

Informes breves de tecnologías sanitarias

Actualización del Formulario
Terapéutico de Medicamento

2025



INFORMES BREVES DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS PARA LA ACTUALIZACIÓN DEL FORMULARIO TERAPÉUTICO DE MEDICAMENTOS

La Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Uruguay (AETSU) es una institución de derecho público no estatal creada por ley. Tiene a su cargo la elaboración de evaluaciones de tecnologías sanitarias, para contribuir a la toma de decisiones basadas en evidencia en los diferentes niveles del sistema sanitario de Uruguay.

Grupo de trabajo

El grupo de trabajo responsable de elaborar los siguientes informes estuvo integrado por miembros del Departamento Técnico de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Uruguay (AETSU).

Declaración de conflicto de intereses

Los autores de AETSU declaran no tener conflicto de intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este informe e influir en su juicio profesional al respecto.

Fecha de elaboración: setiembre - octubre 2025

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Uruguay (AETSU)

Teléfono: (+598) 24015641

José Enrique Rodó 1840 - Montevideo, Uruguay

info@aetsu.org.uy

www.aetsu.org.uy



Contenido

Introducción.....	5
IB 2025-013: Anfotericina B liposomal en infecciones fúngicas.....	7
IB 2025-014: Anticolinérgicos de acción prolongada inhalados en el tratamiento de mantenimiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)	10
IB 2025-015: Aztreonam en el tratamiento de microorganismos Gram-negativos productores de metalcarbapenemasas	13
IB 2025-016: Ceftazidima Avibactam en infecciones causadas por bacilos Gram-negativos resistentes a carbapenémicos	15
IB 2025-017: Cinacalcet en hiperparatiroidismo primario y secundario.....	17
IB 2025-018: Cinacalcet en hipertiroidismo secundario con alto riesgo quirúrgico	20
IB 2025-019: Fosfomicina oral en cistitis aguda no complicada en mujeres adultas y adolescentes, y profilaxis antibiótica perioperatoria para la biopsia transrectal de próstata en el hombre adulto, e intravenosa en infecciones complicadas	22
IB 2025-020: Gel LAT en el tratamiento tópico de heridas simples que requieren sutura en niños	25
IB 2025-021: Gliflozinas en enfermedad renal crónica	27
IB 2025-022: Gliflozinas en insuficiencia cardíaca	32
IB 2025-023: Gliflozinas en diabetes mellitus tipo 2	36
IB 2025-024: Inmunoglobulinas polivalentes en polineuropatía/polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP)	39
IB 2025-025: Inmunoglobulinas polivalentes en miopatías inflamatorias refractarias..	41
IB 2025-026: Inmunoglobulinas polivalentes en encefalitis autoinmune	43
IB 2025-027: Inmunoglobulinas polivalentes en lupus eritematoso sistémico.....	46
IB 2025-028: Labetalol de administración oral en el tratamiento de la hipertensión arterial	50
IB 2025-029: Levodopa/Carbidopa/Entacapona en enfermedad de Parkinson.....	52
IB 2025-030: Linezolid en infecciones graves	56
IB 2025-031: Piperacilina/tazobactam en infecciones intraabdominales, neumonías nosocomiales e infecciones graves.....	59
IB 2025-032: Prostaglandina E1 en cardiopatías ductus dependientes	63
IB 2025-033: TARV Tenofovir alafenamida + emtricitabina + bictegravir en el tratamiento de la infección por VIH 1-1	65



IB 2025-034: Tenofovir disoproxil fumarato más emtricitabina (TDF/FTC) y tenofovir alafenamida más emtricitabina (TAF/FTC) en el tratamiento de la infección por VIH ...	68
IB 2025-035: Tenofovir disoproxil fumarato (TDF) en el tratamiento de hepatitis B (VHB)	71
IB 2025-036: Terapia de reemplazo nicotínico en el tratamiento de tabaquismo	73
IB 2025-037: Tigeciclina en sepsis grave en adultos.....	75
IB 2025-038: Tigeciclina en sepsis grave en neonatos	78
IB 2025-039: Anticoagulantes orales directos en prevención del ictus y de embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular	80
IB 2025-040: Anticoagulantes orales y prevención primaria de episodios tromboembólicos venosos en pacientes con cirugía de reemplazo de cadera o rodilla	82
IB 2025-041: Anticoagulantes orales directos en trombosis venosa profunda (TVP) y embolia pulmonar	84
IB 2025-044 ¹ : Tratamiento hormonal oral de primera línea con dienogest en mujeres con endometriosis	86
IB 2025-045: Tenofovir/emtricitabina para la profilaxis preexposición de infección por VIH adquirida sexualmente en pacientes con alto riesgo	89

¹ *La numeración 2025-042 y 2025-043 corresponde a Informes Rápidos de ETS, por lo tanto, no se encuentran en este compendio de Informes Breves.



Introducción

El presente documento está compuesto por Informes breves de actualización del Formulario Terapéutico de Medicamentos (FTM), elaborados en el contexto de un análisis de priorización de incorporación al PIAS-FTM que se viene realizando por un grupo de expertos en el ámbito de la Dirección General de la Salud del Ministerio de Salud Pública.

El propósito es definir las tecnologías que se van a incorporar progresivamente en el período 2026-2029. Se obtendrá al final del proceso, un listado de medicamentos según su indicación y un listado de prestaciones: procedimientos preventivos, diagnósticos, terapéuticos y de rehabilitación, así como servicios de atención.

Estas tecnologías, una vez seleccionadas, pasarían a ser integradas a la cobertura del FNR o a través de los prestadores integrales de salud.

El proceso de priorización se inició con la recepción de distintos insumos que fueron brindados por los siguientes actores:

1. Aportes de la Academia: las diferentes Unidades Académicas de la Facultad de Medicina y la Facultad de Odontología de la Universidad de la República.
2. Aportes de las Asociaciones de Usuarios y Asociaciones de Pacientes.
3. Solicitudes de los Programas del MSP.
4. Solicitudes a través del portal del MSP, mediante un formulario web.
5. Listado de medicamentos según indicación y procedimientos que los prestadores brindan mediante precios diferenciales o como venta de servicios: “medicamentos no-PIAS”.
6. Listado de indicaciones que se deberían agregar de acuerdo con nueva evidencia a los medicamentos que ya se encuentran bajo la cobertura del FNR para otras indicaciones.

El equipo de actualización del PIAS del MSP realizó un proceso de sistematización inicial del listado generado a través de analizar los insumos de las seis fuentes señaladas.

En esta primera etapa, en un trabajo conjunto con el equipo del MSP, se identificó un grupo de medicamentos e indicaciones que se priorizaron para ser incluidos a los prestadores de salud.

Criterios de priorización utilizados:

- 1) Opinión favorable del grupo de expertos multidisciplinario (clínicos, farmacólogos, gestión, economía).
- 2) Utilización de estos medicamentos en los prestadores para esa indicación, según lo manifestado por grupos clínicos.



- 3) Recomendaciones de los Programas del MSP.
- 4) Alineamiento con los Objetivos Sanitarios Nacionales 2030.

Dentro de este grupo, cada uno de los medicamentos según indicación, fue analizado mediante una búsqueda bibliográfica de eficacia y seguridad realizada por el Departamento Técnico de AETSU.

Presentamos a continuación, los resultados obtenidos de los 29 casos estudiados que resultaron favorables con relación a su inclusión al FTM.



IB 2025-013: Anfotericina B liposomal en infecciones fúngicas

Introducción

Anfotericina B es un antimicótico que actúa como fungistático o fungicida de acuerdo con las concentraciones que se alcancen en los fluidos corporales y de la susceptibilidad del hongo involucrado.

Las indicaciones de uso son micosis sistémicas graves, micosis invasiva en pacientes neutropénicos y leishmaniasis visceral en inmunocompetentes e inmunocomprometidos que no hayan respondido a otros antimicóticos.

En Uruguay, existen 2 tipos de anfotericina:

- i) Anfotericina B desoxicolato (todas las presentaciones disponibles, Anfotericin B® y Anfotericina Richet®, son frascos conteniendo 50 mg),
- ii) Anfotericina B liposomal (todas las presentaciones disponibles, Ambisome® y Ambilip®, son frascos conteniendo 50 mg).

La principal diferencia entre ellas es el menor riesgo nefrotóxico y de reacciones relacionadas con la infusión de anfotericina B liposomal. Ésta es de elección si el paciente presenta insuficiencia renal aguda (aumento de la creatinina plasmática 0.3 mg por encima de la basal o caída de la diuresis por debajo de 0,5ml/k/h en las últimas 6 horas) o marcadores de lesión renal (proteinuria, microhematuria), o reacciones adversas graves con la administración previa de anfotericina B desoxicolato.

