

# Monodosis

## ENSAYOS CLÍNICOS EN ONCOLOGÍA: INNOVADOR NO SIEMPRE ES SINÓNIMO DE SUPERIOR

El acceso a las innovaciones en terapéutica es un asunto que se ve afectado por numerosos factores. En primer lugar, la complejidad inherente al descubrimiento de nuevos fármacos y terapias que supongan un cambio disruptivo en su indicación. Por otro lado, el alto coste de los procesos de obtención de nuevos fármacos, en especial los aplicables al desarrollo de productos biotecnológicos, pueden hacer que las expectativas de rentabilidad en ocasiones resulten disuasorias para los laboratorios. En lo tocante a aspectos económicos, también cobra gran importancia el proceso de fijación de precio y decisión de financiación, así como los trámites necesarios para comercializar de manera efectiva un nuevo medicamento en un país concreto.

Estos condicionantes, entre otros, pueden ocasionar un retraso en la puesta en el mercado de tratamientos innovadores, con evidentes implicaciones asistenciales que resultan críticas en el caso de enfermedades graves, como el cáncer. A este respecto, la participación en ensayos clínicos con nuevos fármacos antineoplásicos se erige como una de las vías de acceso temprano a tratamientos innovadores sin autorización de comercialización, de especial interés para pacientes que no responden o no alcanzan una respuesta suficiente con las alternativas disponibles. Pero se debe recordar que los medicamentos en investigación no siempre se asocian con mejoras en el balance beneficio-riesgo, por lo que resulta clave evaluar los resultados clínicos obtenidos a fin de determinar la utilidad potencial que cabe esperar y de seleccionar a los pacientes que podrán beneficiarse en mayor medida de la participación en un estudio.

Esta cuestión ha sido el objetivo de una revisión sistemática y metaanálisis que ha examinado de forma agrupada los resultados en términos de supervivencia derivados de 39 estudios en los que se habían realizado 85 comparaciones entre los resultados de ensayos clínicos en oncología con alternativas en estudio frente a la terapia estándar. Sus resultados indican, de modo general, una mayor probabilidad de supervivencia para los participantes en estudios clínicos (cociente de riesgos o *hazard ratio* HR: 0,76; IC<sub>95%</sub> 0,69-0,82), o sea, un riesgo de muerte un 24 % menor. Sin embargo, al considerar únicamente los estudios de alta calidad metodológica –con suficiente robustez estadística–, esta mayor probabilidad desapareció (HR: 0,91; IC<sub>95%</sub> 0,80-1,05). Tampoco se detectaron diferencias en la probabilidad de supervivencia cuando las estimaciones se ajustaron en función del riesgo de sesgo en el estudio (HR: 0,94; IC<sub>95%</sub> 0,86-1,03).

Los autores concluyen que, una vez descartados los factores que pueden actuar como sesgo de confusión (tales como los criterios de elegibilidad o factores relacionados con el pronóstico), no se puede evidenciar un beneficio derivado de la participación en este tipo de ensayos clínicos. En cualquier caso, estos datos deben interpretarse con cautela, sin sacar conclusiones finalistas, habida cuenta de que, aunque algunos medicamentos en investigación aportan un escaso o nulo beneficio en comparación con el estándar de tratamiento, en otros casos el acceso a un ensayo clínico puede resultar en un notable beneficio para pacientes concretos, a veces su última esperanza.

**Iskander R, Moyer H, Vigneault K, Mahmud SM, Kimmelman J.** Survival Benefit Associated With Participation in Clinical Trials of Anticancer Drugs: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2024; e246281. DOI: 10.1001/jama.2024.6281.

## LAS GLIFLOZINAS EN INSUFICIENCIA CARDIACA, ¿CUÁL ES MEJOR?

Desde hace varios años se conoce la mejora clínica que aportan los fármacos antidiabéticos *inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2* (iSGLT2), como empagliflozina o dapagliflozina, en el riesgo cardiovascular de pacientes con insuficiencia cardiaca (en adelante, IC), con independencia de la presencia o ausencia de enfermedad diabética. Debido a que estos fármacos comparten mecanismo de acción y presentan una estructura química muy similar, se podría asumir un perfil de eficacia equivalente. Sin embargo, existen escasos datos comparativos entre iSGLT2 en este contexto terapéutico.

Recientemente se han dado a conocer los resultados de un estudio de cohortes, retrospectivo y multicéntrico, que comparó la eficacia de dos de estos fármacos en la reducción del riesgo de mortalidad por cualquier causa y de hospitalización en pacientes con IC (objetivo principal compuesto). Los autores manejaron datos de una cohorte de 744 914 pacientes con IC y previamente *naïve* para el tratamiento con iSGLT2, a fin de analizar la exposición a empagliflozina (n= 15 976; edad media de 66,4 años, 42 % mujeres) y dapagliflozina (n= 12 099; edad media de 63,8 años, 38 % mujeres) y sus resultados clínicos. Observaron lo siguiente: tras un año desde el inicio del tratamiento, los pacientes que recibían empagliflozina presentaban un riesgo significativamente reducido en relación con la variable principal de eficacia (HR: 0,90; IC<sub>95%</sub> 0,86-0,94; p< 0,001) en comparación con los tratados con dapagliflozina; la probabilidad de hospitalización fue también inferior en los pacientes que

recibían empagliflozina (29,7 % vs. 32,1 %); pero no se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al riesgo de muerte por cualquier causa (HR: 0,91; IC<sub>95%</sub> 0,82-1,00). En términos de mortalidad, los resultados fueron consistentes en los subgrupos de pacientes con fracción de eyección reducida (HR: 0,92; IC<sub>95%</sub> 0,87-0,97) y con fracción de eyección preservada (HR: 0,91; IC<sub>95%</sub> 0,84-0,98).

