses, se observaron resultados que en general concuerdan [6,7].

Por último, se realizó un estudio usando una base de datos de un seguro médico francés, que incluyó a 1.028 pacientes con melanoma metastásico que estaban recibiendo un inhibidor de la cinasa BRAF o un inhibidor de MEK. En este estudio, 361 pacientes se expusieron simultáneamente a un IBP durante los primeros meses del tratamiento con un antineoplásico. La mortalidad pareció mayor con la exposición concomitante, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa (HR ponderado: 1,1; IC95: 0,9-1,4) [8].

Se han propuesto diferentes mecanismos para explicar el aumento de la mortalidad con los IBP.

Cuando se toman durante mucho tiempo, los IBP conllevan un riesgo de efectos adversos graves, como infecciones, fracturas e hiponatremia [9].

Los estudios también han mostrado un aumento de la mortalidad en pacientes que toman un IBP en comparación con los que toman un antagonista del receptor H2 de histamina, cuando el tratamiento dura más de un mes [9,10].

Algunos antineoplásicos de administración oral son bases débiles y, por tanto, no se disuelven completamente con un pH superior a 6,5 [9]. Su biodisponibilidad, es decir, la fracción de la dosis administrada que llega a la circulación sistémica depende del pH gástrico [11]. Al aumentar el pH gástrico, los IBP reducen la absorción gastrointestinal y los efectos de estos antineoplásicos, incluyendo a los inhibidores de tirosinas cinasas [10,12].

Otro mecanismo propuesto es por los cambios que los IBP provocan en la microbiota intestinal, que tiene muchas funciones, incluyendo las metabólicas [3,13,14].

En resumen, el uso de IBP no solo conlleva un riesgo de padecer los efectos adversos específicos de estos medicamentos, que pueden acortar la supervivencia del paciente, sino que al parecer también reducen la eficacia de los antineoplásicos mediante diferentes mecanismos que, a mediados de 2025, aún no se han dilucidado.

En la práctica, a mediados de 2025, se sabe que los IBP conllevan un riesgo de efectos adversos graves y de aumento de la mortalidad en comparación con los antagonistas del receptor H2 de histamina, sobre todo cuando se toman durante más de un mes. La evidencia de los estudios publicados de que la supervivencia es más corta en los pacientes expuestos simultáneamente a un antineoplásico y a un IBP recalcan la necesidad de ejercer sumo cuidado. Es una razón importante para evitar la prescripción rutinaria de IBP en estos casos si no existen síntomas graves y persistentes que justifiquen su uso [15].

Cuando un paciente oncológico ha tomado un IBP durante varias semanas y está por empezar el tratamiento con un antineoplásico, es importante planear una reducción gradual y escalonada de la dosis del IBP hasta que se lo retire completamente, para prevenir un rebote de hipersecreción de ácido [16].

Cuando un paciente toma un antineoplásico por vía oral cuya absorción gastrointestinal es sensible al pH gástrico, también es recomendable evitar los antagonistas del receptor H2 de histamina. Si las medidas no farmacológicas no logran aliviar los síntomas gastroesofágicos, una opción es usar antiácidos, como *bicarbonato de sodio*, *carbonato de calcio* o sales de *magnesio* cuando se presentan los síntomas. Sin embargo, se debe recomendar a los pacientes que eviten tomar otros medicamentos hasta dos horas después de tomar el antiácido, ya que los antiácidos suelen reducir la absorción gastrointestinal de los antineoplásicos o de otros medicamentos [9].

Revisión de la literatura hasta el 5 de diciembre de 2024

1. Prescrire Rédaction “Pazopanib + IPP ou antihistaminique H2: survie plus courte” *Rev Prescrire* 2019; **39** (430): 586.
2. Bordet C et al. “Deleterious association between proton pump inhibitor and protein kinase inhibitor exposure and survival for

- patients with lung cancer: A nationwide cohort study” *Cancer Treat Res Commun* 2024; **39**; online: 8 pages + supplementary files: 8 pages.
3. Wei N et al. “The association between proton pump inhibitor use and systemic anti-tumour therapy on survival outcomes in patients with advanced non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis” *Br J Clin Pharmacol* 2022; online: 12 pages + correction: 1 page.
4. Chang Y et al. “The association between baseline proton pump inhibitors, immune checkpoint inhibitors, and chemotherapy: A systematic review with network meta analysis” *Cancers* 2023; **15** (284) online: 19 pages + supplementary file: 64 pages.
5. Ramel E et al. “Clinical impact of proton pump inhibitors and other co-medications on advanced melanoma patients treated with BRAF/MEK inhibitors” *Eur J Cancer* 2024; **197**; online: 6 pages + supplement: 8 pages.
6. Eser K et al. “Proton pump inhibitors may reduce the efficacy of ribociclib and palbociclib in metastatic breast cancer patients based on an observational study” *BMC Cancer* 2022; **22**; online: 10 pages.
7. Çağlayan D et al. “The effect of concomitant use of proton pump inhibitors with CDK 4/6 inhibitors on survival in metastatic breast cancer” *Eur J Clin Pharmacol* 2023; **79** (2): 243-248.
8. Poizeau F et al. “The concomitant use of proton pump inhibitors and BRAF/ MEK inhibitors in metastatic melanoma” *Br J Dermatol* 2023; **188** (4): 482-490.
9. Prescrire Editorial Staff “Proton pump inhibitors: increased mortality” *Prescrire Int* 2019; **28** (200): 13-15.
10. Prescrire Rédaction “Inhibiteurs de la pompe à protons: oméprazole, etc.” *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2025.
11. Prescrire Rédaction “Biodisponibilité d’un médicament pris par voie orale” *Rev Prescrire* 2022; **42** (463): 349.
12. Prescrire Rédaction “Antihistaminiques H2” *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2025.
13. Prescrire Editorial Staff “The intestinal flora: proven metabolic functions” *Prescrire Int* 2018; **27** (194): 156.
14. Meriggi F “Controversial link between proton pump inhibitors and anticancer agents: review of the literature” *Tumori* 2022; **108** (3): 204-212.
15. Prescrire Rédaction “Reflux gastro-œsophagien chez un adulte” *Premiers Choix Prescrire*, updated June 2022: 5 pages.
16. Prescrire Rédaction “Arrêt d’un traitement par inhibiteur de la pompe à protons. Quelques repères pour proposer une diminution contrôlée des doses” *Rev Prescrire* 2022; **42** (464): 452-454.

Antineoplásicos que no representan un avance terapéutico: siguen siendo muy lucrativos

(Antineoplastic drugs that do not represent a therapeutic advance: still highly profitable)

Prescrire International 2025; 34 (273): 222-223

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2025; 28 (4)

Tags: Antineoplásicos, beneficio añadido de terapias antineoplásicas, ganancia acumulada por terapias antineoplásicas

- A pesar de que ciertos antineoplásicos aportan poco o ningún avance para los pacientes, siguen siendo una importante fuente de ganancias para las farmacéuticas: entre 1995 y 2020, estos medicamentos generaron casi la mitad de las ganancias que los que representaron un avance terapéutico notable.

Diferentes estudios han mostrado que los antineoplásicos son muy rentables para las farmacéuticas [1]. Un estudio publicado en 2024 analizó las ganancias que las farmacéuticas obtuvieron por los antineoplásicos autorizados en Europa entre 1995 y 2020, según el grado en que estos medicamentos mejoraron el cuidado del paciente, si es que lo hicieron.

Los autores estimaron las ganancias mundiales generadas por estos medicamentos usando los informes financieros publicados por las empresas y los puntajes de “beneficio añadido” (que indican el grado en que mejoraron el cuidado del paciente en comparación con las alternativas disponibles), obtenidos de evaluaciones ejecutadas por diferentes organizaciones, incluyendo a la Autoridad de Salud de Francia, el Instituto de Revisión Clínica y Económica de EE UU, las sociedades de oncología y *Prescrire*. Los cuatro puntajes del beneficio añadido que se utilizaron en este estudio fueron: negativo o no cuantificable, mínimo, significativo o importante [2].

Para 43 de los 131 medicamentos analizados, los autores identificaron 149 evaluaciones de ese tipo. Estimaron las ganancias acumuladas que cada medicamento generó para la

empresa en cuestión durante el período de los tres años posteriores al ingreso del medicamento en el mercado. La mediana de la ganancia acumulada se estimó en US\$1.200 millones por los medicamentos que aportaban un beneficio añadido importante, y US\$740 millones por los medicamentos cuyo beneficio añadido se evaluó como negativo o no cuantificable [2].

La mediana del costo por investigación y desarrollo fue de aproximadamente US\$700 millones por antineoplásico (con un rango de US\$166 millones a US\$2.060 millones, dependiendo del medicamento), y la mediana del plazo hasta que las ventas compensaron ese costo se estimó en tres años para todos los medicamentos.

En el caso de los que tenían un permiso de comercialización condicional, que en su mayoría recibieron puntajes de beneficio

añadido negativo o no cuantificable, la mediana del plazo hasta que se compensó el costo en I+D se estimó en cuatro años [2].

Si bien este estudio tiene algunas limitaciones, que los autores comentaron, muestra que los antineoplásicos autorizados, aunque aporten poco o ningún beneficio para los pacientes, por lo general siguen siendo una fuente importante de ganancias para las farmacéuticas y, por tanto, un gasto importante para los seguros médicos. Los responsables de autorizar medicamentos y negociar sus precios deberían prestar atención a esto.

Referencias

1. Prescrire Editorial Staff "Cancer drugs: very profitable for drug companies" *Prescrire Int* 2020; 29 (211): 27.
2. Brinkhins F et al. "Added benefit and revenues of oncology drug approved by the European Medicines Agency between 1995 and 2020: retrospective cohort study" *BMJ* 2024; 384: e077391, + supplement: 20 pages.

Denosumab para la metástasis ósea: osteonecrosis de mandíbula frecuente

(*Denosumab for bone metastases: frequent osteonecrosis of the jaw*)

Prescrire International 2025; 34 (272): 192

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2025; 28 (4)

Tags: *denosumab* y metástasis ósea, bifosfonatos, osteonecrosis de mandíbula y *denosumab*, Xgeva

Se ejecutó un estudio de cohorte usando los datos de un registro austríaco de servicios médicos para evaluar la incidencia de osteonecrosis de la mandíbula entre 2000 y 2020 entre los pacientes con cáncer de mama con metástasis óseas que recibieron tratamiento con medicamentos que reducen la reabsorción ósea. Entre los 639 pacientes incluidos en este estudio, 292 recibieron *denosumab* (Xgeva) solo en una dosis de 120 mg, 255 recibieron un bisfosfonato solo y 92 un bisfosfonato seguido de *denosumab* [1].

No se especificó la duración del seguimiento. Los pacientes que padecieron osteonecrosis de la mandíbula fueron 56. Durante el seguimiento, el 11,6% de los pacientes que recibieron solo *denosumab* presentaron osteonecrosis de la mandíbula, en comparación con el 2,8% de los pacientes que recibieron un bisfosfonato solo y el 16,3% de los que recibieron un bisfosfonato seguido de *denosumab* [1].

La mediana del intervalo entre el inicio del tratamiento y la aparición de la osteonecrosis de mandíbula fue de 4,6 años con el *denosumab* solo, 5,1 años con el bisfosfonato solo y 8,4 años con el bisfosfonato seguido de *denosumab* [1].

Después de ajustar por diferentes factores de confusión, en particular por los factores de riesgo de osteonecrosis de mandíbula, se observó que el riesgo de padecer osteonecrosis de

mandíbula fue aproximadamente 20 veces mayor en los expuestos al *denosumab* solo (cociente de probabilidades [OR] 18,8; intervalo de confianza del 95% [IC95]: 2,4-145,2) o a un bisfosfonato seguido de *denosumab* (OR 17,8; IC95: 2,2-147,5) que en los expuestos a un bisfosfonato solo [1].

Cuando hay una osteonecrosis de mandíbula, el hueso de la mandíbula queda expuesto, hay infección en el hueso (osteítis), formación de fistulas y necrosis ósea que se va esparciendo lentamente. Puede haber una pérdida significativa del tejido, lo que provoca dificultades graves para masticar y hablar, y afecta la vida social del paciente (desfiguración, halitosis, etc.) [2].

En la práctica, los pacientes expuestos al *denosumab* durante el tratamiento del cáncer con metástasis ósea tienen un riesgo alto de padecer osteonecrosis de mandíbula. Es importante realizar cualquier tratamiento dental previsible antes de empezar el tratamiento y planificar el monitoreo dental y oral regular durante el tratamiento.

Referencias

1. Brunner C et al. "Incidence of medication-related osteonecrosis of the jaw in patients with breast cancer during a 20-year follow-up: A population-based multicenter retrospective study" *J Clin Oncol* 2024 online: 11 pages.
2. Prescrire Rédaction "Fiche E14f. Ostéonécroses de la mâchoire médicamenteuses" *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2025.