En el Formulario Terapéutico de Medicamentos (FTM), Anfotericina B liposomal se encuentra indicado para el tratamiento de micosis sistémicas graves y leishmaniasis vía intravenosa. El protocolo de administración de anfotericina del Hospital de Clínicas incluye indicaciones que se pueden adaptar a pacientes tanto en cuidados intensivos como en cuidados moderados².

Eficacia y seguridad

Tras una búsqueda bibliográfica se seleccionaron los siguientes ensayos controlados aleatorizados (ECAs).

² Protocolo de administración de anfotericina. Hospital de Clínicas, 2019.

Leenders, 1998³

Ensayo clínico fase III, multicéntrico, de superioridad, que evaluó liposomal amphotericin B (L-AmB) vs. amphotericin B deoxicolato en participantes hospitalizados que presentaban neutropenia grave (granulocitos neutrófilos $< 0,5 \times 10^9 / l$) o que se presentaron dentro de los 14 días posteriores a la recuperación de la neutropenia grave, con infección fúngica invasiva documentada o altamente sospechada sin tratamiento. La aleatorización fue 1:1, incluyendo 32 participantes en el grupo de intervención (L-AmB 5 mg/kg/d) y 34 participantes en el grupo control (amphotericin B deoxicolato 1 mg/kg/d). Los desenlaces principales fueron respuesta a los 14 días, con 5 (17%) pacientes asignados a L-AmB habiendo logrado una respuesta completa, 10 (33%) una respuesta parcial y 15 (50 %) habían fracasado frente a 2 (6%), 6 (18%) y 25 (76%) pacientes asignados a AmB ($P = 0,03$). Al finalizar la terapia, en el grupo L-AmB, 14 (44%) pacientes lograron una respuesta completa, frente a 6 (18%) en el grupo AmB ($p = 0,03$). La mortalidad fue de 7/34 en los pacientes asignados a L-AmB, mientras que en AmB fue de 13/34 ($p = 0,19$); este desenlace se vio condicionado considerablemente por el estado de malignidad de los pacientes. En cuanto a seguridad, el evento adverso más frecuente fue fiebre/escalofríos con 5 eventos en L-AmB y 12 en AmB. La medicación se suspendió temporalmente o se redujo la dosis debido al aumento de la creatinina sérica en 18 pacientes tratados con AmB y en dos pacientes tratados con L-AmB ($P < 0,001$). Tres pacientes tratados con AmBisome y siete tratados con AmB tuvieron que suspender la terapia debido a toxicidad ($P = 0,31$).

Hamill, 2010⁴

Ensayo clínico fase III, multicéntrico, de superioridad, que evaluó dos dosis de liposomal amphotericin B vs. amphotericin B deoxicolato en participantes con meningitis criptocócica aguda asociada al VIH/SIDA. La aleatorización fue 1:1:1, incluyendo 87 participantes en el grupo control amphotericin B deoxicolato (AmB) 0,7 mg/kg/día, 86 en el grupo de liposomal amphotericin B a 3 mg/kg/día (L-AmB 3) y 94 en el grupo de liposomal amphotericin B a 6 mg/kg/día (L-AmB 6). El estudio duró hasta las 10 semanas de seguimiento. El desenlace principal fue el éxito micológico, definido como la negativización del cultivo de líquido cefalorraquídeo (LCR) a las 2 semanas. Los resultados mostraron que el 47,5 % de los pacientes tratados con anfotericina B deoxicolato (AmB) tuvieron cultivos negativos, en comparación con el 58,3 % en el grupo

³ Leenders AC, Daenen S, Jansen RL, Hop WC, Lowenberg B, Wijermans PW, et al. Liposomal amphotericin B compared with amphotericin B deoxycholate in the treatment of documented and suspected neutropenia-associated invasive fungal infections. *Br J Haematol.* 1998 Oct;103(1):205-12. doi: 10.1046/j.1365-2141.1998.00944.x.

⁴ Hamill RJ, Sobel JD, El-Sadr W, Johnson PC, Graybill JR, Javaly K, et al. Comparison of 2 doses of liposomal amphotericin B and conventional amphotericin B deoxycholate for treatment of AIDS-associated acute cryptococcal meningitis: a randomized, double-blind clinical trial of efficacy and safety. *Clin Infect Dis.* 2010 Jul 15;51(2):225-32. doi: 10.1086/653606.

de L-AmB 3 y el 48,0 % en el grupo de L-AmB 6. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

A las 10 semanas, la proporción de pacientes con cultivo de LCR negativo fue del 78,7 % en el grupo AmB, el 60 % en el grupo L-AmB 3 mg/kg y el 70,7 % en el grupo L-AmB 6 mg/kg.

En cuanto a seguridad, la incidencia de reacciones relacionadas con la infusión, así como la frecuencia individual de fiebre, escalofríos o rigidez y eventos respiratorios, fue significativamente menor en los pacientes que recibieron cualquiera de las dosis de anfotericina B liposomal en comparación con AmB. La interrupción de los fármacos del estudio por cualquier evento adverso fue baja en los tres grupos (3,5 %, 2,1 % y 4,6 %, respectivamente). Respecto a mortalidad, 31 pacientes (11,6 %) fallecieron durante el estudio: 12 (13,9 %) en el grupo de L-AmB 3, 9 (9,5 %) en el grupo de L-AmB 6 y 10 (11,5 %) en el grupo de AmB. De estas muertes, 10 pudieron atribuirse directamente a criptococosis aguda o crónica, sin diferencias entre los tratamientos.

Discusión y conclusión

Evidencia de alta calidad muestra que en pacientes con infección fúngica invasiva y neutropenia grave, la anfotericina B liposomal es significativamente más efectiva, desde el punto de vista clínico y estadístico, que la anfotericina B desoxicolato. En pacientes con meningitis criptocócica aguda asociada al VIH/SIDA, la forma liposomal es al menos igualmente eficaz que la forma desoxicolato para tratar la infección. En lo referente a seguridad, la ocurrencia de reacciones adversas relacionadas con la infusión es significativamente menor en aquellos pacientes con neutropenia y/o con meningitis que reciben anfotericina B liposomal, comparado con el preparado desoxicolato. Los pacientes que se benefician con anfotericina B liposomal pueden ser identificados tanto en áreas de cuidados intensivos como de cuidados moderados.

Este medicamento fue analizado en el marco del proceso de priorización para actualizar el FTM dado que fue solicitado por diversos de los actores consultados.

El primer paso fue poner a consideración de la comisión de expertos a cargo de este tema, que se expidió favorablemente y señaló que es utilizado en la práctica clínica de nuestro país, en áreas no críticas.

Del presente análisis se desprende que cuenta con evidencia de eficacia y seguridad como antimicótico y que es posible su uso más allá de la atención de pacientes críticos.

En este sentido, se recomienda actualizar la anfotericina B liposomal en el FTM, en lo que respecta a su nivel de prescripción.

IB 2025-014: Anticolinérgicos de acción prolongada inhalados en el tratamiento de mantenimiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

Introducción

La Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) es una condición pulmonar heterogénea caracterizada por síntomas respiratorios crónicos (disnea, tos, expectoración y/o exacerbaciones) debido a anomalías de las vías aéreas (bronquitis, bronquiolitis) y/o alvéolos (enfisema) que provocan obstrucción persistente, a menudo progresiva, al flujo aéreo. La prevalencia en Uruguay se ha estimado en 19,7%, siendo una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en nuestro país. Además del aspecto estrictamente sanitario, el impacto socioeconómico es importante debido a la gran discapacidad que acompaña esta enfermedad. Según la guía GOLD 2025, los antagonistas antimuscarínicos de acción prolongada (LAMA) son fármacos de primera línea en el tratamiento de mantenimiento de la EPOC estable, se recomienda su uso en pacientes con síntomas persistentes o riesgo de exacerbaciones, pudiendo administrarse en monoterapia o en combinación con agonistas beta 2 de acción prolongada (LABA) y corticosteroides inhalados (ICS) según la gravedad de la enfermedad y las características individuales del paciente. Los fármacos antimuscarínicos bloquean los efectos broncoconstrictores de la acetilcolina sobre los receptores muscarínicos M3 que se expresan en el músculo liso de las vías aéreas. Los LAMA, como tiotropio, aclidinio, bromuro de glicopirronio (también conocido como glicopirrolato) y umeclidinio, tienen una unión prolongada a los receptores muscarínicos M3, con una disociación más rápida de los receptores muscarínicos M2, prolongando así la duración del efecto broncodilatador. Los tratamientos con estos fármacos mejoran los síntomas, incluyendo tos y expectoración, y el estado de salud. También mejoran la efectividad de la rehabilitación pulmonar y reducen la frecuencia de exacerbaciones y hospitalizaciones relacionadas. Un uso amplio de esta clase de fármacos en una gran variedad de dosis y contextos clínicos ha demostrado que son muy seguros^{5,6}.