Aunque estos resultados apuntarían a una posible eficacia superior de empagliflozina sobre dapagliflozina, los propios autores reconocen las limitaciones del estudio, tales como su diseño retrospectivo (de menor potencia intrínseca que los estudios prospectivos) o las diferencias entre pacientes en el tratamiento concomitante para la IC, lo que impide concluir al respecto. Además, algunos trabajos previos no han encontrado diferencias significativas entre estos dos fármacos en la mejora del riesgo cardiovascular, mientras que otro pequeño estudio retrospectivo obtuvo resultados similares a los aquí comentados. Se requiere, por tanto, de estudios prospectivos en los que se compare de forma directa la eficacia de ambos tratamientos en pacientes con IC y se analicen los posibles mecanismos implicados en la superioridad de uno u otro. Por el momento, no parece que la diferencia hallada en este estudio justifique un cambio en la práctica clínica ni sustentaría la recomendación general de empleo de uno de estos fármacos sobre el otro.

**Modzelewski KL, Pipilas A, Bosch NA.** Comparative Outcomes of Empagliflozin to Dapagliflozin in Patients With Heart Failure. *JAMA Netw Open.* 2024; 7(5): e249305. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2024.9305.

## LA NECESIDAD DE FRENAR LA EXPANSIÓN DE LAS ITS: NOVEDADES EN PROFILAXIS POST-EXPOSICIÓN

La OMS estima que más de un millón de personas contraen una infección de transmisión sexual (en adelante, ITS) cada día en todo el mundo. Entre las más comunes se encuentran la clamidia, con unos 129 millones de infecciones nuevas al año; la gonorrea, causante de aproximadamente 82 millones de casos anuales; y la sífilis, de la que se detectan unos 7,1 millones de casos nuevos al año. Se trata de tres infecciones bacterianas para las que se dispone, una vez establecido el diagnóstico, de distintas opciones de tratamiento con antibióticos, no exentas de crecientes dificultades por el aumento de resistencias a antimicrobianos, especialmente importante en el caso de *Neisseria gonorrhoeae*, agente causal de la gonorrea.

A tenor de los datos epidemiológicos disponibles, en España se atisba un aumento progresivo de la incidencia de estas ITS desde el año 2000, lo cual evidencia que las estrategias de prevención basadas en la concienciación de la población sobre prácticas sexuales seguras y la importancia del uso del preservativo no están resultando suficientemente efectivas para frenar su expansión.

En respuesta a esta situación, en junio de 2024 los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de Estados Unidos (CDC, por sus siglas en inglés) han emitido unas directrices en relación con el uso de doxiciclina –un antibiótico utilizado desde hace más de 50 años para tratar muy diversas infecciones– como profilaxis post-exposición para la prevención de estas enfermedades. La recomendación de administrar una dosis única de 200 mg de doxiciclina en las primeras 72 h tras un contacto de riesgo –con una dosis máxima de 200 mg en 24 horas– se ha basado en los datos de cuatro estudios

en los que se demostró una reducción del riesgo de infección con esta pauta superior al 70 % para sífilis y clamidia y de aproximadamente el 50 % para gonorrea. Se trata de una pauta en general muy bien tolerada, siendo el efecto adverso más común las molestias gastrointestinales.

Teniendo en cuenta la mayor susceptibilidad de algunos grupos de la población en cuanto al riesgo de sufrir una ITS, los CDC recomiendan que desde el propio sistema sanitario, a través de la atención primaria, se aconseje el uso de esta medida profiláctica específicamente a hombres que tienen sexo con otros hombres y a mujeres transgénero que tengan sexo con hombres (y hayan sufrido una ITS en los 12 meses previos), en el contexto de un enfoque de prevención integral de ITS que también contemple otros consejos con medidas de reducción del riesgo, información sobre opciones de cribado/detección y alternativas de tratamiento.

En España, por el momento no existen unas recomendaciones oficiales al respecto del uso profiláctico de doxiciclina, aunque sí se ha publicado un *documento de posicionamiento* de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) en el que se indica que la evidencia científica sobre la eficacia de esta pauta de tratamiento es todavía insuficiente para emitir una recomendación de uso sistemático, por lo que su empleo debería limitarse a pacientes con una alta tasa de ITS.

**Bachmann LH, Barbee LA, Chan P, Reno H, Workowski KA, Hoover K et al.** CDC Clinical Guidelines on the Use of Doxycycline Postexposure Prophylaxis for Bacterial Sexually Transmitted Infection Prevention, United States, 2024. *MMWR Recomm Rep.* 2024; 73(2): 1-8. DOI: 10.15585/mmwr.rr7302a1.