Inhibidores de bomba de protones. **Tratamiento a largo plazo con IBP: aumenta la incidencia de cáncer gástrico y de su recurrencia** (*Long-term PPI treatment: increased incidence of gastric cancer and gastric cancer recurrence*)

Prescrire International 2025; 34 (273): 215-216

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2025; 28 (4)

Tags: cáncer gástrico, uso prolongado de inhibidores de bomba de protones, *dexlansoprazol*, *esomeprazol*, *ilaprazol*, *lansoprazol*, *omeprazol*, *pantoprazol* o *rabeprazol*

- En 2018, *Prescrire* publicó un artículo sobre la persistente incertidumbre respecto al riesgo de tumores gástricos asociados al uso de un inhibidor de la bomba de protones (IBP).
- En 2023, en dos estudios de cohorte que incluyeron a aproximadamente 300.000 pacientes que habían recibido al menos un tratamiento para la infección por *Helicobacter pylori*, el riesgo de cáncer gástrico fue aproximadamente 4 veces mayor en los pacientes con mayor exposición a los IBP que en aquellos que se expusieron poco o no se expusieron. El riesgo de recurrencia del cáncer gástrico fue aproximadamente de 5 a 13 veces mayor, y aumentó con la duración de la exposición (de uno a cinco años).
- Tres metaanálisis incluyeron estudios epidemiológicos, la mayoría de los cuales se habían publicado entre 2017 y 2022. En total, incluyeron a millones de pacientes, pero su calidad metodológica era variable. La evidencia que aportaron no es concluyente porque sus resultados fueron inconsistentes.
- En la práctica, en 2025 sigue siendo apropiado ayudar a los pacientes a limitar la duración del tratamiento con un IBP y a encontrar soluciones alternativas para evitar la exposición prolongada a los mismos.

Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) se usan con mucha frecuencia para tratar el reflujo gastroesofágico y las úlceras pépticas. Interrumpir el tratamiento con un IBP tras varias semanas de uso conlleva un riesgo de rebote, es decir de hipersecreción de ácido, que suele provocar que los pacientes reanuden el tratamiento. Sin embargo, el uso prolongado de un IBP conlleva el riesgo de experimentar efectos adversos que pueden ser graves, incluyendo: infecciones gastrointestinales (colitis pseudomembranosa, entre otras cosas) y posiblemente otras infecciones, como neumonía y listeriosis; fracturas; malabsorción de vitamina B12 e hiponatremia.

En 2017, tras casi seis años de dar seguimiento a una cohorte de aproximadamente 350.000 pacientes, la mortalidad por todas las causas fue mayor entre los tratados con un IBP que entre los que recibieron un antagonista de los receptores H2 de histamina, y aumentó con la duración de la exposición [1-3].

En 2018, en base a los resultados de los estudios con animales, *Prescrire* reportó un riesgo de tumores gástricos asociado a la reducción a largo plazo de la acidez gástrica. Los estudios epidemiológicos habían aportado resultados contradictorios [3].

En 2023, la publicación de dos estudios de cohorte volvió a focalizar la atención en el riesgo de cáncer gástrico asociado al uso de un IBP [4,5].

A comienzos de 2025, ¿qué datos nuevos estaban disponibles sobre el posible vínculo entre el uso de IBP y el cáncer gástrico? Este artículo resume los principales descubrimientos de nuestra búsqueda bibliográfica para responder a esta pregunta.

Dos estudios de cohorte: cánceres gástricos más frecuentes con el uso de IBP, y en un estudio su incidencia se asoció a la duración de la exposición.

En 2023 se publicaron dos estudios de cohorte, ejecutados por el mismo equipo. Uno estudio investigó la asociación entre el uso a largo plazo de IBP y el riesgo de cáncer gástrico en pacientes que habían recibido al menos un tratamiento para la infección por *Helicobacter pylori*, que es un factor de riesgo conocido para el cáncer gástrico.

Los autores usaron información de la base de datos del seguro médico surcoreano que correspondía al período 2009-2019. Incluyeron a 144.091 pacientes que habían recibido por primera vez una prescripción para un IBP (*dexlansoprazol*, *esomeprazol*, *ilaprazol*, *lansoprazol*, *omeprazol*, *pantoprazol* o *rabeprazol*) en dosis acumuladas que superaban 180 veces la dosis diaria definida (DDD). Se los comparó con un grupo de 144.091 pacientes que habían recibido una dosis más baja de un IBP (dosis acumulada menor a 180 veces la DDD) o ningún IBP. Se dio seguimiento a la mitad de los pacientes durante más de ocho años [4].

El cáncer gástrico se diagnosticó más de un año después del último tratamiento para la *H. pylori* en 1.053 pacientes con exposición alta a un IBP, versus en 948 pacientes que se expusieron a dosis bajas o a ningún IBP. Después de tomar en cuenta diferentes factores de confusión, como peso corporal, consumo de alcohol, antecedentes de tabaquismo y tratamiento con otros medicamentos, la exposición a un IBP se asoció a un aumento estadísticamente significativo del riesgo de cáncer gástrico (cociente de riesgos [HR] 1,2; intervalo de confianza del 95% [IC95]: 1,1-1,3).

El riesgo de cáncer gástrico fue mayor con las dosis acumuladas más altas de un IBP (HR 3,8; IC95: 3,2-4,6). No hubo una diferencia estadísticamente significativa en la mortalidad entre los dos grupos. En los pacientes expuestos a antagonistas de los receptores H2 de histamina, el riesgo de cáncer gástrico pareció ser similar al de los pacientes que no habían recibido ni un IBP ni un antagonista de los receptores H2 de histamina (HR 1,1; IC95: 0,9-1,4) [4].

En el otro estudio, el equipo seleccionó a pacientes que se habían sometido a una resección endoscópica de un cáncer gástrico hasta dos años antes de recibir tratamiento para la *H. pylori*. Se excluyó a los pacientes en tratamiento a largo plazo con dosis altas de IBP (que superaran 90 veces el DDD) antes del tratamiento para la *H. pylori*. Se comparó a los pacientes a quienes se había prescrito un IBP en dosis acumuladas que superaran hasta 180 veces la DDD (1.836 pacientes) con quienes habían recibido una dosis más baja de un IBP o ningún IBP

(12.218 pacientes). La mediana de la duración del seguimiento fue de siete años.

Se diagnosticó un nuevo cáncer gástrico más de un año después del tratamiento para la *H. pylori* en 1.317 pacientes (aproximadamente un 72%) que se expusieron a dosis altas de un IBP, versus 2.036 pacientes (aproximadamente un 17%) de los expuestos a dosis bajas o que no se expusieron. Después de tomar en cuenta diferentes factores de confusión, hubo una asociación estadísticamente significativa entre el uso de un IBP y un aumento del riesgo de recurrencia del cáncer gástrico, sin importar la dosis del IBP, en comparación con los controles, con un riesgo aproximadamente cinco veces mayor tras un año de exposición a un IBP (HR 5,5; IC95: 5,1-5,9). El riesgo fue incluso mayor tras dos años (HR 8; IC95: 7,1-8,9) y tras cinco años (HR 12,6; IC95: 9,3-17,1). La mediana del intervalo hasta la recurrencia del cáncer gástrico fue de 2,5 años [5].

Resultados no concluyentes en tres metaanálisis de estudios epidemiológicos que incluyeron a millones de pacientes. En 2023, tres metaanálisis incluyeron, cada uno, de 10 a 20 estudios de cohorte y de casos y controles, la mayoría de los cuales se habían publicado entre 2017 y 2022; algunos se incluyeron en más de uno de estos metaanálisis. Algunos estudios habían incluido a pacientes con un riesgo concreto de padecer cáncer gástrico debido a la infección por *H. pylori*. En general, los estudios incluyeron a varios millones de pacientes, pero su calidad metodológica fue variable [6-8].

Dos de estos metaanálisis sugirieron que el riesgo de cáncer gástrico era aproximadamente dos veces mayor en los pacientes que tomaban un IBP en comparación con quienes no los tomaban o con quienes tomaban un antagonista de los receptores H2 de histamina (diferencia estadísticamente significativa) [6,8].

Uno de estos metaanálisis incluyó seis estudios de cohorte y mostró un aumento del riesgo de cáncer gástrico de magnitud similar en el subgrupo de pacientes que habían recibido tratamiento para *H. pylori* (razón de probabilidades [OR] 2,3; IC95: 1,6-3,3) [6].

En la práctica, limitar la duración del tratamiento con un IBP. En 2025, los nuevos datos muestran que es probable que el

uso de IBP aumente el riesgo de cáncer gástrico, pero surgen de estudios que no son sólidos, debido a las dificultades para tomar en cuenta todas las fuentes posibles de sesgo. Este riesgo es mucho más probable debido a que un estudio de cohorte mostró un vínculo con la duración de la exposición.

En pacientes con antecedentes de cáncer gástrico, se observó un riesgo mayor de recurrencia con el tratamiento a largo plazo. Estos resultados fortalecen la justificación para evitar el tratamiento a largo plazo con IBP.

En 2025, sigue siendo apropiado ayudar a los pacientes a limitar la duración del tratamiento con IBP y a encontrar soluciones alternativas para evitar la exposición prolongada a dichos fármacos. Sobre todo, se debe explicar a los pacientes que, dado que es difícil interrumpir el tratamiento con IBP, solo se debería comenzar si han fracasado otras soluciones, como los antiácidos y los cambios en la dieta y el estilo de vida.

Revisión de la literatura hasta el 23 de enero de 2025

1. Prescrire Rédaction "Reflux gastro-œsophagien chez un adulte" Premiers Choix Prescrire, updated June 2022: 5 pages.
2. Prescrire Rédaction "Ulcère gastrique ou duodénal" Premiers Choix Prescrire, updated September 2022: 8 pages.
3. Prescrire Editorial Staff "Proton pump inhibitors: increased mortality" *Prescrire Int* 2019; **28** (200): 13-15.
4. Kim JW et al. "Risk of gastric cancer among long-term proton pump inhibitor users: a population-based cohort study" *Eur J Clin Pharmacol* 2023; **79** (12): 1699-1708 + supplementary tables: 17 pages.
5. Gong EJ et al. "Proton pump inhibitor use and the risk of metachronous gastric cancer after *H. pylori* eradication in patients who underwent endoscopic resection for gastric neoplasms: A population-based cohort study" *Aliment Pharmacol Ther* 2023; **58** (7): 668-677 + supplementary tables: 9 pages.
6. Gao H et al. "Use of proton pump inhibitors for the risk of gastric cancer" *Medicine* 2022; **101** (49): online: 10 pages.
7. Piovani D et al. "Meta-analysis: Use of proton pump inhibitors and risk of gastric cancer in patients requiring gastric acid suppression" *Aliment Pharmacol Ther* 2023; **57**: 653-665 + appendix figures: 11 pages.
8. Tran TH et al. "Proton pump inhibitors and risk of gastrointestinal cancer: A meta-analysis of cohort studies" *Oncol Lett* 2023; **27** (1): 28, 14 pages.

Inhibidores de los puntos de control inmunitario PD-1 o PD-L1: colangitis

(PD-1 or PD-L1 immune checkpoint inhibitors: colangitis)

Prescrire International 2025; 34 (273): 219

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2025; 28 (4)

Tags: atezolizumab, cemiplimab, durvalumab, nivolumab, pembrolizumab, combinación de nivolumab con ipilimumab, colangitis atribuida a inhibidores de PD-1 o PD-L1, muertes por lesión hepática, cáncer de pulmón, melanoma, cáncer de cabeza y cuello, cáncer renal, cáncer de útero, astrocitoma

- La colangitis es un trastorno de las vías biliares que suele ser de origen infeccioso o autoinmune, y puede ser grave. En ocasiones, es un efecto adverso de un medicamento.
- En 2024, un equipo francés publicó un análisis de 48 reportes de colangitis atribuida a un inhibidor de los puntos de control inmunitario PD-1 o PD-L1, registrados en la base de datos

nacional de farmacovigilancia. Murieron cuatro pacientes, dos de ellos debido a lesión hepática.

- Para beneficiar a los pacientes, entre las diferentes causas posibles de colangitis siempre se debe considerar el papel de un medicamento, ya que el trastorno puede remitir tras la interrupción del medicamento responsable y reaparecer si se lo reanuda. Es útil notificar todos los casos de colangitis a un centro de farmacovigilancia, para avanzar el conocimiento médico y mejorar así la atención al paciente.

En 2024 se publicó un análisis de los reportes de colangitis atribuida a un inhibidor de PD-1 o PD-L1 (medicamentos inmunoestimulantes utilizados para tratar ciertos cánceres), identificados en la base de datos de farmacovigilancia de Francia [1]. Este análisis excluyó los casos de colangitis de origen infeccioso o los relacionados con una enfermedad autoinmune preexistente. A continuación, presentamos las principales conclusiones.