Eficacia y seguridad

⁵ Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Estrategia global para el diagnóstico, tratamiento y prevención de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (INFORME 2025) [Internet]. Versión completa en español. GOLD; 2024-2025 [citado el 4 de septiembre de 2025]. Disponible en:

https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2025/03/GOLD-guidelines-FULL-Spanish_WMV.pdf

⁶ Ministerio de Salud Pública (Uruguay). Día Mundial de la EPOC 2020 [Internet]. 15 de noviembre de 2020 [citado 4 de septiembre de 2025]. Disponible en: <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/comunicacion/noticias/dia-mundial-epoc-2020>

Ismaila, 2015⁷

El metaanálisis de Ismaila (2015), uno de los que incluye el mayor número de pacientes, evaluó la eficacia de las monoterapias con LAMA en pacientes con EPOC. Incluyó 24 ensayos diferentes con 21.311 pacientes. En términos de función pulmonar, se observaron mejoras significativas en el VEF₁ (diferencia mínima clínicamente importante definida como de 100 mL) a las 12 semanas, comparado con la medición basal, de 101,4 mL (IC95% 77 a 126), 117,2 mL (IC95% 104,5 a 129,9), 114,1 mL (IC95% 103,1 a 125,2) y 136,7 mL (IC95% 104,2 a 169,2), para tiotropio, aclidinio, glicopirronio y umeclidinio, respectivamente. También en el VEF₁ en las 24 semanas: 128,1 mL (IC95% 84,1 a 172), 135,8 mL (IC95% 123,1 a 148,3), 106,4 mL (IC95% 95,5 a 117,3) y 115 mL (IC95% 74,5 a 155,3), respectivamente. Para la calidad de vida, medida a las 24 semanas con una escala específica para EPOC (SGRQ por su sigla en inglés), se registraron mejorías de -4,6 (IC95% -6,8 a -2,5), -3,1 (IC95% -3,8 a -2,5), -2,4 (IC95% -2,9 a -1,9) y -4,7 (IC95% -7,1 a -2,3) puntos, respectivamente. En lo referente a seguridad, en un metaanálisis más reciente de similares características (Suzuki, 2022) se reporta que el número de retiros debido a eventos adversos en el grupo de LAMA fue significativamente menor que en el grupo de placebo (OR -0,02; IC 95%: -0,03 a -0,01; p=0,002)⁸.

Oba, 2018⁹

El metaanálisis en red de Oba et al. (2018) evaluó eficacia y seguridad de cuatro estrategias diferentes de inhaladores (combinación LAMA/LABA, combinación LABA/ICS, LAMA y LABA) en personas con EPOC moderada a grave. Los resultados del metaanálisis muestran que la combinación LABA/LAMA fue el grupo de tratamiento mejor clasificado para reducir las exacerbaciones en pacientes con EPOC: combinación LABA/LAMA disminuye las exacerbaciones moderadas a graves en comparación con la combinación LABA/ICS, LAMA y LABA en la población de alto riesgo (cocientes de riesgos instantáneos [HR]=0,86, [IC95% 0,76 a 0,99], 0,87 [IC95% 0,78 a 0,99] y 0,70 [IC95% 0,61 a 0,80], respectivamente). Existe evidencia de que la combinación LABA/LAMA reduce las exacerbaciones graves en comparación con la combinación LABA/ICS y LABA en la población de alto riesgo (HR de red: 0,78 [IC95 %: 0,64 a 0,93] y 0,64 [IC95 %: 0,51 a 0,81], respectivamente). Hubo una tendencia general hacia una mayor mejoría en los puntajes de síntomas y calidad de vida con las terapias combinadas en comparación con las monoterapias, y las terapias combinadas generalmente se clasificaron más alto que

⁷ Ismaila AS, Huisman EL, Punekar YS, Karabis A. Comparative efficacy of long-acting muscarinic antagonist monotherapies in COPD: a systematic review and network meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015 Nov 16;10:2495–2517. doi:10.2147/COPD.S92412

⁸ Suzuki Y, Sato S, Sato K, Inoue S, Shibata Y. Treatment efficacy of LAMA versus placebo for stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Respir Investig*. 2022;60(1):108–18. doi:10.1016/j.resinv.2021.08.002

⁹ Oba Y, Keeney E, Ghatehorde N, Dias S. Dual combination therapy versus long-acting bronchodilators alone for chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a systematic review and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Dec 3;12(12):CD012620. doi: 10.1002/14651858.CD012620.pub2.

las monoterapias. No hubo diferencias significativas en mortalidad, probablemente por el corto tiempo de seguimiento de los ECAs incluidos.

Las guías uruguayas para el tratamiento de EPOC¹⁰, al igual que las canadienses¹¹, recomiendan el uso de LAMA, especialmente en pacientes con disnea moderada a severa.

Discusión y conclusión

En Uruguay, los objetivos sanitarios nacionales 2030¹² incluyen la prevención, tratamiento y mejora de calidad de vida en pacientes con EPOC. Asimismo, el programa de prevención de enfermedades no transmisibles del MSP incluye entre sus objetivos el reducir la carga prematura y evitable de morbilidad y discapacidad de EPOC.

La evidencia del beneficio y seguridad de los fármacos LAMA para el tratamiento de EPOC, especialmente en combinación con LABA, es de alta calidad.

Se analizaron los anticolinérgicos de acción prolongada inhalados en el tratamiento de mantenimiento de la EPOC, en el marco del proceso de priorización para actualizar el Formulario Terapéutico de Medicamentos (FTM).

Diversos actores consultados durante el proceso de priorización solicitaron su incorporación. Estos medicamentos fueron considerados favorablemente por la comisión de expertos a cargo de este tema y de uso habitual en nuestro país por los clínicos solicitantes.

Del presente análisis se desprende que cuenta con evidencia de eficacia y seguridad para esta indicación de calidad y que se encuentra alineado con las principales directivas sanitarias del MSP.

En este sentido, consideramos que los anticolinérgicos de acción prolongada inhalados, deberían ser tenidos en cuenta en la actualización del FTM.

¹⁰ Guía de práctica clínica de EPOC. Sociedad Uruguaya de neumología, 2022.
<https://www.neumologia.edu.uy/guia-de-practica-clinica-de-epoc/>

¹¹ Bourbeau J, Bhutani M, Hernandez P et. 2023 Canadian Thoracic Society Guideline on Pharmacotherapy in Patients With Stable COPD. Chest. 2023;164(5):1159-1183. doi: 10.1016/j.chest.2023.08.014.

¹² Objetivos Sanitarios Nacionales 2030. Ministerio de Salud Pública.

IB 2025-015: Aztreonam en el tratamiento de microorganismos Gram-negativos productores de metalcarbapenemasas

Introducción

Aztreonam es un antibiótico betalactámico monocíclico, clasificado específicamente como un monobactámico. A diferencia de la mayoría de los antibióticos betalactámicos (como las penicilinas, cefalosporinas o carbapenémicos) que tienen un anillo doble, el aztreonam tiene un único anillo betalactámico. Esta estructura única le confiere un perfil de resistencia a las enzimas que destruyen otros betalactámicos y un espectro de actividad muy específico¹³.

Actúa inhibiendo la síntesis de la pared celular bacteriana mediante la unión a las proteínas fijadoras de penicilina (PBP-3), lo que provoca lisis bacteriana. Es activo exclusivamente contra bacterias aerobias Gram-negativas, incluyendo cepas productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) y, en combinación con inhibidores de betalactamasas como avibactam, contra cepas productoras de metalo-betalactamasas (MBL).

En combinación con ceftazidima/avibactam (CZA-ATM), se considera una opción terapéutica de rescate para infecciones invasivas por enterobacterias productoras de MBL, especialmente en bacteriemias, cuando no existen otras alternativas efectivas.

Eficacia y seguridad

Tras una búsqueda bibliográfica se seleccionó una revisión sistemática con metaanálisis (Gupta et al. 2024)¹⁴, que resume la eficacia y seguridad de aztreonam en combinación con (CZA-ATM) en el tratamiento de infecciones del torrente sanguíneo por enterobacterias resistentes a los carbapenémicos y con presunta producción de MBL.

En el metaanálisis se incluyen cuatro estudios comparativos, que un riesgo de sesgo moderado o grave. El riesgo relativo (RR) agrupado de mortalidad a los 30 días aztreonam en combinación con CZA-ATM vs. polimixinas fue de 0,51 (IC95%: 0,34-0,76). La tasa de mortalidad a los 30 días fue de 26% y 55%, respectivamente. No se observó heterogeneidad significativa.

El perfil de seguridad fue favorable para la combinación aztreonam con CZA-ATM. El tratamiento fue bien tolerado, con una baja tasa de eventos adversos que llevaran a la

¹³ Vidal Vademecum Spain. Aztreonam (J01DF01). [Online]; 2016. Acceso 16 de setiembre de 2025. Disponible en: <https://www.vademecum.es/principios-activos-aztreonam-j01df01-es>

¹⁴ Gupta N, Boodman C, Prayag P et al. Ceftazidime-avibactam and aztreonam combination for Carbapenem-resistant Enterobacterales bloodstream infections with presumed *Metallo-β-lactamase* production: a systematic review and meta-analysis. Expert Rev Anti Infect Ther. 2024 ;22(4):203-209. doi: 10.1080/14787210.2024.2307912.



discontinuación de la terapia. Los autores reportan que esta es una ventaja crítica sobre tratamientos más antiguos como la colistina, que se asocian con altas tasas de toxicidad renal.

Discusión y conclusión

La combinación de aztreonam con CZA-ATM mostró ser una opción de elección en el tratamiento de infecciones causadas por bacilos Gram-negativos multirresistentes productores de MBL sin otras opciones terapéuticas. La combinación mostró una mortalidad significativamente menor en comparación con pacientes tratados con otros regímenes de antibióticos, tal como terapias basadas en polimixinas. Asimismo, el tratamiento es bien tolerado por los pacientes.

La inclusión de aztreonam al Formulario Terapéutico de Medicamentos (FTM) fue solicitada por especialistas en infectología consultados, quienes reportan que se utiliza en la práctica clínica de nuestro país. El fármaco es eficaz y seguro para las indicaciones especificadas. Por estos motivos se recomienda su incorporación al FTM.

IB 2025-016: Ceftazidima Avibactam en infecciones causadas por bacilos Gram-negativos resistentes a carbapenémicos

Introducción

La resistencia a los antimicrobianos se define como los mecanismos que generan los microorganismos para provocar ineficacia de los diferentes tratamientos disponibles. Constituye uno de los desafíos más grandes de Salud Pública actual ya que disminuye las opciones terapéuticas existentes, impactando a nivel económico y social. El Centro para Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) de Estados Unidos determinó que la resistencia a antibióticos es responsable de 2 millones de infecciones, con 23 mil muertes al año. En Uruguay, no se dispone de datos epidemiológicos directos al respecto.

Ceftazidima más avibactam (CAZ/AVI) es la combinación de una cefalosporina de 3ª generación y un inhibidor de β -lactamasas con acción bactericida. AVI inhibe las betalactamasas Ambler clase A (incluyendo betalactamasas de espectro extendido y KPC), las de clase C (AMPc) y algunas betalactamasas de clase D como la OXA-48¹⁵.

Eficacia y seguridad

Se realizó una búsqueda bibliográfica sobre eficacia y seguridad de CAZ/AVI en el tratamiento de infecciones provocadas por bacilos Gram-negativos resistentes a carbapenémicos. Se seleccionó la siguiente revisión sistemática con metaanálisis.

Chen 2023¹⁶

El objetivo de esta revisión fue evaluar la eficacia y seguridad de CAZ-AVI comparado con polimixinas en infecciones por *Enterobacteriaceae* resistentes a carbapenémicos (ERC). La revisión sistemática incluye de 10 estudios (833 pacientes: 325 con CAZ-AVI y 508 con polimixinas), todos ellos estudios observacionales, ocho de los cuales fueron retrospectivos y dos prospectivos. Los pacientes tratados con CAZ-AVI presentaron menor mortalidad a 30 días (RR=0,49; IC95% 0,01-2,34), mayor curación clínica (RR=2,70; IC95% 1,67-4,38) y mayor aclaramiento microbiológico (RR=2,70; IC95% 2,09-3,49) que aquellos tratados con polimixinas. No se observaron diferencias significativas en lesión renal aguda (RR=1,38; IC95% 0,69-2,77). En el subgrupo con bacteriemia por ERC, la mortalidad también fue significativamente menor con CAZ-AVI (RR=0,44; IC95% 0,27-0,69). Los autores concluyen que CAZ-AVI muestra superioridad clínica y

¹⁵ Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Uruguay (AETSU). Ceftazidima/avibactam en infecciones graves por patógenos multirresistentes. IRETS 2024-004. Montevideo, Uruguay; 2024. Disponible en: www.aetsu.org.uy.

¹⁶ Chen J, Hu Q, Zhou P, Deng S. Ceftazidime-avibactam versus polymyxins in treating patients with carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* infections: a systematic review and meta-analysis. *Infection*. 2023;51(6):1535-1548. doi:10.1007/s15010-023-02108-6.



microbiológica frente a las polimixinas, siendo una opción terapéutica más eficaz y segura para infecciones por ERC.

Discusión y conclusión

La evidencia sobre CAZ-AVI muestra que esta combinación presenta mejor eficacia que las polimixinas. Las guías de la *Infectious Diseases Society of America* (IDSA)¹⁷ recomiendan, para infecciones graves por enterobacterias productoras de carbapenemasas (CPE) susceptibles, el uso de CAZ-AVI en primera línea frente a regímenes basados en polimixinas. La recomendación es débil y la evidencia es considerada de certeza baja a moderada dado que proviene solamente de estudios observacionales. La guía destaca explícitamente la menor toxicidad renal de estos agentes como un factor clave para esta preferencia.

Durante el proceso de priorización para actualizar el Formulario Terapéutico de Medicamentos (FTM), este medicamento fue solicitado por diversos actores consultados y fue considerado favorablemente por la comisión de expertos a cargo de este tema. Los clínicos que lo solicitaron señalaron que es de uso frecuente en nuestro medio.

Del presente análisis se desprende que cuenta con evidencia de eficacia y seguridad para esta indicación. Por todo lo expuesto, se recomienda su incorporación al FTM.

¹⁷ Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA et al. Infectious Diseases Society of America 2022 Guidance on the Treatment of Extended-Spectrum β -lactamase Producing Enterobacterales (ESBL-E), Carbapenem-Resistant Enterobacterales (CRE), and *Pseudomonas aeruginosa* with Difficult-to-Treat Resistance (DTR-*P. aeruginosa*). Clin Infect Dis. 2022; 75(2):187-212. doi: 10.1093/cid/ciac268

IB 2025-017: Cinacalcet en hiperparatiroidismo primario y secundario

Nota aclaratoria: Este informe se complementa con el [IB 2025-018](#), que evalúa cinacalcet en pacientes con hipertiroidismo secundario y alto riesgo quirúrgico.

Introducción

Cinacalcet es un medicamento agonista del receptor de calcio (calcimimético) que actúa aumentando la sensibilidad del receptor sensible al calcio en la glándula paratiroidea, lo que resulta en una reducción de la secreción de hormona paratiroidea (PTH) y en los niveles séricos de calcio. Pertenece al grupo farmacoterapéutico de los reguladores del metabolismo óseo y mineral (Código ATC: H05BX01)¹⁸.

Está indicado para el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario (HPT) en pacientes adultos con enfermedad renal crónica en etapa terminal que reciben terapia de diálisis. Puede utilizarse como parte de un régimen terapéutico que incluye aglutinantes de fosfato y/o análogos de vitamina D, según sea necesario. Asimismo, está indicado para reducir la hipercalcemia en pacientes con carcinoma de paratiroides o hiperparatiroidismo primario en quienes la paratiroidectomía no es clínicamente apropiada o está contraindicada¹⁸.

El medicamento se administra por vía oral, preferiblemente con alimentos o inmediatamente después de una comida, ya que esto aumenta su biodisponibilidad. Es fundamental el monitoreo frecuente del calcio sérico, especialmente tras el inicio o ajuste de la dosis, debido al riesgo de hipocalcemia¹⁸.

Eficacia y seguridad

Tras una búsqueda bibliográfica se seleccionaron los siguientes metaanálisis.

HPT secundario

El metaanálisis de Xu 2019¹⁹ incluyó 8 ensayos clínicos aleatorizados, para un total de 1480 pacientes en diálisis, y evaluó la combinación de cinacalcet con vitamina D vs. solo vitamina D en el tratamiento del HPT secundario. Los resultados mostraron que la combinación logró una reducción significativa del calcio sérico (diferencia media: -0,82 mmol/L; IC 95%: -1,02 a -0,61), fósforo sérico (MD: -0,57 mg/dL; IC 95%: -0,97 a -0,18) y del producto calcio × fósforo (MD: -9,41 mg²/dL²; IC 95%: -10,00 a -8,82), en comparación con vitamina D sola. Sin embargo, no se observó una reducción significativa de la PTH

¹⁸ Grupo Alfa Beta. AMINET Comprimidos Recubiertos. [Online] Acceso 4 de setiembre de 2025. Disponible en: <https://www.alfabeta.net/FARMACO/HTML/P21399.HTM>.