Varias docenas de casos de colangitis atribuida a un inhibidor de los puntos de control inmunitario. Se analizaron detalladamente 48 casos (24 hombres y 24 mujeres). El inhibidor de PD-1 o PD-L1 se prescribió para cáncer de pulmón (29 pacientes), melanoma (13 pacientes), cáncer de cabeza y cuello (2 pacientes), cáncer renal (2 pacientes), cáncer de útero (1 paciente) o astrocitoma (1 paciente). Los medicamentos implicados fueron los siguientes: *atezolizumab*, *cemiplimab*, *durvalumab*, *nivolumab*, *pembrolizumab* y una combinación de *nivolumab* con el inhibidor de CTLA-4 *ipilimumab*.

La mediana del plazo transcurrido hasta la aparición de la colangitis fue de 5,7 meses (con un rango de aproximadamente 3 meses a 29 meses). En 31 pacientes asintomáticos, la colangitis fue un descubrimiento fortuito. En los otros 17 pacientes, los síntomas descritos fueron dolor abdominal (siete casos), astenia (cuatro casos), ictericia (cuatro casos) y fiebre (dos casos). Siete pacientes presentaron un nivel de bilirrubina sérica mayor a 50 micromol/l.

La dilatación de las vías biliares estuvo presente en 19 pacientes y aumentó con el número de infusiones y la duración del tratamiento inmunoestimulante. La afectación de las vías biliares era extrahepática (12 casos), intrahepática (6 casos) o tanto intra como extrahepática (14 casos). Casi la mitad de los pacientes padecían otros trastornos autoinmunes, con frecuencia enteropatía inflamatoria. Seis pacientes reanudaron el inhibidor de los puntos de control inmunitario (tras la resolución de la colangitis), de los cuales tres volvieron a padecer síntomas de colangitis. Murieron cuatro pacientes, dos de ellos por lesión hepática [1].

Un “análisis de desproporcionalidad” mostró una proporción 18 veces mayor de reportes de colangitis tras el consumo de inhibidores de PD-1 o PD-L1 que, tras recibir todos los demás medicamentos en la base de datos de farmacovigilancia francesa, y una proporción 7 veces mayor de reportes de colangitis que con otros antineoplásicos (diferencias estadísticamente significativas) [1].

Colangitis: ¿puede ser medicamentosa? La colangitis es un trastorno de las vías biliares que suele ser de origen infeccioso (infección bacteriana corriente atrás de una obstrucción como un cálculo, un tumor o una compresión externa) o de origen autoinmune (colangitis biliar primaria o colangitis esclerosante primaria) [2,3]. Se presenta principalmente con fiebre, ictericia y dolor abdominal debido a la colestasis que se produce atrás de la obstrucción biliar. Las complicaciones de la colangitis bacteriana incluyen absceso hepático, septicemia, falla multiorgánica y shock [2].

En la aparición de la colangitis también se han implicado otros fármacos, entre ellos: el psicotrópico *ketamina*, un antagonista de los receptores de glutamato NMDA; el inmunosupresor *tacrolimus*; la combinación antirretroviral de *lopinavir* + *ritonavir*; el fármaco antiviral *ribavirina*; y algunos antineoplásicos [4-6].

En la práctica, la lesión hepática es un efecto adverso frecuente de los inhibidores de PD-1 o PD-L1 [1,7]. Estos medicamentos también conllevan un riesgo de efectos adversos autoinmunes que afectan muchos órganos, incluyendo las vías biliares. Como norma general, lo mejor para los pacientes es considerar siempre, entre las diversas causas posibles de colangitis, el papel de un medicamento, ya que el trastorno puede remitir tras la interrupción del medicamento responsable. También es útil notificar todos los casos a un centro de farmacovigilancia, con el fin de avanzar el conocimiento médico y mejorar la calidad de la atención al paciente.

Referencias seleccionadas de la búsqueda bibliográfica de Prescrire

1. Meunier L et al. “Cholangitis induced by immune checkpoint inhibitors: Analysis of pharmacovigilance data” *Clin Gastroenterol Hepatol* 2024; **22**: 1542-1545.
2. Afdhal NH et al. “Acute cholangitis: Clinical manifestations, diagnosis, and management” UpToDate. www.uptodate.com accessed 19 September 2024: 29 pages.
3. Kowdley KV et al. “Primary sclerosing cholangitis in adults: Clinical manifestations and diagnosis” UpToDate. www.uptodate.com accessed 20 September 2024: 30 pages.
4. “Cholangitis”. In: “Martindale’s ADR Checker” The Pharmaceutical Press, London. www.medicinescomplete.com accessed 27 September 2024: 45 pages.
5. ANSM “RCP-Ketamine Renaudin” 12 July 2024 + “RCP-Ribavirine Viatris” 17 June 2022.
6. European Commission “SmPC-Kaletra” 23 May 2018 + “SmPC-Tacrolimus EG” 19 October 2021.
7. Prescrire Rédaction “Anti-PCD-1 et anti-PCD-L1: nivolumab, etc.” Interactions Médicamenteuses Prescrire 2025.

La falta de información sobre las incertidumbres y limitaciones de los ensayos clínicos oncológicos en la evidencia publicada

Salud y Fármacos
Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2025; 28 (4)

Tags: limitaciones de ensayos clínicos oncológicos, incertidumbres no divulgadas en revistas científicas, limitaciones no reportadas en guías clínicas oncológicas

La aprobación acelerada de medicamentos oncológicos por parte de la FDA incrementó la probabilidad de introducir medicamentos con incertidumbres clínicas no resueltas, en base a los resultados de ensayos clínicos con limitaciones. La FDA

aprueba más del 75% de los nuevos fármacos contra el cáncer a través de la vía acelerada. Es frecuente que la autorización de comercialización de los fármacos oncológicos se sustente en desenlaces no validados, estudios de un solo brazo y/o con insuficientes datos de seguimiento.

Aunque la agencia reguladora documenta detalladamente estas limitaciones en sus evaluaciones de beneficio-riesgo, dicha

información rara vez llega a los clínicos, quienes habitualmente dependen de las publicaciones científicas y de las guías de práctica clínica para orientar sus decisiones terapéuticas.

Un estudio reciente identificó todos los medicamentos oncológicos aprobados por la FDA entre 2019 y 2022, y comparó las incertidumbres descritas por los evaluadores regulatorios con aquellas reportadas en los artículos de los ensayos pivotaes y en las guías de la *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN). Las aprobaciones de la FDA se otorgaron en base a los resultados de 56 ensayos pivotaes.

Hasta abril de 2025, se habían publicado 51 ensayos para 48 fármacos contra el cáncer en revistas científicas y en las Guías referenciadas. De esos 48 fármacos oncológicos aprobados, según la evaluación beneficio-riesgo de la FDA, el 79% (n=38), presentaban incertidumbres clínicas relevantes (n=94); sin embargo, las publicaciones científicas solo mencionaron el 22% de estas incertidumbres y las guías clínicas NCCN solo el 23%.

Más de la mitad de los artículos sobre medicamentos con incertidumbres relevantes (20/38) y casi la mitad de las guías (18/38) omitieron todas las incertidumbres que había identificado la FDA.

Este hallazgo sugiere una brecha importante entre la evaluación regulatoria y la divulgación de información científica, con el riesgo de que los profesionales de la salud sobrestimen los

beneficios y/o subestimen los riesgos de los nuevos fármacos aprobados contra el cáncer.

Los autores señalan que esta discrepancia puede estar relacionada con la ausencia de requerimientos específicos en las guías de publicación y en el desarrollo de guías clínicas.

A pesar de los avances recientes del CONSORT-Surrogate, que exige justificar el uso de criterios de valoración indirectos, persiste la falta de mecanismos sistemáticos para integrar las evaluaciones regulatorias en las recomendaciones clínicas.

Para fortalecer la transparencia y la toma de decisiones informadas, se propone que la FDA haga más accesibles sus informes sobre la evaluación de beneficio-riesgo y que las revistas científicas, revisores y sociedades médicas adopten estándares que obliguen a declarar explícitamente las principales incertidumbres de los ensayos clínicos. Solo así podrá garantizarse que la práctica oncológica se base no solo en evidencia publicada, sino en una comprensión completa de sus limitaciones y sus numerosas incertidumbres.

Fuente original:

Cherla A, Wagner AK, Wouters OJ, et al. Reporting of Clinical Trial Uncertainties with new cancer drugs in Journal publications and Clinical Guidelines. *JAMA*. Published online September 03, 2025. doi:10.1001/jama.2025.13917.

Efectividad y toxicidad del tratamiento del cáncer de cabeza y cuello en personas con VIH en Brasil

(*Effectiveness and toxicity of head and neck cancer treatment among people with HIV in Brazil*)

M. H. J. Arneiro, G. B. Polho, M de O. Andrade, R.A.M. Santos, T.H.M da Silveira, V. C. Parrela et al.

Academia Oncology, 2(3), 30 de septiembre de 2025

<https://doi.org/10.20935/AcadOnco7911> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2025; 28 (4)

Tags: carcinoma escamocelular de cabeza y cuello, personas con VIH en Brasil, resultados del tratamiento oncológico para cáncer de cabeza y cuello en pacientes con VIH

Propósito: La incidencia del carcinoma escamocelular de cabeza y cuello (CECC) está aumentando entre las personas con VIH. Estudios previos han evidenciado una mayor frecuencia de toxicidades relacionadas con el tratamiento en esta población. Este estudio tuvo como objetivo describir las características demográficas y los resultados del tratamiento en un centro oncológico terciario de Brasil.

Métodos: Se incluyeron pacientes con diagnóstico de CECC y VIH tratados en la institución entre 2009 y 2022. Se revisaron las historias clínicas para extraer información clínica relevante. Se utilizó la prueba de log-rank para comparar las estimaciones de supervivencia y modelos de regresión de Cox estratificados para los análisis univariado y multivariado.

Resultados: Se identificaron 75 pacientes con VIH entre 5.956 pacientes con diagnóstico de CECC. La mediana de edad en el momento del diagnóstico fue de 53 años (RIC 49–59,5); el 80% eran hombres y el 82,7% tenía antecedentes de tabaquismo. La

localización primaria más frecuente fue la orofaringe (38,7%) y el 80% presentaba enfermedad localmente avanzada. La carga viral del VIH fue detectable en el 30,7% y el 25,3% tenía recuentos de CD4 <200 células/mm³; el 97,3% recibía tratamiento antirretroviral combinado.

Un 34,7% recibió quimiorradioterapia (QRT) con cisplatino, mientras que el 45,3% recibió exclusivamente radioterapia (RT). Ningún paciente con carga viral detectable o CD4 <200 células/mm³ logró completar la QRT. La carga viral detectable se asoció con una menor dosis acumulada de cisplatino (p=0,03) y el recuento de CD4 <200 células/mm³ se asoció con mayor riesgo de muerte durante el tratamiento (p=0,02). En el análisis multivariado no se observó una disminución estadísticamente significativa en la supervivencia global para los pacientes con carga viral detectable o CD4 <200 células/mm³.

Conclusiones: En las personas con VIH, el tratamiento del Carcinoma Escamocelular de Cabeza y Cuello se asocia con altas tasas de suspensión, toxicidad y mortalidad durante la terapia. La carga viral detectable y la inmunosupresión grave (recuentos CD4 bajos), parecen contribuir a estos resultados adversos.

Salud de la Mujer y los Niños

Aspirina. **Dosis profiláctica de aspirina y pre-eclampsia** (*Prophylactic Aspirin Dose and Preeclampsia*)

E. Kupka, S. Hesselman, J. Gunnarsdóttir, A.K. Wikström, C. Cluver, S. Tong, R. Hastie, L. Bergman.

JAMA Netw Open. 2025 Feb 3;8(2):e2457828

<https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2829827> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2025; 28 (4)

Tags: profilaxis con aspirina en embarazo, aspirina en pre-eclampsia, dosis de aspirina en embarazo, hemorragia post parto y aspirina

Resumen

Importancia: No está claro si se debe usar una dosis mayor (150-160 mg) o menor (75 mg) de aspirina para prevenir la preeclampsia.

Objetivos: Comparar el riesgo de preeclampsia y las complicaciones hemorrágicas entre las mujeres que toman de 150 a 160 mg de aspirina y aquellas que toman 75 mg para la prevención de la preeclampsia.

Diseño, entorno y participantes: Este estudio de cohorte nacional incluyó a 13.828 mujeres que dieron a luz a partir de las 22 semanas de gestación en Suecia entre enero de 2017 y diciembre de 2020, y que tomaron aspirina a dosis baja (75-160 mg) durante el embarazo. Los datos se analizaron entre octubre y noviembre de 2023.

Exposición: El uso de 150 a 160mg o de 75mg de aspirina durante el embarazo.

Principales resultados y mediciones: El desenlace primario fue el diagnóstico de preeclampsia anotado en el registro materno del nacimiento al momento del alta hospitalaria. El principal resultado de seguridad fue la hemorragia posparto, definida como sangrado mayor a 1000 ml después del parto. Se calcularon los riesgos relativos (RR) y sus márgenes de confianza del 95% utilizando un modelo estadístico de regresión

ponderada por probabilidad inversa que ajusta las diferencias entre los grupos y tiene en cuenta las características iniciales de las participantes, para obtener estimaciones más precisas y equilibradas.