¹⁹ Xu J, Yang Y, Ma L, Fu P, Peng H. Cinacalcet plus vitamin D versus vitamin D alone for the treatment of secondary hyperparathyroidism in patients undergoing dialysis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int Urol Nephrol*. 2019 Nov;51(11):2027-2036. doi: 10.1007/s11255-019-02271-6.

sérica, ni en la proporción de pacientes que lograron una reducción $\geq 30\%$ de PTH (RR: 1,02; IC 95%: 0,69–1,52) o en aquellos que alcanzaron niveles objetivo de PTH (150–300 pg/ml) (RR: 0,88; IC 95%: 0,68–1,15).

En lo referente a seguridad, la combinación no aumentó el riesgo de eventos adversos generales, mortalidad, diarrea, calambres musculares o cefalea, pero incrementó significativamente el riesgo de hipocalcemia (RR: 17,98; IC 95%: 5,68–56,99) y de náuseas o vómitos (RR: 3,47; IC 95%: 2,25–5,35).

En conclusión, la combinación de cinacalcet y vitamina D es más eficaz que la vitamina D sola para controlar el calcio, el fósforo y el producto calcio $\times$ fósforo en pacientes en diálisis con HPT secundario, pero no mejora significativamente los niveles de PTH y se asocia con un mayor riesgo de hipocalcemia y efectos gastrointestinales.

HPT primario

El metaanálisis de Chandran 2022²⁰ incluyó 4 RCT (177 participantes) y 17 estudios de cohorte (763 participantes) que evaluaron el tratamiento con cinacalcet en adultos (≥ 18 años) con hiperparatiroidismo primario (HPTP).

Utilizando un modelo de efectos aleatorios, mostró que, en comparación con placebo y durante hasta 28 semanas de tratamiento, cinacalcet logra la normalización del calcio sérico ($\leq 10,3$ mg/dL) con un RR: 20 (IC 95%: 6,04–68,52; $I^2 = 0\%$, p de heterogeneidad $< 0,00001$), lo que indica una alta eficacia y consistencia entre los estudios. Además, los niveles séricos de PTH disminuyeron de forma significativa desde las 2 semanas hasta las 28 semanas de tratamiento.

En el análisis agrupado de los estudios de cohorte, el 76% de los pacientes (IC 95%: 66–86%; $I^2 = 92\%$, $p < 0,00001$) lograron normalizar el calcio sérico, independientemente de la duración del tratamiento. Los niveles de PTH mostraron una reducción entre el 13% y el 55% en la mayoría de los estudios. Sin embargo, ningún RCT evaluó la densidad mineral ósea (DMO) como resultado primario o secundario, y los dos estudios no aleatorizados que reportaron datos densimétricos no encontraron mejoras significativas en la DMO.

En lo referente a seguridad, no hubo diferencias significativas en la frecuencia de eventos adversos (EA) generales en comparación con placebo (diferencia de riesgo: 0,01; IC 95%: -0,07 a 0,26) en los RCT.

El riesgo de sesgo fue evaluado como bajo en 2 de los 4 RCT y en 6 de los 17 estudios de cohorte, intermedio en 2 RCT y 8 estudios de cohorte, y alto en 3 estudios de cohorte.

²⁰ Chandran M, Bilezikian JP, Lau J, Rajeev R, Peiling Yang S, Samuel M, et al. The efficacy and safety of cinacalcet in primary hyperparathyroidism: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and cohort studies. Rev Endocr Metab Disord. 2022 Jun;23(3):485-501. doi: 10.1007/s11154-021-09694-6.



En suma, en pacientes con HPT, la evidencia indica que cinacalcet es eficaz para reducir el calcio sérico y la PTH. El fármaco es seguro y bien tolerado, aunque con una tasa moderada de eventos adversos. No se observó beneficio sobre la DMO.

Discusión y conclusión

En pacientes en diálisis y con HPT secundario, evidencia de alta calidad muestra que la combinación de cinacalcet y vitamina D es más eficaz que solo vitamina D para controlar los niveles séricos de calcio y fósforo. En el manual de recomendaciones para la prevención, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad renal crónica (ERC) del MSP se incluye el control de estos minerales y de la PTH en los pacientes con ERC.

En pacientes con HPT primario, evidencia de alta calidad muestra que cinacalcet es eficaz para reducir el calcio sérico y la PTH, aunque no parece mejorar la densidad ósea. El fármaco es bien tolerado en estos pacientes.

Este medicamento fue solicitado por diversos actores consultados durante el proceso, y fue considerado favorablemente por la comisión de expertos a cargo de este tema. En particular los solicitantes clínicos manifestaron que es de uso habitual en la práctica clínica de nuestro país. Por su eficacia y seguridad para las dos indicaciones evaluadas, se recomienda la incorporación de cinacalcet al Formulario Terapéutico de Medicamentos (FTM).

IB 2025-018: Cinacalcet en hipertiroidismo secundario con alto riesgo quirúrgico

Nota aclaratoria: Este informe se complementa con el [IB 2025-017](#), que evalúa cinacalcet en pacientes con hipertiroidismo secundario y enfermedad renal crónica independientemente del riesgo quirúrgico.

Introducción

Cinacalcet es un medicamento agonista del receptor de calcio (calcimimético) que actúa aumentando la sensibilidad del receptor sensible al calcio en la glándula paratiroidea, lo que resulta en una reducción de la secreción de hormona paratiroidea (PTH) y en los niveles séricos de calcio. Perteneció al grupo farmacoterapéutico de los reguladores del metabolismo óseo y mineral (Código ATC: H05BX01)²¹.

Está indicado para el tratamiento del HPT en pacientes adultos con enfermedad renal crónica en etapa terminal que reciben terapia de diálisis. Puede utilizarse como parte de un régimen terapéutico que incluye aglutinantes de fosfato y/o análogos de vitamina D, según sea necesario. Asimismo, está indicado para reducir la hipercalcemia en pacientes con carcinoma de paratiroides o hiperparatiroidismo primario en quienes la paratiroidectomía no es clínicamente apropiada o está contraindicada¹⁹. Es fundamental el monitoreo frecuente del calcio sérico, especialmente tras el inicio o ajuste de la dosis, debido al riesgo de hipocalcemia.

Eficacia y seguridad

Tras una búsqueda bibliográfica se seleccionó el siguiente metaanálisis, el único que evalúa entre sus desenlaces la necesidad de realizar una paratiroidectomía.

Sekercioglu, 2016²²

Revisión sistemática y metaanálisis que evaluó la eficacia y seguridad de cinacalcet frente al tratamiento estándar en pacientes con trastorno mineral y óseo asociado a enfermedad renal crónica (CKD-MBD). Incluyó un total de 24 ensayos clínicos aleatorizados (ECAs) y 8.311 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión para el análisis. Los estudios incluidos compararon el uso de cinacalcet más tratamiento estándar (dieta baja en fósforo, quelantes de fósforo y análogos de vitamina D) frente al tratamiento estándar solo, en pacientes con CKD-MBD e hiperparatiroidismo secundario. La población total analizada incluyó pacientes en diálisis con niveles

²¹ Grupo Alfa Beta. AMINET Comprimidos Recubiertos. [Online] Acceso 4 de setiembre de 2025. Disponible en: <https://www.alfabeta.net/FARMACO/HTML/P21399.HTM>.

²² Sekercioglu N, Busse JW, Fatih Sekercioglu M, Agarwal S, Shaikh S, Cruz Lopes L, et al. Cinacalcet versus tratamiento estándar para la enfermedad renal crónica: una revisión sistemática y metanálisis. Ren Fai. 2016;38(6):857-74. doi: 10.3109/0886022X.2016.1172468.

persistentemente elevados de PTH. Los desenlaces evaluados fueron: necesidad de paratiroidectomía, fracturas, hospitalizaciones por eventos cardiovasculares, mortalidad cardiovascular, mortalidad por todas las causas y eventos adversos.

El metaanálisis mostró que cinacalcet redujo significativamente la necesidad de paratiroidectomía, con una razón de riesgo (RR) de 0,30 (IC 95%, 0,22 a 0,42), y una reducción absoluta de 55 casos por cada 1000 pacientes tratados (IC95%: 45 a 61). Esta evidencia fue calificada como de alta calidad, lo que indica un beneficio claro y consistente a favor de cinacalcet.

No se observaron beneficios significativos para otros desenlaces críticos, tal como hospitalizaciones por eventos cardiovasculares (RR=0,93; IC95%: 0,85 a 1,02), mortalidad cardiovascular (RR=0,95; IC95%: 0,84 a 1,07) y mortalidad por todas las causas (RR=0,96; IC95%: 0,89 a 1,04). Tampoco se encontró una reducción estadísticamente significativa para el riesgo de fracturas, aunque el número de eventos fue bajo (RR=0,59; IC95%: 0.13 a 2.60).

En lo referente a seguridad, cinacalcet se asoció con un mayor riesgo de efectos adversos gastrointestinales, tal como náuseas (RR=2,16; IC95%: 1,46 a 3,21) y vómitos (RR=2,15; IC95%: 1,66 a 2,80). Estos eventos en general fueron bien tolerados. Asimismo, se observó un aumento significativo de hipocalcemia (RR=6,0; IC95%: 3,65 a 9,87, 20 casos más por cada 1.000 pacientes tratados).

Discusión y Conclusión

Los pacientes con enfermedad renal crónica presentan un alto riesgo quirúrgico²³. Evidencia de alta calidad muestra que el tratamiento con cinacalcet reduce de forma clínicamente significativa la necesidad de paratiroidectomía en estos pacientes.

Este medicamento fue solicitado por diversos actores consultados en el marco del proceso de priorización para actualizar el FTM. Los clínicos que los solicitaron afirmaron que es de uso habitual en la práctica clínica de nuestro país. En el manual de recomendaciones para la prevención, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad renal crónica (ERC) del Ministerio de Salud Pública (MSP) se incluye el control de calcio, fósforo y de la PTH en los pacientes con ERC²⁴, y esta indicación se encuentra alineada con los Objetivos Sanitarios Nacionales. Por todo lo expuesto, recomendamos la incorporación de cinacalcet al FTM.

²³ Mathew A, Devereaux PJ, O'Hare A et al. Chronic kidney disease and postoperative mortality: a systematic review and meta-analysis. *Kidney Int.* 2008; 73(9):1069-81. doi: 10.1038/ki.2008.29.

²⁴ Manual de recomendaciones para la prevención, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad renal crónica en el adulto para el primer nivel de atención. MSP, diciembre 2024.

IB 2025-019: Fosfomicina oral en cistitis aguda no complicada en mujeres adultas y adolescentes, y profilaxis antibiótica perioperatoria para la biopsia transrectal de próstata en el hombre adulto, e intravenosa en infecciones complicadas

Introducción

La fosfomicina es un antibiótico derivado del ácido fosfónico, aislado de especies de *Streptomyces*. Actúa bloqueando el primer paso de la síntesis de la pared bacteriana, mediante la inhibición de la enzima piruviltransferasa, lo que impide la formación del complejo uridindifosfato-N-acetilmurámico. De este modo presenta acción bactericida en bacterias en crecimiento, aunque no en bacterias en reposo. Su espectro antibacteriano es amplio, con actividad frente a *Staphylococcus aureus* meticilino-resistente (SAMR), *Streptococcus pneumoniae* multirresistente y enterobacterias productoras de β -lactamasas de espectro extendido (BLEE) y de carbapenemasas.

Por vía oral (fosfomicina trometamol) presenta una biodisponibilidad del 33% y no altera significativamente la flora intestinal. La presentación parenteral (fosfomicina disódica) es de interés para el tratamiento de infecciones graves por bacilos Gram-negativos productores de carbapenemasas tipo *Klebsiella pneumoniae carbapenemasa* (KPC)^{25,26}.

Eficacia y seguridad

Tras una búsqueda bibliográfica se seleccionaron tres metaanálisis que evalúan la fosfomicina para las tres indicaciones propuestas: i) vía oral en infección del tracto urinario (ITU) baja aguda no complicada en mujeres adultas y adolescentes; ii) vía oral en profilaxis antibiótica perioperatoria para la biopsia transrectal de próstata en el hombre adulto; y iii) intravenosa en infecciones complicadas.

Konwar, 2021²⁷

²⁵ Sociedad Uruguaya de Infectología; SICU; Cátedra de Enfermedades Infecciosas. Uso de antimicrobianos en infecciones por microorganismos multi y panresistentes y Guías para el tratamiento de bacterias productoras de KPC [Internet]. Uruguay; 2011 [cribado 10 de setiembre de 2025]. Disponible

en:https://www.infectologia.edu.uy/images/stories/pdf/consensos/atb_mdr2011/atb_mdr_consenso2011.pdf

²⁶ Robino L, Pardo L, Speranza N. Fosfomicina trometamol: perfil farmacológico y lugar en el tratamiento de las infecciones urinarias. *Boletín Farmacológico*, Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de la República [Internet]. 2017 [cribado 10 de setiembre de 2025]; vol 8,(1). Disponible en: https://www.boletinfarmacologia.hc.edu.uy/images/2017/2017-1/4_fosfomicina2.pdf

²⁷ Konwar M, Gogtay NJ, Ravi R, Thatte UM, Bose D. Evaluation of efficacy and safety of fosfomycin versus nitrofurantoin for the treatment of uncomplicated lower urinary tract infection (UTI) in women: A systematic review and meta-analysis. *J Chemother*. 2022 May;34(3):151-158. doi: 10.1080/1120009X.2021.1938949. Epub 2021 Jun 21. PMID: 34151754

Revisión sistemática y metaanálisis que evaluó la eficacia y seguridad de fosfomicina oral frente a nitrofurantoína para el tratamiento de infección urinaria baja no complicada en mujeres adultas. La revisión incluye cuatro 4 ensayos clínicos aleatorizados (ECAs) que cumplieron con los criterios de inclusión para el análisis. Tres estudios incluyeron mujeres adultas no embarazadas, mientras que uno incluyó participantes embarazadas con bacteriuria asintomática. Los desenlaces de eficacia evaluados fueron la cura clínica (RR=0,95; IC95%: 0,81-1,12) y la cura microbiológica (RR=0,96; IC95%: 0,84-1,08), sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos fármacos. En cuanto a los desenlaces de seguridad, se evaluaron los eventos adversos, que fueron de naturaleza y frecuencia similar en ambos grupos (RR=1,05; IC95%: 0,59-1,87). En líneas generales, la eficacia clínica y microbiológica fue comparable entre ambos antibióticos, y en lo referente a seguridad mostraron perfiles similares.

Gu, 2023²⁸

Revisión sistemática y metaanálisis que evaluó la eficacia y seguridad de regímenes basados en fosfomicina oral sola o en combinación con fluoroquinolonas (FQ) como profilaxis antibiótica para prevenir infección del tracto urinario (ITU) en hombres adultos sometidos a biopsia transrectal de próstata guiada por ultrasonido (TRUS). La revisión incluyó seis ensayos clínicos aleatorizados y ocho estudios no aleatorizados. Los estudios incluidos compararon profilaxis con fosfomicina sola frente a FQ, así como fosfomicina + FQ vs. FQ en distintos países; la población total incluyó varios miles de hombres sometidos a TRUS de próstata. Los desenlaces de eficacia evaluados fueron ITU febriles, afebriles e ITU general. La evidencia de certeza moderada mostró que no hubo diferencia significativa en la incidencia de ITU febriles entre fosfomicina y FQ (RR=0,84 IC95%: 0,42-1,69, 1.511 pacientes de 5 ECAs); en cuanto a ITU afebriles se informó un RR=0,43 (IC95%: 0,23-0,78, mismos 5 estudios) e ITU generales RR 0,53 (IC95%: 0,31 a 0,92), mostrando una reducción significativa con fosfomicina para estas dos últimas respecto a FQ. En cuanto a desenlaces de seguridad, se evaluaron eventos adversos generales (RR 0,86, IC95%: 0,63 a 1,17). Asimismo, la fosfomicina puede tener menos resistencia en comparación con las FQ (RR=0,30, IC95% 0,11-0,79).

Grabein, 2016²⁹

Revisión sistemática y metaanálisis que evaluó la eficacia y seguridad de la fosfomicina intravenosa (IV) en infecciones graves. La revisión incluyó estudios en endocarditis infecciosa, ITU complicadas, meningitis e infecciones por bacterias gram-negativas multirresistentes. Se analizaron datos de series prospectivas, retrospectivas y ensayos

²⁸ Gu HM, Gu JS, Chung HS, Jung SI, Kwon D, Kim MH, Jung JH, Han MA, Kang SJ, Hwang EC. Fosfomycin for Antibiotic Prophylaxis in Men Undergoing a Transrectal Prostate Biopsy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicina (Kaunas)*. 2023 May 10;59(5):911. doi:10.3390/medicina59050911. PMID: 37241143; PMCID: PMC10221023

²⁹ Grabein B, Graninger W, Rodríguez-Baño J, Dinh U, Liesenfeld DB. Intravenous fosfomycin—back to the future. Systematic review and meta-analysis of the clinical literature. *Clin Microbiol Infect*. 2017 Jun;23(6):363-72. doi:10.1016/j.cmi.2016.12.005. PMID: 27956267.



clínicos, con un total de 5.527 pacientes tratados con fosfomicina sola o en combinación (128 estudios). En los ensayos comparativos no se observaron diferencias en la eficacia clínica (OR 1,44, IC del 95%: 0,96 a 2,15) o microbiológica (OR 1,28, IC del 95%: 0,82 a 2,01) entre la fosfomicina y otros antibióticos. En lo referente a seguridad, los pacientes tratados con fosfomicina presentaron una menor frecuencia de eventos adversos que otros antibióticos.