Resultados: En la cohorte total de 13.828 mujeres, la edad media (DE) fue de 33,0 años (5,5), 3.003 mujeres (21,7%) eran nulíparas, a 4.687 (33,9%) se les prescribió de 150 a 160 mg de aspirina, y a 9.141 (66,1%) se les prescribió 75 mg de aspirina. Un total de 10.635 mujeres (76,9%) recibieron al menos dos recetas de aspirina de dosis baja. Entre las mujeres que usaron de 150 a 160 mg de aspirina, 443 (9,5 %) desarrollaron preeclampsia, en comparación con 812 (8,9 %) de las que usaron 75 mg de aspirina (RR ajustado [RRa]: 1,07; IC del 95 %, 0,93-1,24). Además, el riesgo de hemorragia posparto entre los grupos fue similar: 326 mujeres (6,9%) del grupo que usó de 150 a 160 mg de aspirina experimentaron una hemorragia posparto, en comparación con 581 (6,4 %) del grupo de 75 mg (RRa: 1,08; IC del 95 %, 0,90-1,30).

Conclusiones y relevancia: No se encontraron diferencias en la incidencia de preeclampsia ni en las complicaciones hemorrágicas entre las que usaron de 150 a 160 mg de aspirina frente a las que usaron 75 mg de aspirina durante el embarazo para la prevención de la preeclampsia. Estos hallazgos sugieren que cualquiera de las dosis podría ser una opción razonable cuando se usa aspirina para prevenir la preeclampsia. Sin embargo, aún se necesitan ensayos aleatorizados a gran escala que investiguen la dosis de aspirina durante el embarazo.

Modafinilo y armodafinilo. Public Citizen solicita a la FDA que contraindique el uso de dos fármacos que promueven el estado de vigilia durante el embarazo

(Public Citizen Petitions the FDA To Contraindicate Use of Two Wakefulness-Promoting Drugs During Pregnancy)

Worst Pills, Best Pills. Septiembre de 2025

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2025; 28 (4)

Tags: advertencia de recuadro (boxed warnings) en productos con modafinilo, efectos adversos de NUVIGIL, seguridad de modafinilo, toxicidad embriofetal modafinilo y armodafinilo, malformaciones congénitas por exposición intrauterina a medicamentos

En mayo de 2025, Public Citizen presentó una petición ante la FDA para solicitar que se contraindicara el uso de los fármacos orales que se utilizan ampliamente para promover el estado de vigilia durante el embarazo, —el *modafinilo* (Provigil y genéricos) [1] y el *armodafinilo* (Nuvigil y genéricos) [2]—, debido a su potencial para causar malformaciones congénitas graves en los fetos expuestos [3].

Del mismo modo, solicitamos a la agencia que exigiera la contraindicación del uso de *modafinilo* y *armodafinilo* en

mujeres que podrían quedar embarazadas y que no utilizan métodos anticonceptivos eficaces. También solicitamos a la FDA que exigiera advertencias de caja negra (las advertencias más destacadas que la agencia puede exigir), para resaltar el riesgo de toxicidad embriofetal en las etiquetas de ambos medicamentos.

En EE UU, la etiqueta vigente del *modafinilo* indica que "solo se debe utilizar durante el embarazo si sus posibles beneficios justifican el posible riesgo para el feto", y la etiqueta del *armodafinilo* afirma que "se desconoce si [el medicamento] puede dañar al feto". Sin embargo, existe evidencia suficiente, procedente de estudios en animales y estudios observacionales postcomercialización —incluyendo los resultados provisionales de un registro exigido por la FDA—, que respalda las advertencias de precaución sobre su contraindicación durante el

embarazo, que solicitamos en nuestra petición.

Acerca del *modafinilo* y el *armodafinilo*

La FDA aprobó los fármacos *modafinilo* y *armodafinilo*, de acción central y estructura similar, para mejorar el estado de vigilia en adultos con somnolencia excesiva asociada a la narcolepsia en 1998 y 2007, respectivamente. La narcolepsia es un trastorno crónico del sueño, poco frecuente, que se caracteriza por una somnolencia diurna excesiva y episodios breves de sueño involuntario, así como por otros síntomas, como parálisis del sueño y alucinaciones relacionadas con el sueño.

Posteriormente, la FDA amplió las indicaciones aprobadas para la promoción de la vigilia de *modafinilo* y *armodafinilo*, incluyendo las de su uso en adultos con apnea obstructiva del sueño (trastorno caracterizado por bloqueos repetidos de las vías respiratorias superiores durante el sueño) y en personas con alteraciones del ciclo sueño-vigilia por trabajar en los horarios habituales de sueño, trastornos definidos por la somnolencia excesiva o el insomnio en individuos que laboran en turnos nocturnos o con horarios irregulares.

Ambos fármacos también se utilizan habitualmente para usos no aprobados (fuera de indicación), como en el tratamiento de los síntomas del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), la fatiga crónica, el desfase horario, la esclerosis múltiple y la enfermedad de Parkinson.

Daño fetal en estudios con animales

Un estudio previo a su aprobación, en el que se analizó el uso de *modafinilo* en ratas preñadas, demostró que el fármaco era tóxico para el feto durante todo el período de organogénesis (formación de órganos). En concreto, la exposición al *modafinilo* provocó un aumento de las tasas de resorción (desintegración), hidronefrosis (inflamación de los riñones debido a la acumulación de orina) y diferencias estructurales anormales en los órganos internos (visceras) y el esqueleto del feto en desarrollo.

Otros dos estudios previos a la aprobación, realizados con animales, no demostraron que el *modafinilo* tuviera efectos nocivos sobre el desarrollo embrionario y fetal. Sin embargo, uno de estos estudios utilizó dosis de *modafinilo* "demasiado bajas para evaluar adecuadamente los efectos del *modafinilo* sobre el desarrollo embrionario y fetal". El otro estudio se llevó a cabo de forma cuestionable, según los revisores de la FDA.

En el ensayo post comercialización que exigió la FDA se administró *modafinilo* a conejos y se documentó un aumento de las tasas de resorción que resultó en una reducción del número de fetos vivos y alteraciones fetales (incluyendo malformaciones esqueléticas y otras anomalías), así como una disminución del peso corporal fetal en los conejos expuestos al fármaco. Por lo tanto, en 2006, un revisor de la FDA recomendó que el *modafinilo* se identificara como sustancia tóxica para el desarrollo.

De igual manera, un estudio previo a la aprobación del *armodafinilo*, realizado en ratas, reveló un ligero aumento estadísticamente significativo en la resorción fetal y una reducción del peso corporal debido a la exposición al fármaco. Además, se observaron otras alteraciones como la dilatación renal y cierta reducción de la osificación de los huesos en los

fetos expuestos. Un revisor de la FDA concluyó que el *armodafinilo* "se debía etiquetar como sustancia tóxica para el desarrollo".

Daño fetal en los análisis provisionales de un registro de EE UU

Los revisores de la FDA recomendaron que se creara un registro de los embarazos en los que se utilizara *modafinilo* y *armodafinilo*, ya que el daño fetal en los estudios con ambos fármacos, realizados en animales, se produjo con dosis clínicamente relevantes [4, 5]. La FDA también detectó una señal de restricción del crecimiento, en los hijos de mujeres que utilizaron estos fármacos durante el embarazo.

Por lo tanto, la agencia exigió al fabricante de ambos medicamentos que estableciera un registro de embarazos en EE UU, denominado Registro de Embarazos Nuvigil y Provigil. El objetivo del registro es comparar los resultados del embarazo, en el feto y en el bebé asociados con la exposición al *modafinilo* y al *armodafinilo* durante el embarazo, con los de una población de control no expuesta, como parte del Programa de Defectos Congénitos del Área Metropolitana de Atlanta.

Varios resultados provisionales de este registro mostraron una mayor prevalencia de malformaciones congénitas graves entre los bebés que estuvieron expuestos al *modafinilo* o al *armodafinilo* en el útero. Por ejemplo, un informe provisional con datos del registro, que se publicó en 2018 y se presentó a la Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios (MHRA o *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency*) del Reino Unido, indicaba que la tasa estimada de malformaciones congénitas graves entre los bebés vivos, nacidos de madres que habían tomado *modafinilo* o *armodafinilo* durante el embarazo, era de aproximadamente el 15%, en comparación con solo el 3% entre la población general de EE UU [6].

Además, la tasa estimada de anomalías cardíacas entre los nacidos vivos, expuestos al *modafinilo* o al *armodafinilo* durante el embarazo fue de aproximadamente el 5%, en comparación con solo el 1% en la población general de EE UU.

Del mismo modo, un análisis de los datos del mismo registro, financiado por la industria en 2021, reveló que de los 102 nacidos vivos esperados, con exposición prenatal a estos fármacos, el 13% y el 3% presentaron malformaciones congénitas graves y malformaciones cardíacas, respectivamente [7]. Entre los ejemplos de malformaciones congénitas se incluyen la tortícolis (una afección en la que los músculos del cuello se contraen y la cabeza se tuerce hacia un lado) y la hipospadias (una afección congénita en la que la uretra no se desarrolla completamente en los varones, lo que da lugar a una ubicación anómala de esta abertura).

Otros estudios observacionales

Un análisis de los datos de los registros nacionales de salud daneses, realizado entre 2004 y 2017, reveló que el 12% de los bebés expuestos al *modafinilo* durante el embarazo presentaban malformaciones congénitas, en comparación con el 4,5% de los bebés expuestos al *metilfenidato* (un fármaco utilizado para el TDAH), y el 3,9% de los que no habían estado expuestos a ninguno de los dos fármacos [8]. En general, el odds ratio ajustado de malformaciones congénitas, causadas por la

exposición al *modafinilo*, fue tres veces mayor que el de la exposición al *metilfenidato*.

Un análisis de datos de 12 países, realizado en 2024 por investigadores internacionales, con una muestra de 153 nacidos vivos expuestos al *modafinilo* durante el embarazo, reveló que los percentiles del perímetro craneal y el peso al nacer de estos recién nacidos eran inferiores a los de los estándares de referencia [9]. A pesar de este efecto inhibitor del crecimiento fetal, provocado por la exposición al *modafinilo*, no se observó un aumento del riesgo de defectos congénitos graves. Sin embargo, los investigadores concluyeron que “hasta que se investigaran más a fondo las cuestiones de seguridad, las pacientes debían evitar tomar *modafinilo* durante el embarazo”.

Medidas adoptadas por los organismos reguladores internacionales

Desde hace varios años, los organismos reguladores de muchos países —entre ellos Australia [10, 11], Canadá [12], Irlanda [13] y el Reino Unido [14]— exigen que se contraindique el uso de *modafinilo* y *armodafinilo* durante el embarazo, y en mujeres que pueden quedar embarazadas y no utilizan métodos anticonceptivos eficaces. Por el contrario, la FDA aún no ha tomado medidas similares. La FDA no se puede permitir más retrasos en el cumplimiento del principio de precaución en materia de salud pública, y debe advertir a los pacientes y a los médicos sobre los posibles riesgos de malformaciones congénitas que conllevan el *modafinilo* y el *armodafinilo*.

Instamos a la FDA a que actuara rápidamente en respuesta a nuestra petición, debido a la gravedad de las malformaciones congénitas asociadas al uso de *modafinilo* y *armodafinilo* que se conocen hasta la fecha, al uso generalizado de estos fármacos fuera de indicación, y al hecho de que en EE UU casi la mitad de los embarazos no son planeados [15].

¿Qué hacer?

No utilice *modafinilo* ni *armodafinilo* si está embarazada, planea quedar embarazada o si utiliza un anticonceptivo hormonal como único método anticonceptivo, ya que el *modafinilo* y el *armodafinilo* reducen la eficacia de tales medicamentos.

Si tiene posibilidades de quedar embarazada y necesita tratamiento con *modafinilo* o *armodafinilo*, consulte a su médico para descartar un embarazo, antes de iniciar el tratamiento con estos fármacos, y utilice anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante los dos meses posteriores a la interrupción de estos fármacos.

Debido a los graves efectos adversos en la piel, el riesgo de abuso y otros riesgos, no recomendamos el uso de *modafinilo* o *armodafinilo* por ningún motivo, excepto para controlar los síntomas de la narcolepsia, tal y como aconseja la EMA desde 2010 [16].