Discusión y conclusión

Se evaluó la eficacia y seguridad de fosfomicina para tres indicaciones.

Para el tratamiento de cistitis aguda no complicada en mujeres y adolescentes, la fosfomicina oral presentó similar eficacia y perfil de seguridad que la nitrofurantoína.

Para la profilaxis de infecciones urinarias en hombres adultos sometidos a biopsia transrectal de próstata, la fosfomicina oral presentó una mayor eficacia que las fluoroquinolonas para reducir el riesgo de infecciones a febriles posterior a la biopsia. Presentó un perfil similar de seguridad, pero generó menos resistencia bacteriana comparada con las fluoroquinolonas.

El uso de fosfomicina intravenosa para infecciones graves, en general, presentó eficacia similar a otros antibióticos, pero un mejor perfil de seguridad dada por la baja frecuencia de eventos adversos.

Dado que es de uso habitual en la práctica clínica de nuestro país, tanto la fosfomicina oral como la intravenosa fueron solicitadas por diversos actores consultados. El fármaco es eficaz y seguro para las indicaciones especificadas. Por estos motivos, se recomienda la incorporación de la forma oral e intravenosa de este fármaco al FTM.

IB 2025-020: Gel LAT en el tratamiento tópico de heridas simples que requieren sutura en niños

Introducción

El dolor y la anticipación al dolor son las principales fuentes de malestar en niños y adolescentes que acuden a los servicios de urgencia. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), aliviar el dolor es un derecho básico, y obstaculizar el acceso a su manejo constituye una falta ética grave por parte de los profesionales de la salud. El propósito de la sedoanalgesia (SA) en procedimientos pediátricos es garantizar un control seguro y efectivo del dolor y de la ansiedad, elementos esenciales para ofrecer una atención de calidad centrada en el paciente.

Gel LAT es una formulación tópica que combina lidocaína 4%, tetracaína 0,5% y adrenalina 0,1%, diseñada para proporcionar anestesia local rápida y efectiva en piel y mucosas. Su aplicación antes de procedimientos menores, como la reparación de laceraciones o la inserción de catéteres, disminuye significativamente el dolor y la incomodidad, evitando la necesidad de anestesia inyectable en muchos casos. Además, la presencia de epinefrina como vasoconstrictor ayuda a reducir el sangrado local y prolonga la acción de los anestésicos. Gel LAT forma parte del protocolo del Ministerio de Salud Pública (MSP) de SA para procedimientos de urgencia en niños fuera de block quirúrgico, en indicaciones como extracción de cuerpo extraño en piel o celular subcutáneo y reparación de heridas menores³⁰.

Eficacia y seguridad

Tras una búsqueda bibliográfica se seleccionó el siguiente metaanálisis.

Zaki, 2022³¹

Revisión sistemática y metaanálisis que evaluó la eficacia y seguridad de anestésicos tópicos en el manejo de heridas pediátricas, comparando Gel LAT y crema EMLA (mezcla eutéctica lidocaína–prilocaína) frente a placebo u otras intervenciones. La búsqueda se realizó en PubMed, Medline, Web of Science, Embase y Google Scholar, sin restricción temporal, identificándose 8 estudios elegibles; 3 aportaron datos para metaanálisis de

³⁰ Ministerio de Salud Pública. Guía de sedoanalgesia para procedimientos de urgencia en niños fuera del block quirúrgico [Internet]. Montevideo: Ministerio de Salud Pública; 2021 Feb 3 [citado 2025 Sep 4]. Disponible en: https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/sites/ministerio-salud-publica/files/documentos/publicaciones/GUIA_SEDOANALGESIA_PROCEDIMIENTOS_URGENCIA_NINIOS.pdf

³¹ Zaki HA, Elarref MA, Iftikhar H, Al-Marri NDR, Masood M, Fayed M, Elgassim MAM, Shallik NA. Efficacy of Emla (Eutectic Mixture of Local Anaesthetics) and Let (Lidocaine, Epinephrine, Tetracaine) for topical use in wound management for children: a systematic review and meta-analysis. Cureus. 2022 Nov 13;14(11):e31447. doi:10.7759/cureus.31447. PMID:36523723; PMCID: PMC9746881

eficacia y 3 para seguridad. Entre los estudios incluidos figuran, entre otros: Königs 2020, Harman 2013, Singer 2000, Kargi 2010, Zempsky 1997, de Waard-van der Spek 1990 y Usmani 2009. La población total analizada fue pediátrica (urgencias/consulta) sometida a reparación de laceraciones u otros procedimientos cutáneos, comparando Gel LAT y EMLA con controles.

Los desenlaces de eficacia evaluados fueron principalmente el dolor, escala visual analógica, que consiste en una línea de 10 cm con dos criterios de valoración que representan 0 (sin dolor) y 10 (dolor tan fuerte como podría ser). Se le pidió al paciente que calificara su nivel actual de dolor colocando una marca en la línea. Se utilizó una regla para medir la distancia en centímetros desde el "marcador sin dolor" (o cero) hasta la marca de dolor actual, y secundariamente, la factibilidad del procedimiento.

En el metaanálisis, Gel LAT mostró una reducción del dolor significativa frente a control (diferencia de medias estándar: $-0,46$; IC95% $-0,69$ a $-0,23$; $p < 0,0001$), a favor de Gel LAT. En cuanto a seguridad, no hubo diferencias significativas en eventos adversos: Gel LAT (OR 0,99; IC95% 0,15 a 6,50) frente a comparadores, sugiriendo un perfil de seguridad similar en general. En líneas generales, la evidencia sintetizada favorece a Gel LAT para la reducción del dolor en reparación de heridas pediátricas.²⁹

Discusión y conclusiones

La evidencia encontrada sobre eficacia y seguridad del Gel LAT es de alta calidad, observándose una disminución clínicamente significativa en el dolor de los niños que son sometidos a reparación de laceraciones u otros procedimientos cutáneos y con un perfil de seguridad adecuado. Se encuentra recomendado su uso en la "Guía de sedonalgnesia para procedimientos de urgencia en niños fuera del block quirúrgico", documento disponible en la página del MSP y que fue acordado entre diversos actores de la Academia de Facultad de Medicina y el Área Programática de la niñez del MSP. Por todo lo expuesto se recomienda su incorporación al FTM.

IB 2025-021: Gliflozinas en enfermedad renal crónica

Nota: AETSU realizó, en junio de 2025, un [informe completo sobre eficacia y seguridad de gliflozinas en el tratamiento de la enfermedad renal crónica](#)³², el cual incluye un modelo local de evaluación económica. A continuación, se transcribe el resumen y los puntos relevantes de dicho informe.

Introducción

La enfermedad renal crónica (ERC) se define como anomalías en la estructura o función renal presentes durante al menos 3 meses, con implicancias para la salud. La ERC se clasifica considerando la causa (enfermedad sistémica o renal primaria), la categoría de tasa de filtrado glomerular (TFG) y la categoría de albuminuria. Las categorías de TFG y albuminuria se pueden utilizar para evaluar la progresión de la enfermedad y el nivel de riesgo. Los estadios de la TFG varían de 1 (normal, ≥ 90 ml/min/1,73 m²) a 5 (insuficiencia renal irreversible, ≤ 15 ml/min/1,73 m²), mientras que los estadios de la albuminuria varían de 1 (normal a ligeramente disminuido, ≤ 30 mg/día) a 3 (gravemente aumentado, ≥ 300 mg/día). Los inhibidores del cotransportador sodio/glucosa tipo 2 se diseñaron para mejorar el perfil glucémico al generar glucosuria, pero sus efectos de depleción de sal, disminución del volumen y reducción de la hiperfiltración renal han demostrado efectos en desenlaces cardiovasculares y renales relevantes. Sin embargo, la evidencia desagregando parcialmente los resultados según subgrupos por TFG o albuminuria no se encuentran claramente delimitada en los ensayos clínicos, limitando la capacidad de identificar beneficios relevantes por poblaciones de mayor riesgo.

Objetivo

El objetivo del presente informe fue evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad, aspectos económicos y cobertura a nivel nacional e internacional del uso de inhibidores de SGLT2 (iSGLT2) en pacientes con enfermedad renal crónica, con o sin diabetes, y evaluar si los efectos difieren según diferentes categorías de tasa de filtrado glomerular y de proteinuria.