Referencias

1. Teva Pharmaceuticals. U.S. label: modafinil (PROVIGIL). December 2022. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=e16c26ad-7bc2-d155-3a5d-da83ad6492c8>. Accessed July 5, 2025.
2. Teva Pharmaceuticals. U.S. label: armodafinil (NUVIGIL). December 2022. <https://www.nuvigil.com/globalassets/nuvigil-consumer/prescribinginformation.pdf>. Accessed July 5, 2025.
3. Public Citizen. FDA Petition to require contraindicating use of modafinil (PROVIGIL and generics) and armodafinil (NUVIGIL) during pregnancy. May 28, 2025. <https://www.citizen.org/article/fda-petition-to-require-contraindicating-use-of-modafinil-provigil-and-generics-and-armodafinil-nuvigil-during-pregnancy/>. Accessed July 5, 2025.
4. Food and Drug Administration. Medical review, Part 1, NDA 21-875, armodafinil (Nuvigil). June 2, 2007. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2007/021875s000_MedR_P1.pdf. Accessed July 5, 2025.
5. Food and Drug Administration. Review and evaluation of pharmacology and toxicology (by J. Edward Fisher, Ph.D. et al.), armodafinil (Nuvigil), NDA: 21-875. April 28, 2006. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2007/021875s000_PharmR.pdf. Accessed July 5, 2025.
6. U.K.'s Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Modafinil (Provigil): increased risk of congenital malformations if used during pregnancy. November 16, 2020. <https://www.gov.uk/drug-safety-update/modafinil-provigil-increased-risk-of-congenital-malformations-if-used-during-pregnancy>. Accessed July 5, 2025.
7. Kaplan S, Braverman DL, Frishman I, Bartov N. Pregnancy and fetal outcomes following exposure to modafinil and armodafinil during pregnancy. *JAMA Intern Med.* 2021;181(2):275-277.
8. Damkier P, Broe A. First-trimester pregnancy exposure to modafinil and risk of congenital malformations. *JAMA.* 2020;323(4):374-376.
9. Onken M, Lohse L, Coulm B, et al. Effects of maternal modafinil treatment on fetal development and neonatal growth parameters — a multicenter case series of the European Network of Teratology Information Services (ENITS). *Acta Psychiatr Scand.* 2024;150(5):372-384.
10. Arrotex Pharmaceuticals Pty Ltd. Australian label: Modafinil (APO-MODAFINIL). June 2023. <https://www.ebs.tga.gov.au/ebs/picmi/picmirepository.nsf/pdf?OpenAgent&id=CP-2023-PI-01696-1>. Accessed July 5, 2025.
11. Arrotex Pharmaceuticals Pty Ltd. Australian label: armodafinil (NUVIGIL). November 2024. <https://www.ebs.tga.gov.au/ebs/picmi/picmirepository.nsf/pdf?OpenAgent&id=CP-2015-PI-02888-1>. Accessed July 5, 2025.
12. Teva Canada. Canadian label: Modafinil (ALERTEC). July 2023. https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00071543.PDF. Accessed July 5, 2025.
13. Bluefish Pharmaceuticals. Irish label: modafinil September 2022. https://assets.hpra.ie/products/Human/19717/Licence_PA1436-031-002_08092022120619.pdf. Accessed July 5, 2025.
14. Teva Pharma B.V. U.K. label: modafinil (PROVIGIL). June 2021. <https://www.medicines.org.uk/emc/product/5412/smpc/print>. Accessed July 5, 2025.
15. Rossen LM, Hamilton BE, Abma JC, et al. Updated methodology to estimate overall and unintended pregnancy rates in the United States. National Center for Health Statistics. *Vital Health Stat* 2(201). 2023. https://www.cdc.gov/nchs/data/series/sr_02/sr02-201.pdf. Accessed July 5, 2025.
16. European Medicines Agency. European Medicines Agency recommends restricting the use of modafinil. July 22, 2010. <https://www.ema.europa.eu/en/news/european-medicines-agency-recommends-restricting-use-modafinil>. Accessed July 5, 2025.

Opioides. Dosis altas de opioides acumuladas durante el embarazo: daños neuropsiquiátricos a largo plazo en los niños expuestos (*High cumulative doses of opioids during pregnancy: long-term neuropsychiatric harms in exposed children*)

Prescrire International 2025; 34 (272): 188-189

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2025; 28 (4)

Tags: opioides durante el embarazo, fetos expuestos a opioides, *tramadol*, *codeína*, *fentanilo*, *hidromorfona*, *morfina*, *oxicodona*, *tapentadol*, *butorfanol*, trastornos del desarrollo neurológico y exposición a opioides

- Un estudio de cohorte de Corea del Sur investigó la incidencia de diferentes trastornos neuropsiquiátricos y deficiencias de desarrollo neurológico en aproximadamente 216.000 niños, de entre 3 y 10 años, que se habían expuesto a opioides en el útero. Después de tomar en cuenta diferentes factores de confusión, el riesgo de trastornos del estado de ánimo, trastorno por déficit de atención e hiperactividad, y discapacidad intelectual era de 1,1 a 1,3 veces más alto en los niños expuestos a opioides en el útero que entre los no expuestos. El riesgo era 1,1 veces mayor si la exposición ocurría durante el primer trimestre del embarazo, y 2 veces mayor con una exposición de al menos 60 días.
- Un estudio de cohorte de EE UU, que incluyó a aproximadamente 1.900 niños que se habían expuesto a un opioide en el útero, presentó resultados similares: el riesgo de trastornos del desarrollo neurológico fue 1,2 veces mayor en los niños expuestos a dosis altas de opioides y 1,7 veces mayor en los que se expusieron durante más de 14 días, en comparación con los que no se expusieron.
- En la práctica, estos datos no son sólidos. A mediados de 2025, si una embarazada experimenta dolor grave o que no se alivia con *paracetamol* y se justifica usar un opioide, es razonable prescribir *morfina*, siempre que se gestione bien su uso, sobre todo durante el primer trimestre del embarazo.

Tanto si están embarazadas como si no, el tratamiento de elección para las pacientes con dolor de leve a moderado que no se alivia con medidas no farmacológicas es el *paracetamol*, que se debe tomar únicamente mientras sea necesario y ejerciendo precaución para evitar las sobredosis. Para tratar este problema, se deben evitar los antiinflamatorios no esteroideos durante todas las etapas del embarazo, pues conllevan riesgos para el embarazo en sí y para el feto. Si el dolor es grave, ya sea desde el inicio o porque no se alivia con *paracetamol*, la *morfina*, en la dosis eficaz más baja, es una opción [1-3].

Los llamados “opioides débiles”, como la *codeína* y el *tramadol*, tienen una eficacia analgésica incierta, porque es dependiente de la conversión del medicamento en metabolitos activos y, por tanto, del estado enzimático de la paciente (por ejemplo, la *codeína* se metaboliza en gran parte a *morfina*) [1].

Los opioides tienen propiedades psicotrópicas y, según los datos obtenidos con animales, es factible que la exposición en el útero provoque trastornos neuropsiquiátricos y del desarrollo neurológico durante la niñez [1, 3-5].

En 2024, se publicaron nuevos datos sobre los riesgos a largo plazo de la exposición a los opioides en el útero. A continuación, presentamos los resultados principales.

Un estudio de una gran cohorte, varios cientos de miles de niños expuestos a opioides en el útero con un seguimiento de 3 a 10 años. Un estudio de cohorte de Corea del Sur evaluó la asociación entre el uso de opioides por embarazadas y la incidencia de diferentes trastornos neuropsiquiátricos o del desarrollo neurológico en niños expuestos en el útero.

El estudio se basó en los datos de un seguro médico de Corea del Sur del período entre 2010 y 2020, que incluyó a aproximadamente 1.300.000 pares de madre-hijo. Se consideró que 215.958 se habían expuesto a un opioide en el útero porque la madre había recibido al menos dos prescripciones de un opioide en al menos un trimestre. Los niños expuestos se compararon con aproximadamente 1.100.000 niños que no estuvieron expuestos.

Los trastornos estudiados incluyeron: trastorno por déficit de atención e hiperactividad; discapacidad intelectual; trastorno del espectro autista; trastornos alimentarios; trastornos de ansiedad; trastornos del estado de ánimo; y trastornos compulsivos. La edad media de las mujeres cuando quedaron embarazadas era de aproximadamente 32 años. El estudio excluyó a los niños con trastornos neuropsiquiátricos documentados durante los primeros 6 meses de vida. Se dio seguimiento a los niños desde el nacimiento hasta un mínimo de 3 años, y en algunos casos hasta 10 años [6].

Los opioides prescritos con más frecuencia fueron la *hidrocodona* (usada principalmente como antitusivo), el *tramadol* y la *codeína*. Los otros fueron los llamados opioides fuertes (*fentanilo*, *hidromorfona*, *morfina*, *oxicodona* y *tapentadol*) y un agonista/antagonista de los receptores opioides (*butorfanol*) [1,6,7].

En promedio, la incidencia de trastornos neuropsiquiátricos y de desarrollo neurológico fue de 1,5 por cada 1.000 niños expuestos en el útero durante el primer trimestre del embarazo, versus aproximadamente 1,4 por cada 1.000 en los no expuestos. Se tomaron en cuenta diferentes factores de confusión, incluyendo edad materna, factores demográficos, comorbilidades maternas, como trastornos de la salud mental, y el uso de otros fármacos, sustancias ilícitas o alcohol. Después de ajustar por estos factores, pareció haber un aumento leve pero estadísticamente significativo del riesgo de trastornos neuropsiquiátricos o de desarrollo neurológico en los niños expuestos en el útero, con un cociente de riesgos (HR) de 1,07 (intervalo de confianza del 95% [IC95]: 1,05-1,10).

Si se analiza cada trastorno por separado, el riesgo de trastornos del estado de ánimo, trastorno por déficit de atención e hiperactividad y discapacidad intelectual pareció ser mayor en los niños expuestos a opioides en el útero que en los que no se expusieron: los HR van de 1,1 a 1,3 (diferencias estadísticamente significativas) [6].

Sin embargo, en una comparación entre hermanos, no se observó una diferencia estadísticamente significativa en el riesgo general

entre los expuestos y los no expuestos. En vista de estos resultados, aún existe incertidumbre sobre el papel de factores ambientales, que tal vez no se hayan tomado en cuenta en el estudio de cohorte, y el papel de los factores genéticos [6].

Trastornos neuropsiquiátricos y de desarrollo neurológico tras la exposición prolongada o con dosis altas de opioides, y durante el primer trimestre del embarazo. El estudio de Corea del Sur mencionado arriba sí demostró un riesgo dos veces mayor de trastornos neuropsiquiátricos o de desarrollo neurológico tras la exposición superior a los 60 días, con un HR de 2 (IC95: 1,2-3,1). Además, el uso materno de opioides durante el primer trimestre del embarazo se asoció a un aumento del 11% en el riesgo de trastornos neuropsiquiátricos y de desarrollo neurológico en los expuestos, en comparación con los no expuestos (HR 1,11; diferencia estadísticamente significativa) [6].

Estos resultados concuerdan con los de un estudio de cohorte de EE UU, que se realizó usando la base de datos de un seguro médico de EE UU e incluyó a aproximadamente 25.000 pares madre-hijo, con fechas de nacimiento entre 2010 y 2012. Este otro estudio de cohorte también examinó el vínculo entre el uso de opioides en mujeres embarazadas y la incidencia de diferentes trastornos en los niños expuestos, como discapacidad intelectual, trastorno del espectro autista y dificultades específicas del aprendizaje que afectaron la capacidad de lectura o de resolver problemas de matemáticas. Se comparó a 1.899 niños expuestos a opioides en el útero en cualquier etapa del embarazo con 23.011 que no estuvieron expuestos.

Se consideró que los niños se habían expuesto si la madre había recibido una o más prescripciones de un opioide durante el embarazo. Los opioides prescritos fueron principalmente *hidrocodona* (47%), *codeína* (38%), *oxicodona* (12%) y *tramadol* (3%). Se excluyó a las mujeres con trastorno por consumo de opioides durante el embarazo. Se convirtieron las dosis de opioides a equivalentes en miligramos de *morfina* para facilitar las comparaciones entre los opioides [8].

Tras una media del período de seguimiento posnatal de dos años, se describieron trastornos del desarrollo neurológico en aproximadamente un 7,1% de los 1.899 niños expuestos a opioides en el útero. Después de tomar en cuenta diferentes factores de confusión (factores demográficos, comorbilidades maternas [como trastornos psiquiátricos] y el uso de otros medicamentos), no hubo una diferencia estadísticamente significativa en el riesgo general de trastornos del desarrollo neurológico en los niños expuestos en comparación con los no expuestos. Sin embargo, en comparación con los no expuestos,

hubo un aumento estadísticamente significativo del riesgo en los niños expuestos en el útero a dosis altas acumuladas de opioides —que van de los 37,5 mg a los 2.250 mg equivalentes a *morfina* (HR 1,2; IC95: 1,01-1,5)— y en los niños expuestos durante más de 14 días (HR 1,7; IC95: 1,1-2,8) [8].

En la práctica, los datos que evaluaron los riesgos a largo plazo asociados a la exposición a opioides en el útero sugieren que existe un leve aumento del riesgo de trastornos neuropsiquiátricos o de desarrollo neurológico, sobre todo tras la exposición durante el primer trimestre del embarazo, cuando se acumulan dosis altas, o con la exposición durante al menos dos semanas.

Ya que no existen analgésicos con una eficacia equivalente y menos riesgos, es razonable que, si se necesita un opioide, la *morfina* sea el medicamento de elección para el dolor grave, siempre que se gestione bien su uso, sobre todo durante el primer trimestre. Las dosis y la duración de la administración deberían ser lo más bajas posible para hacer que el dolor sea tolerable.

Se debe monitorear a los fetos expuestos (por ejemplo, para identificar cambios en el ritmo cardíaco) y establecer una gestión apropiada durante el parto, tomando en cuenta los riesgos de depresión respiratoria, estreñimiento y síndrome de abstinencia neonatal.

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

Revisión de la literatura hasta el 16 de diciembre de 2024

1. Prescrire Rédaction “Patients traités par antalgique non spécifique” Interactions Médicamenteuses Prescrire 2025.
2. Prescrire Rédaction “Patients enceintes souhaitant un antalgique non spécifique” *Rev Prescrire* 2013; **33** (358): 601-607.
3. Prescrire Editorial Staff “Herpes zoster during pregnancy” *Prescrire Int* 2018; **27** (193): 133-135.
4. “Codeine” + “Tramadol” + “Morphine” + “Opioids” + “Oxycodone”. In: “Reprotox”. reprotox.org accessed 16 December 2024: 26 pages.
5. Prescrire Editorial Staff “Opioid replacement therapy during pregnancy: buprenorphine appears less dangerous than methadone for the unborn child” *Prescrire Int* 2024; **33** (262): 216.
6. Kang J et al. “Prenatal opioid exposure and subsequent risk of neuropsychiatric disorders in children: nationwide birth cohort study in South Korea” *BMJ* 2024 ; **385**: e077664, 13 pages + supplementary material: 118 pages.
7. “Butorphanol tartrate”. In: “Martindale The Complete Drug Reference” The Pharmaceutical Press, London. www.medicinescomplete.com accessed 10 October 2024: 8 pages.
8. Wen X et al. “Association between prenatal opioid exposure and neurodevelopmental outcomes in early childhood: A retrospective cohort study” *Drug Saf* 2021; **44** (8): 863-875 + supplementary appendix: 14 pages.

Caftores en lactantes: anomalías en la función hepática y posiblemente cataratas

(*Caftors: liver function abnormalities and possibly cataracts in breastfed infants*)

Prescrire International 2025; 34 (274): 244-245

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2025; 28 (4)

Tags: moduladores del gen regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR), *ivacaftor*, *tezacaftor*, *lumacaftor* y *elexacaftor*, anomalías en la función hepática en lactantes y caftores, cataratas y caftores

- Los “caftores” *ivacaftor*, *lumacaftor*, *tezacaftor* y *elexacaftor* son moduladores de CFTR (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* o regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística) que se suelen usar en

combinación. Las mutaciones en el gen que codifica el CFTR son las que causan la fibrosis quística.

- Los lactantes de madres que utilizan caftores se exponen a los efectos adversos de estos medicamentos. Cuando hicimos nuestro análisis, se habían observado anomalías en la función hepática que aparecieron tras el nacimiento en siete lactantes. Se han descrito cataratas bilaterales sin alteraciones visuales en tres lactantes que ya se habían expuesto a caftores en el útero.
- En la práctica, las mujeres tratadas con caftores deberían tomar en cuenta estos datos al decidir si amamantarán a sus bebés. Se debe hablar sobre los riesgos y las incertidumbres de cada opción con las mujeres afectadas. Cuando una mujer decide amamantar, los riesgos para el lactante justifican el monitoreo hepático y los exámenes oftalmológicos.

Los caftores *ivacaftor*, *tezacaftor*, *lumacaftor* y *elexacaftor* son moduladores de CFTR que se suelen tomar en combinación. Las mutaciones en el gen que codifica el CFTR causan la fibrosis quística. Los niños amamantados por madres que toman caftores se exponen, mediante la leche materna, a los efectos adversos que comparten estos medicamentos, principalmente: infecciones de las vías respiratorias superiores, broncoespasmo; exantema; lesión hepática; trastornos musculares; hipertensión; y trastornos de la salud mental. Se ha observado opacidad del cristalino en niños y adolescentes expuestos a caftores [1-3].

Nuestra búsqueda bibliográfica a mediados de 2025 identificó notificaciones de anomalías en la función hepática y de cataratas reportadas en un total de 10 lactantes de madres que tomaban caftores [4-7].

Anomalías en la función hepática en lactantes expuestos mediante la leche materna. En 2024, un equipo francés reportó niveles plasmáticos elevados de enzimas hepáticas, y en algunos casos de bilirrubina, en tres bebés alimentados solo con leche materna. Las madres habían tomado la combinación de *ivacaftor* + *tezacaftor* + *elexacaftor* durante todo el embarazo y continuaron el tratamiento mientras amamantaban. Se presentaron aumentos en los niveles de enzimas hepáticas, aproximadamente 1,3 a 2,8 veces superiores al límite normal, entre tres días y tres meses después del nacimiento.

En el primer caso, los niveles de estas enzimas empezaron a descender cuando el lactante dejó de alimentarse solo con leche materna, aproximadamente a los cinco meses de edad. En el segundo caso, se observaron niveles normales una semana después de interrumpir la lactancia a los nueve días del nacimiento. En el tercer lactante, que fue prematuro, las concentraciones plasmáticas de caftores, que se midieron a los 15 días del nacimiento, mostraron que el *ivacaftor* y el *tezacaftor* estaban presentes en niveles terapéuticos, lo que explicaría la hepatotoxicidad observada. La función hepática del niño se normalizó entre una y tres semanas después de comenzar la alimentación mixta, a los 27 días del nacimiento [4].

En 2022, un equipo de EE UU midió los niveles de caftores en la leche materna y en la sangre de tres lactantes y de sus madres. Las madres habían empezado a tomar la combinación de *ivacaftor* + *tezacaftor* + *elexacaftor* durante el segundo trimestre del embarazo (en un caso) o antes del embarazo (en los otros dos

casos). En un lactante, los niveles de transaminasas aumentaron lentamente hasta los tres meses de edad: alcanzaron aproximadamente dos veces el límite de lo normal y, posteriormente, se normalizaron a los seis meses de edad (el artículo no especifica si se redujo o se interrumpió la lactancia). La ecografía hepática fue normal. Se detectó *ivacaftor*, *tezacaftor* y *elexacaftor* en la leche materna y en la sangre de los lactantes. Los tres medicamentos estaban presentes en concentraciones similares en la sangre materna. Pero las concentraciones de *tezacaftor* en la leche materna y la sangre de los lactantes eran más altas que las de *ivacaftor* y *elexacaftor*, lo que sugiere que la acumulación de *tezacaftor* en la leche materna es más alta [5].

En 2018, un equipo de EE UU midió los niveles de caftores aproximadamente dos veces por mes en la leche materna y en la sangre de un lactante y la de su madre. La madre había tomado la combinación de *ivacaftor* + *lumacaftor* durante todo el embarazo, y continuó el tratamiento mientras amamantaba.

Los niveles plasmáticos de transaminasas y de bilirrubina del lactante aumentaron (a menos de dos veces el límite de lo normal) en dos ocasiones: inicialmente durante el primer mes de vida, y volvió a la normalidad dentro de la semana después de comenzar la lactancia mixta; después a los 4,5 meses de vida, tras intentar alimentarlo solo con leche materna por segunda vez alrededor de los 2 meses de vida, mientras la madre también estaba tomando *levofloxacin* y *sulfametoxazol* + *trimetoprima* (*cotrimoxazol*), antibióticos que se sabe que provocan lesión hepática. El *lumacaftor* y el *ivacaftor* estaban presentes en la leche materna y en la sangre del lactante en concentraciones mucho más bajas que las detectadas en la madre [6].

¿Cataratas? Se han descrito cataratas en crías de ratas expuestas al *ivacaftor* tras el nacimiento, por ejemplo. Y los resúmenes europeos de las características del producto (RCP) de los productos con *ivacaftor* Kalydeco y Kaftrio indican que “*se han reportado casos de opacidad del cristalino/cataratas no congénitas sin consecuencias para la visión en pacientes pediátricos tratados con ivacaftor o con otros regímenes que contienen ivacaftor*” [3].

En 2022, se reportaron cataratas bilaterales sin alteraciones visuales en tres lactantes expuestos a la combinación de *ivacaftor* + *tezacaftor* + *elexacaftor*, tanto en el útero como después del nacimiento mediante la leche materna. Se les diagnosticó cataratas cuando tenían ocho días, dos meses y seis meses, respectivamente. Se detectó *ivacaftor*, *tezacaftor* y *elexacaftor* en la leche materna de dos madres (no se dispone de datos para la tercera) [7].

Estos datos no permiten determinar si la exposición mediante la leche materna contribuyó a estos efectos adversos o si son consecuencia de la exposición en el útero.

No se dispone de datos sobre los desenlaces a largo plazo de estos casos de cataratas.

Informe a las pacientes sobre los riesgos para los lactantes. La fibrosis quística es una enfermedad rara, y el primer caftor se empezó a comercializar en la década de 2010 [8]. A pesar de que se dispone de datos muy limitados sobre los efectos adversos de

los caftores para los lactantes, se deben tomar en cuenta al decidir si se va a amamantar.

Por ejemplo, a mediados de 2025, el RCP europeo de Kaftrio especificaba que “se debe decidir si se interrumpirá la lactancia o se interrumpirá o se abstendrá del tratamiento [con un caftor] tomando en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el del tratamiento para la madre”. Cuando se continúa el tratamiento y se amamanta al niño, el riesgo para el lactante justifica el monitoreo hepático, con análisis regulares de los niveles de transaminasas y de bilirrubina (a pesar de que no se ha establecido la frecuencia óptima para el análisis), y el monitoreo oftalmológico.

Referencias seleccionadas de la búsqueda bibliográfica de Prescrire

1.Prescrire Editorial Staff “Common stem: -caftor” *Prescrire Int* 2023; **32** (249): 161.

- 2.Prescrire Editorial Staff “Caftors: mental health disorders in children” *Prescrire Int* 2025; **34** (268): 78.
- 3.European Commission “SmPC-Kalydeco” 25 April 2024 + “SmPC-Kaftrio” 28 January 2025.
- 4.Bergeron S et al. “Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor induced liver enzymes abnormalities in breastfed infants: A series of 3 cases” *Thérapie* 2024; online: 3 pages.
- 5.Collins B et al. “Drug exposure to infants born to mothers taking Elexacaftor, Tezacaftor, and Ivacaftor” *J Cyst Fibros* 2022; **21** (4): 725-727.
- 6.Trimble A et al. “Measured fetal and neonatal exposure to Lumacaftor and Ivacaftor during pregnancy and while breastfeeding” *J Cyst Fibros* 2018; **17** (6): 779-782.
- 7.Jain R et al. “Congenital bilateral cataracts in newborns exposed to elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor in utero and while breast feeding” *J Cyst Fibros* 2022; **21** (6): 1074-1076.
- 8.Prescrire Editorial Staff “Ivacaftor. Uncertain harm-benefit balance” *Prescrire Int* 2013; **22** (142): 229-232.

Gabapentina o pregabalina para el dolor neuropático en niños: una revisión de sus efectos adversos

(*Gabapentin or pregabalin in neuropathic pain in children: a review of adverse effects*)

Prescrire International 2025; **34** (272): 190

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2025; **28** (4)

Tags: *pregabalina, gabapentina* y trastornos neurológicos, *pregabalina y gabapentina* en menores, *pregabalina* efectos adversos en niños, *gabapentina* y trastornos psiquiátricos, hematológicos y cutáneos en niños

- Hasta el 2023, en la base de datos de farmacovigilancia de Francia se habían registrado 34 reportes de efectos adversos en niños tratados con *gabapentina* o *pregabalina* (fuera de indicación) para el dolor neuropático. La mitad fueron graves e incluyeron trastornos neurológicos, psiquiátricos, cutáneos, hematológicos o gastrointestinales. Cinco niños padecieron secuelas a largo plazo, y uno murió.

La *gabapentina* y la *pregabalina* son análogos del ácido gamma-aminobutírico (GABA). Están autorizados en Francia y en otros países para tratar a adultos con dolor neuropático, como la neuropatía diabética o la neuralgia post herpética. La *gabapentina* también está autorizada para tratar formas de epilepsia a partir de los 6 años [1-3].

La *pregabalina* no está autorizada para el uso antes de los 18 años, ya que, como indica el resumen europeo de las características del producto (RCP), los ensayos clínicos no han aportado evidencia concluyente sobre la eficacia para tratar la epilepsia en este grupo etario, y los efectos adversos son más frecuentes que en los adultos [3].

Una tesis de Farmacia describió los efectos adversos reportados en niños tratados con *gabapentina* y/o *pregabalina*, fuera de indicación, para el dolor neuropático, registrados en la base de datos de farmacovigilancia de Francia hasta marzo de 2023 [4].

Entre los 34 reportes en 15 niñas y 19 niños, con un promedio de edad de 12 años (rango: de 2 a 17 años), la *gabapentina* sola se involucró 17 veces, la *pregabalina* sola 15 veces, y los dos medicamentos juntos en 2 casos: 17 casos se consideraron graves, incluyendo 10 que debieron ser hospitalizados o alargar

la estancia hospitalaria. El desenlace fue favorable en 26 niños, mientras que 5 padecieron secuelas a largo plazo y 1 murió [4].

La mayoría de los 60 efectos adversos reportados con estos medicamentos ya se habían registrado en adultos, incluyendo: efectos neurológicos (12 casos, 7 de ellos graves), como mareos, somnolencia y ataxia; efectos psiquiátricos (12 casos, 2 graves), como agresividad, alucinaciones, trastornos del estado de ánimo y pensamientos suicidas; efectos cutáneos (7 casos, 2 graves), como exantema y trastornos cutáneos ampollosos; trastornos sistémicos (5 casos, 4 graves), como edema periférico y desmayos; efectos hematológicos (5 casos, todos graves), como agranulocitosis y eosinofilia; efectos gastrointestinales y hepato biliares (6 casos, 3 graves), como pancreatitis aguda y colestasis; efectos oculares (3 casos), como pérdida de la agudeza visual y diplopía; efectos cardíacos (2 casos de taquicardia, 1 grave); y enuresis en una adolescente de 12 años [4].

También se reportó lo siguiente: casos de intoxicación, uno de ellos grave, tras una sobredosis; un error de dosis; un error de dispensación (no se proveyeron detalles); y un error de administración (no se proveyeron detalles) [4]. En los casos de los cuales se proveyó información, los efectos adversos se presentaron tras un aumento de la dosis y remitieron tras la reducción de la dosis o la interrupción del medicamento [4].

Además, en el contexto de la “adictovigilancia”, hubo aproximadamente 200 reportes que involucraron a la *gabapentina* o la *pregabalina* en niños, incluyendo casos de abuso o de sobredosis intencional [4].

En la práctica, varios de los efectos adversos descritos en niños no se mencionan en los RCP de los productos que contienen *gabapentina* o *pregabalina*, a pesar de que también se han reportado en adultos, a saber: incontinencia, eosinofilia, colestasis y exantema [1-3].

Para definir mejor los perfiles de efectos adversos de la *gabapentina* y la *pregabalina*, es importante seguir reportando los efectos adversos a los centros de farmacovigilancia, sobre todo cuando involucren a niños. Los reportes de abuso y de sobredosis intencional se deben tomar en cuenta al sopesar el beneficio de usar estos medicamentos fuera de indicación para tratar el dolor neuropático en niños.

Revisión de la literatura hasta el 3 de diciembre de 2024

1. Prescrire Rédaction "Gabapentine et prégabaline" Interactions Médicamenteuses Prescrire 2025.
2. ANSM "RCP-Neurontin" 13 December 2024.
3. European Commission "SmPC-Lyrica" 19 December 2024.
4. Carañana A "Étude descriptive des effets indésirables des gabapentinoïdes dans la base nationale de pharmacovigilance utilisés hors AMM chez l'enfant dans les douleurs neurogènes" Pharmacy thesis no. 2023/TOU3/2123, Toulouse, 2023: 132 pages.

Ibuprofeno. Resultados a dos años del tratamiento temprano selectivo del conducto arterioso persistente con ibuprofeno en prematuros (*Two-year outcomes after selective early treatment of patent ductus arteriosus with ibuprofen in preterm babies*)

S. Gupta, H. O'Connor H, E. Juszczak, et al

eClinicalMedicine, Vol 87, 103424; DOI: 10.1016/j.eclinm.2025.103424

[https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370\(25\)00356-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370(25)00356-6/fulltext) (de libre acceso en inglés)

Traducido por Fundación Femeba, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2025; 28 (4)*

Tags: tratamiento del Conducto Arterioso Persistente (CAP) en prematuros extremos, ibuprofeno en prematuros extremos con CAP

En este ensayo clínico aleatorizado que comparó la administración temprana de ibuprofeno vs placebo en prematuros nacidos entre las semanas 23+0 y 28+6 y con persistencia del conducto arterioso $\geq 1,5$ mm, no se encontró evidencia de que el ibuprofeno aportara mejores resultados para el neurodesarrollo y respiratorios a los 24 meses de edad corregida (en los niños prematuros, la edad corregida se calcula restando las semanas de prematuridad a la edad cronológica (tiempo transcurrido desde el nacimiento)). Es importante para evaluar el desarrollo, ya que se compara al bebé con la edad que tendría si hubiera nacido a término, es decir, a las 40 semanas de gestación. Esta métrica proporciona expectativas más realistas de cuándo se alcanzarán los hitos de desarrollo durante los primeros dos años de vida).

Resumen

Antecedentes: Los niños nacidos extremadamente prematuros presentan un mayor riesgo de presentar problemas de desarrollo y morbilidad respiratoria debido a la persistencia del conducto arterioso (CAP).

El objetivo de este estudio fue evaluar si el tratamiento temprano de un CAP $\geq 1,5$ mm con ibuprofeno mejoraba los resultados del neurodesarrollo y respiratorios a los 24 meses de edad corregidos por la prematuridad.

Métodos: Baby-OSCAR fue un ensayo clínico aleatorizado, enmascarado, multicéntrico y controlado con placebo, realizado en el Reino Unido, en lactantes nacidos entre las 23+0 y las 28+6 semanas de gestación. El principal resultado a largo plazo fue la supervivencia sin deterioro del neurodesarrollo moderado o

grave a los 24 meses de edad corregida, evaluada principalmente mediante el informe de los padres o clasificada por un comité de revisión de criterios de valoración ciego, cuando no se disponía de datos informados por los padres.

Otros resultados secundarios incluyeron la supervivencia sin morbilidad respiratoria y la duración de la suplementación con oxígeno. (Número de registro ISRCTN: ISRCTN84264977).

Resultados: Entre julio de 2015 y diciembre de 2020, se aleatorizaron 653 lactantes. A los 24 meses de edad corregida, se disponía de datos de resultados para 537 niños: 263 en el grupo tratado con ibuprofeno y 274 en el grupo placebo. La supervivencia sin deterioro del neurodesarrollo de moderado a grave en los grupos que recibieron ibuprofeno y placebo fue de 131/248 (53,0%) y 134/259 (51,9%) respectivamente; razón de riesgos ajustada de 1,01 (intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,86-1,18); $p = 0,901$. La supervivencia sin morbilidad respiratoria fue de 66/220 (30%) y 74/225 (32,9%) respectivamente; razón de riesgos ajustada de 0,89 (IC del 95%: 0,68-1,18). La mediana de duración de la suplementación con oxígeno desde la aleatorización fue de 76,0 y 78,0 días, respectivamente; Diferencia mediana ajustada: -1,5 (-13,8 a 10,9).

Interpretación: No se encontró evidencia de una mejora en los resultados del neurodesarrollo y respiratorios a los 24 meses de edad corregida tras el tratamiento temprano selectivo de un CAP $\geq 1,5$ mm con ibuprofeno en neonatos prematuros extremos.

Financiación: Este estudio fue financiado por el Programa de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto Nacional de Investigación en Salud (NIHR) (11/92/15).

Conflictos de intereses financieros de la Academia Americana de Pediatría relacionados con GLP-1

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2025; 28 (4)

Tags: precaución en prescripción de GLP-1, fármacos GLP-1 en niños y adolescentes, medicamentos contra la obesidad, *semaglutida*, *tirzepatida*, *liraglutida*, conflictos de intereses financieros en la Academia Americana de Pediatría, efectos secundarios GLP-1 de largo plazo desconocidos

Las investigadoras de un reciente estudio publicado en el BMJ recomiendan a los profesionales de la salud u otros usuarios de las Guías médicas de la Academia Americana de Pediatría (AAP), tener precaución con las directrices de la AAP para los fármacos que recomiendan para tratar la obesidad en niños y adolescentes [1].

Las guías sobre obesidad infantil de 2023 de la AAP son las primeras en recomendar la prescripción de medicamentos a los adolescentes ≥ 12 años para bajar de peso y permitir su uso en niños de 8 a 11 años. La AAP adopta un enfoque diferente al del Reino Unido, Suecia y Australia. En estos países se recomienda no recetar medicamentos para la pérdida de peso a niños menores de 12 años, salvo circunstancias excepcionales.

Las recomendaciones de prescripción de agonistas del receptor del péptido similar al glucagón 1 (GLP-1), como la *semaglutida* o la *tirzepatida*, tienen soporte científico de alta eficacia para la pérdida de peso en personas con afecciones asociadas a la obesidad, pero esta evidencia es limitada y existe preocupación sobre sus efectos secundarios y su seguridad, especialmente en niños y adolescentes y en el largo plazo, además de la presión económica que este grupo de medicamentos ejerce en los sistemas de salud por sus elevados costos.

Las autoras del estudio documentaron conflictos de intereses financieros sistémicos desde el año 2012, evidenciando que la AAP recibió cerca de US\$2 millones en los últimos años por concepto de pagos de patrocinio corporativo de empresas

farmacéuticas que desarrollan medicamentos GLP-1. Sin embargo, la AAP afirmó que sus guías fueron revisadas independientemente para detectar sesgos.

Las autoras mencionan que también se han realizado pagos a los líderes nacionales de la AAP y a los miembros de su comité de guías y revisiones sistemáticas.

Según Rodríguez PJ et al, en el año posterior a la publicación de las guías de la AAP sobre el tratamiento de la obesidad infantil en 2023, las prescripciones de medicamentos contra la obesidad para niños y adolescentes en EE UU aumentaron un 38% [2].

Referencias:

1. Hagenaaers, L; Bero, L; van der Voorn, B; Schmidt, L. Caution is prescribed for American Academy of Paediatrics' guidelines on weight loss medications for childhood obesity. *BMJ* 2025;390:e084760, 7 de julio de 2025. <https://www.bmj.com/content/390/bmj-2025-084760>
2. Rodríguez PJ, Do D, Gratzl S, et al. Treatment of obesity in US children and adolescents before and after the AAP guidelines. [Preprint.] medRxiv2024:2024.10.25.24316147. doi:10.1101/2024.10.25.24316147

Utilización

La AEMPS advierte sobre los riesgos de manipular comprimidos o cápsulas

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Notas informativas, Categoría de medicamentos de uso humano, 30 de septiembre de 2025

<https://www.aemps.gob.es/informa-en/la-aemps-advier-te-sobre-los-riesgos-de-manipular-comprimidos-o-capsulas/?lang=en>

- La manipulación de formas farmacéuticas orales sólidas puede alterar su estado, su eficacia terapéutica y ocasionar reacciones adversas, por lo que debe evitarse
- Esta manipulación puede tener un impacto especialmente relevante en formas farmacéuticas de liberación modificada, comprimidos sublinguales y medicamentos con estrecho margen terapéutico
- En situaciones clínicas y contextos asistenciales que dificultan el uso de estas formas farmacéuticas, la manipulación puede llevarse a cabo si no existen alternativas terapéuticas viables y siempre siguiendo las recomendaciones establecidas para minimizar riesgos
- La Agencia establece una serie de recomendaciones para pacientes y usuarios que se encuentran en una de estas circunstancias

La Agencia Española de Medicamentos y Productos farmacéuticos (AEMPS) advierte de que la manipulación de formas farmacéuticas orales sólidas como comprimidos o pastillas puede influir negativamente en su eficacia terapéutica y ocasionar reacciones adversas, tanto a los pacientes como a quienes manipulen los fármacos.

Además, esta manipulación puede tener un mayor impacto en las formas farmacéuticas de liberación modificada (por ejemplo, liberación retardada, como las gastrorresistentes o de liberación prolongada), los comprimidos sublinguales (ya que no se deben tragar) y los medicamentos de estrecho margen terapéutico. Por

lo tanto, de manera general no se deben manipular los medicamentos.

La administración oral es, en muchas ocasiones, la vía preferida para la utilización de medicamentos por su facilidad de uso y buena aceptación por parte del paciente, pero existen determinadas situaciones clínicas y contextos asistenciales que dificultan el uso de estas formas farmacéuticas, como son los problemas de deglución (especialmente relevantes en pacientes geriátricos o institucionalizados), el uso de sondas enterales, la administración en niños o la necesidad de realizar ajustes de dosis.

Ante estas circunstancias, si no existen alternativas terapéuticas viables, puede surgir la necesidad de manera excepcional de manipular la forma farmacéutica para facilitar su administración, recurriendo a prácticas como partir, triturar, disolver comprimidos o abrir cápsulas, así como mezclarlos con espesantes y alimentos.

Por ello, es fundamental tener en cuenta que no todos los medicamentos pueden ser manipulados sin comprometer su eficacia o seguridad. Así, manipular un medicamento puede provocar:

- Falta de eficacia, por degradación del principio activo o por cambios en la liberación del principio activo y el lugar de absorción y, como consecuencia, cambios en su biodisponibilidad.
- Alteraciones organolépticas (cambios en sabor, color, etc.)

- Irritación o lesiones en la mucosa oral o gastrointestinal (especialmente esófago y estómago).
- Además, la persona que manipula el medicamento puede exponerse accidentalmente al mismo, lo que puede provocar, entre otros problemas, afectación dérmica, ocular o de las mucosas.

Recomendaciones de actuación para pacientes y

cuidadores Antes de manipular cualquier forma farmacéutica, en primer lugar, consulte la ficha técnica o prospecto del medicamento para comprobar si se aceptan métodos de administración alternativos como partir, triturar, dispersar los comprimidos o abrir las cápsulas, para facilitar su deglución. Puedes consultar el enlace del medicamento en cuestión en el [Centro de información online de Medicamentos de la AEMPS – CIMA](#).

- En caso de que no se contemple un método de administración adecuado para el paciente, la Agencia recomienda buscar formas farmacéuticas alternativas que permitan su administración sin necesidad de manipulación. Es el caso de, por ejemplo, las formas farmacéuticas orales líquidas (soluciones, suspensiones o gotas orales) o algunas formas sólidas, como las bucodispersables, sublinguales, masticables o dispersables.
- Si tampoco existieran formas farmacéuticas adecuadas, consulte con el profesional sanitario (o servicio de farmacia del centro sanitario u hospitalario) para determinar si la manipulación del medicamento es posible y cómo se debe realizar. Como alternativa, para algunos principios activos se contempla la formulación magistral de soluciones orales, especialmente para su uso en pediatría.

Lenguaje ambiguo en las etiquetas confunde a los consumidores de suplementos

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2025; 28 (4)

Tags: etiquetados de suplementos, promoción de suplementos dietarios, publicidad engañosa

Un reciente estudio publicado en *JAMA Network Open* [1] reveló que gran parte de los consumidores interpreta de forma errónea las afirmaciones impresas en las etiquetas de suplementos dietarios, en especial aquellas que aluden a la “salud del corazón” o la “función cognitiva”. Según el equipo liderado por la cardióloga y epidemióloga Ann Marie Navar, del Centro Médico de la Universidad de Texas Southwestern, este lenguaje ambiguo lleva a muchos usuarios a pensar que los suplementos previenen, curan o tratan enfermedades específicas como el infarto, la insuficiencia cardíaca o la demencia.

El estudio se basó en dos encuestas en línea aplicadas a más de 4.000 adultos estadounidenses, quienes evaluaron las etiquetas de un suplemento real (aceite de pescado) y de otro hipotético. Las frases como “*favorece la salud del corazón*” o “*apoya la función cognitiva*” aumentaron la proporción de personas que creían que el producto podía prevenir o mejorar enfermedades neurológicas y cardiovasculares. Por ejemplo, casi la mitad de los encuestados que vieron la frase “función cognitiva” asumieron que el aceite de pescado ayudaba a prevenir la demencia, y más del 60% pensó que protegía frente al infarto.

Estos resultados contrastan con la evidencia científica disponible. Los autores recalcaron que los ensayos clínicos aleatorizados de gran tamaño no han demostrado los beneficios del aceite de pescado en la prevención de los eventos cardiovasculares, por lo que su uso no se recomienda para la prevención primaria ni secundaria de la enfermedad aterosclerótica. Aun así, cerca del 20% de los adultos estadounidenses con diagnóstico de enfermedad cardiovascular continúa consumiendo estos productos “por la salud del corazón”.

El neurólogo Dylan Wint, señaló que no existen suplementos que hayan demostrado de manera consistente preservar la función

cerebral. Aunque algunos estudios sugieren leves beneficios de multivitamínicos en la declinación cognitiva relacionada con la edad, los hallazgos son inconsistentes y no reproducibles con otros compuestos como los ácidos grasos omega-3. El Dr. Wint subrayó que la evidencia a favor de una dieta saludable es mucho más sólida que la de cualquier suplemento.

El trabajo también pone en evidencia la debilidad de la regulación estadounidense sobre el etiquetado de suplementos dietarios. La FDA permite tres tipos de declaraciones: de contenido nutricional, que indican la cantidad de un nutriente; sobre la salud, que relacionan un ingrediente con la prevención o tratamiento de una enfermedad (y requieren revisión de evidencia por la agencia); y de estructura o función, que describen un papel fisiológico general.

Estas últimas son las más comunes y no deberían implicar efectos terapéuticos, pero su redacción suele ser ambigua y fácilmente malinterpretada. Expresiones como “*salud del corazón*” o “*apoya la función cognitiva*” generan confusión y sobrestiman los beneficios reales.

Los investigadores concluyen que el lenguaje promocional poco preciso puede distorsionar la percepción pública sobre la eficacia de los suplementos, contribuyendo a su uso inadecuado incluso entre pacientes con enfermedades cardiovasculares o neurológicas establecidas con secuelas graves. Para los autores, esta situación recalca la necesidad de una comunicación más transparente, de mayor alfabetización en salud, así como de regulaciones más estrictas sobre las afirmaciones comerciales que acompañan a estos productos.

Referencia:

1. Assadourian JN, Peterson ED, Navar AM. Label Statements and Perceived Health Benefits of Dietary Supplements. *JAMA Network Open*. 2025;8(9):e2533118. doi:10.1001/jamanetworkopen.2025.33118 <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2839201>

Seguridad para los consumidores del mercado de los suplementos dietarios

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2025; 28 (4)

Tags: suplementos dietarios, beneficios no comprobados de suplementos, información incompleta de productos dietarios, publicidad engañosa sobre composición de suplementos dietarios, farmacias certificadas

Según los CDC, los suplementos dietarios se han convertido en parte de la rutina alimentaria de millones de estadounidenses.

Vitaminas, minerales, extractos herbales y proteínas se promocionan como aliados del bienestar, la energía y la longevidad. Sin embargo, pocos consumidores son conscientes de que, a diferencia de los medicamentos recetados, estos productos no pasan por un proceso de revisión previa por parte de la FDA antes de llegar a los estantes de los establecimientos comerciales y vitrinas digitales.

Esto significa que la seguridad, calidad y eficacia de la mayoría de los suplementos dietarios dependen exclusivamente de la responsabilidad de los fabricantes. La ley que estableció este marco, la *Dietary Supplement Health and Education Act (DSHEA)* de 1994, transfirió al productor la obligación de garantizar que su producto sea seguro y esté correctamente etiquetado. En la práctica, esto permite que un nuevo suplemento pueda lanzarse al mercado sin que la FDA lo conozca ni lo apruebe previamente.

El mercado de los suplementos dietarios ha crecido de manera vertiginosa y hoy supera los cien mil productos disponibles en EE UU. Pese a su apariencia inofensiva, muchos de ellos se promocionan con beneficios no comprobados y presentan información incompleta o publicidad engañosa sobre su composición.

Diversas investigaciones han revelado que una fracción importante de estos productos contiene ingredientes no declarados o incluso sustancias prohibidas. Entre 2007 y 2016, la FDA identificó más de setecientos suplementos adulterados, principalmente en las categorías de pérdida de peso, mejora del desempeño sexual y aumento de la masa muscular. Sin embargo, la agencia sólo puede intervenir cuando se demuestra que un producto es peligroso o ilegal, lo que deja a los consumidores expuestos a riesgos que no siempre perciben.

La diferencia entre los medicamentos y los suplementos explica buena parte de esta vulnerabilidad. Mientras los fármacos de prescripción deben demostrar su seguridad y eficacia mediante ensayos clínicos antes de recibir la autorización de comercialización, los suplementos se comercializan bajo el supuesto de ser inocuos, sin revisión previa. Algunas organizaciones independientes, como la *National Sanitation Foundation* o *ConsumerLab*, verifican la pureza y el contenido

de ciertos productos, pero sus certificaciones no garantizan su efectividad y seguridad.

Esta falta de control alimenta falsas percepciones. El hecho de que un producto sea “natural” no implica que sea seguro. Muchos suplementos pueden causar efectos adversos o interactuar con medicamentos, por ejemplo, reduciendo la eficacia de anticonceptivos y antidepresivos o aumentando la probabilidad de hemorragias.

Además, algunos productos rotulados como naturales contienen principios activos de fármacos o estimulantes no declarados, que exponen al consumidor a riesgos que pueden ser graves según las comorbilidades individuales; por ejemplo, el consumo de “potenciadores de la función sexual” que suelen contener principios activos para tratar la disfunción eréctil en dosis desconocidas, puede ser muy peligroso.

En la práctica, una dieta equilibrada suele ser suficiente para cubrir las necesidades nutricionales. Solo ciertos grupos, como personas con riesgo de osteoporosis, quienes siguen dietas veganas o mujeres en edad fértil que planean quedar embarazadas, pueden requerir suplementos específicos de vitamina D, calcio, hierro, vitamina B12 o ácido fólico, pero bajo orientación médica y supervisión de un farmacéutico.

Elegir con criterio implica revisar cuidadosamente las etiquetas, desconfiar de promesas milagrosas o afirmaciones exageradas, preferir marcas certificadas y comprar en sitios confiables, verificables o en farmacias reconocidas.

En un mercado tan vasto y poco regulado, la mejor protección sigue siendo el acompañamiento profesional, informarse bien leyendo cuidadosamente la etiqueta del producto, evitar mezclas que no indican la cantidad de cada ingrediente.

En conclusión, los suplementos pueden complementar la dieta en casos específicos, pero no sustituyen una alimentación saludable ni reemplazan tratamientos médicos. Su creciente popularidad ha superado la capacidad de los sistemas regulatorios para garantizar su seguridad. Por ello, la decisión de consumirlos debe tomarse informadamente y con acompañamiento profesional.

En general, la base de una vida saludable es la alimentación equilibrada, la actividad física regular y el manejo adecuado del estrés.

Fuente Original:

Gragnolati A. The Truth About Supplements: Safety, Oversight, and the FDA's Role. MedShadow, 11 de septiembre de 2025.

<https://medshadow.org/supplements-fda-oversight/>

Patrones de uso de la medicina tradicional para el tratamiento de la hipertensión, la diabetes mellitus y el colesterol alto en países de ingresos bajos y medianos: un estudio transversal de 71 encuestas representativas a nivel nacional (*Patterns of Traditional Medicine use for the treatment of Hypertension, Diabetes Mellitus, and High Cholesterol in Low and Middle-income Countries: a cross-sectional study of 71 nationally representative surveys*)

Mubarak Ayodeji Sulola, Abba M. Sibai, Albertino Damasceno, Alpamys Issanov, Rifat Atun, et al.

Boletín de la Organización Mundial de la Salud, artículo Nro. BLT.25.293665 (Revisado por pares), 29 septiembre de 2025.

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12578521/pdf/BLT.25.293665.pdf> (de libre acceso en inglés)

Tags: Medicina tradicional para tratar hipertensión en PIBM, combinación de medicina tradicional y medicina convencional, patrones de medicina tradicional para tratar diabetes mellitus, colesterol alto y uso de medicina tradicional en PIBM, medicina tradicional, medicinas tradicionales y farmacológicas, tratamiento convencional de enfermedades crónicas

Resumen

Objetivo. Evaluar el patrón de uso de la medicina tradicional a nivel mundial para el tratamiento de la hipertensión, la diabetes y la hipercolesterolemia.

Métodos. Se combinaron datos individuales de 309.745 personas no embarazadas de 15 años o más, procedentes de 71 encuestas nacionales representativas realizadas en países de ingresos bajos y medianos entre 2005 y 2021. Se identificó a las personas con diagnóstico de hipertensión, diabetes e hipercolesterolemia que declararon utilizar medicina tradicional. Para cada afección, se estimó la prevalencia del uso de medicina tradicional a nivel mundial, regional y según el nivel de ingresos del país, así como el porcentaje de personas que usaban simultáneamente medicina tradicional y biomedicina.

Además, se estimó la asociación entre el uso de medicina tradicional y las características individuales.

Resultados. La prevalencia del uso de medicina tradicional fue del 14,7% (intervalo de confianza, IC, del 95%: 12,7-16,9) para la diabetes; del 12,4% (IC del 95%: 10,0-15,3) para la hipercolesterolemia; y del 8,1% (IC del 95%: 7,3-9,0) para la hipertensión. La mayoría de las personas que utilizaban medicina tradicional para la diabetes o la hipercolesterolemia también usaban simultáneamente biomedicina.

Las asociaciones entre las características sociodemográficas y el uso de medicina tradicional variaron según la región y la afección. En la Región del Pacífico Occidental de la Organización Mundial de la Salud (OMS), el uso de medicina tradicional para la diabetes fue significativamente mayor en hombres y adultos jóvenes, mientras que su uso para la hipertensión fue mayor en mujeres y personas mayores. En la Región de África de la OMS, el uso de medicina tradicional para la diabetes y la hipertensión fue más elevado en hombres y en personas con menor nivel educativo.

Conclusión. Este estudio muestra una elevada prevalencia del uso de la medicina tradicional para el tratamiento de la hipertensión, la diabetes y la hipercolesterolemia en los países de ingresos bajos y medianos. Los resultados destacan la necesidad de comprender mejor las interacciones clínicas y los riesgos asociados al uso de la medicina tradicional para optimizar el tratamiento de las enfermedades cardiometabólicas.