Metodología

La búsqueda bibliográfica se basó en la identificación de revisiones sistemáticas (RS) con metaanálisis (MA) y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) que evaluaran la pregunta PICO. Se realizó un metaanálisis, utilizando el programa RevMan, para cada uno de los

³² Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Uruguay (AETSU). iSGLT2 en el tratamiento de la enfermedad renal crónica. ICETS 2025-002. Montevideo, Uruguay; 2025. Disponible en: <https://aetsu.org.uy/wp-content/uploads/2025/09/ICETS-2025-002-AETSU-web.pdf>

desenlaces de interés y para cada categoría preestablecida de TFG y de proteinuria preestablecidas.

Se realizaron dos estudios de evaluación económica. En el primero se realizó una revisión de la evidencia internacional sobre evaluaciones económicas, que tuvo por objetivo evaluar la calidad y transferibilidad de los estudios que correspondían a la pregunta PICO. En un segundo estudio se construyó un modelo local de evaluación económica, que tuvo por objetivo realizar una evaluación económica a 20 años e impacto presupuestario en nuestro país desde la perspectiva del sistema sanitario.

Resultados

Se identificaron un total de 24 ECAs que mostraban resultados estratificados según TFG y/o cociente albumina/creatinina en orina (UACR por su sigla en inglés).

Para el desenlace mortalidad por todas las causas, sin estratificar según los niveles de TFG o UACR, el tratamiento con iSGLT2 redujo el riesgo de forma significativa desde el punto de vista clínico y estadístico (RR=0,90; IC95%: 0.86 a 0,95). El riesgo de deterioro de la función renal también se redujo de forma clínicamente significativa (RR=0,68; IC95%: 0.57 a 0,81), con alto nivel de certeza para ambas estimaciones.

El análisis estratificado según nivel de TFG mostró que el descenso de la mortalidad y la disminución del deterioro de la función puede darse de forma similar en todas las categorías de TFG por debajo de 90 ml/min/1,73m². Para el desenlace comienzo de terapia de reemplazo renal (TRR), el mayor beneficio en términos absolutos se observa en la categoría de TFG <30 ml/min/1,73m². El análisis estratificado según nivel de UACR mostró que la disminución del deterioro de la función renal se observa en categorías por arriba de 300 mg/g (evidencia de alta calidad). En términos de seguridad, los iSGLT2 son bien tolerados en pacientes con ERC, y con altos niveles de adherencia al tratamiento. El riesgo de cetoacidosis derivado del uso de iSGLT2 es bajo, y se limita a personas con diabetes.

Se desarrolló un modelo económico local con horizonte temporal a 20 años para estimar la cantidad de casos de enfermedad renal crónica por año en sus diferentes estadios y los costos acumulados. La estimación de casos para el año 2025 (inicio) fue de 168.123 pacientes y al cabo de 20 años (al 2045) fue de 298077 pacientes (+129.954), evidenciando el crecimiento potencial de la patología en el país. El uso de iSGLT2 desde el E3a incrementaría la sobrevida a 2045 en ≥ 1.828 pacientes adicionales (91 muertes evitadas/año) mientras que su inclusión desde E3b ascendería a ≥ 2.142 pacientes adicionales en 2045 (107 muertes evitadas/año). En relación a los costos, el acumulado del manejo estándar al cabo de 20 años sería \$315.095 millones: los iSGLT2 desde E3a agregarían \$21.804 millones (+6,9% = \$1.090 millones/año) y con 20% de reducción de precio \$7.930 millones (+2,5% = \$397 millones/año); el inicio desde E3b mostraría \$17.815 millones de ahorro (-5,7% = -\$891 millones/año) y \$7.930 millones (-6,7% = -\$1.050 millones/año) con reducción del precio en 20%.

Discusión y Conclusión

Evidencia con alto nivel de certeza muestra que los iSGLT2, como complemento al tratamiento habitual, son un tratamiento eficaz y seguro para adultos con ERC (con o sin diabetes). Varios ensayos clínicos aleatorizados controlados han mostrado claramente la eficacia de los iSGLT2, que reducen sustancialmente el riesgo de insuficiencia renal, deterioro de la TFG y hospitalización por insuficiencia cardíaca. Estos beneficios parecen ser independientes de la presencia de diabetes, de la causa de la enfermedad renal o el nivel de TFG. Tanto a partir de ECAs individuales como de los metaanálisis realizados para este informe, la reducción de riesgo relativo parece ser independiente del nivel de TFG, aunque en términos absolutos (asociado a la frecuencia de los desenlaces) existiría un diferencial de mayor efecto beneficioso en pacientes con TFG <60 ml/min/1,73m² para desenlaces críticos (con nivel moderado de evidencia). Asimismo, los beneficios de los iSGLT2 son evidentes a partir de un nivel de UACR superior a 200 o 300 mg/g.

La revisión de estudios económicos muestra que el tratamiento de ERC con iSGLT2 es dominante o presenta un bajo RCEI/AVAC. Por otra parte, de acuerdo con los resultados del modelo económico local, los beneficios potenciales de la adición de iSGLT2 al tratamiento estándar demuestran una mejora en la sobrevida acumulada de los pacientes (por menor progresión a estadios avanzados o requerimiento de terapias de remplazo renal). Sin embargo, en función de los efectos de eficacia relacionados a la prevalencia absoluta de eventos por estadio, el efecto se ve magnificado cuando se incorporan desde el estadio 3b, produciéndose mayor cantidad de muertes evitadas y con ahorro de costos para el sistema de salud.

En Uruguay, los Objetivos Sanitarios Nacionales 2030³³ incluyen promover el tamizaje de daño renal a la población adulta, promover el diagnóstico precoz de nefropatía diabética y universalizar el programa de salud renal. Asimismo, la guía de Práctica Clínica para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad renal crónica en Uruguay³⁴ recomienda el uso de gliflozinas en pacientes con DM2 y filtrado glomerular >20 ml/min, pacientes con ERC y proteinuria >500 mg/g o albuminuria >300 mg/g, y pacientes con ERC e insuficiencia cardíaca, independientemente de la proteinuria.

³³ Objetivos Sanitarios Nacionales 2030. Ministerio de Salud Pública. Disponibles en: <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/objetivos-sanitarios-nacionales-2030>

³⁴ Ministerio de Salud Pública. Dirección general de la Salud. Área Programática de Enfermedades No Transmisibles. Manual de recomendaciones para la prevención, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad renal crónica en el adulto para el primer nivel de atención. Diciembre 2024. Disponible en: <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/politicas-y-gestion/programas/area-programatica-enfermedades-no-transmisibles>



Puntos relevantes

A continuación, se adjuntan los puntos relevantes para la toma de decisión con relación a la utilización de gliflozinas en la enfermedad renal crónica. Estos medicamentos fueron valorados favorablemente durante el proceso de priorización por la comisión de expertos y por los actores consultados. De acuerdo con los beneficios sintetizados en este informe, las gliflozinas son candidatas para incorporar al FTM para el tratamiento de la ERC.



PUNTOS RELEVANTES PARA LA TOMA DE DECISIÓN

- ❖ Evidencia de alta calidad muestra que en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC), con o sin diabetes mellitus tipo 2 (DM2) concomitante, los inhibidores del cotransportador SGLT2 (iSGLT2) reducen la mortalidad en un 10% (RR=0,90; IC95%: 0.86 a 0,95) comparado con tratamiento estándar sin iSGLT2.
- ❖ Evidencia de alta calidad muestra que, en pacientes con ERC, los iSGLT2 también reducen el riesgo de deterioro de la función renal forma clínicamente significativa (RR=0,68; IC95%: 0.57 a 0,81) independientemente de DM2.
- ❖ El análisis estratificado según tasa de filtrado glomerular (TFG) muestra que es descenso de la mortalidad podría aplicarse a todas las categorías de TFG por debajo de 90 ml/min/1,73m². De manera análoga, la disminución del deterioro de la función renal también parece aplicarse a las mismas las categorías de TFG. Para el desenlace comienzo de terapia de reemplazo renal (TRR), el mayor beneficioso, en términos absolutos, se observa en la categoría de TFG <30 ml/min/1,73m²; en términos absolutos (asociado a la frecuencia de los desenlaces) existiría un diferencial de mayor efecto beneficioso en pacientes con TFG <60 ml/min/1,73m² para desenlaces críticos (con nivel moderado de evidencia).
- ❖ El análisis estratificado de los beneficios de los iSGLT2 según cociente albumina/creatinina en orina (UACR por su sigla en inglés) muestra que la disminución del deterioro de la función renal se observa en categorías por arriba de 300 mg/g (evidencia de alta calidad). El análisis estratificado de mortalidad produjo resultados imprecisos, dado que no son muchos los estudios que reportaron resultados según categoría de UACR.
- ❖ En términos de seguridad, los iSGLT2 son bien tolerados en pacientes con ERC, y con altos niveles de adherencia al tratamiento. El riesgo de cetoacidosis derivado del uso de iSGLT2 es bajo, y se limita a personas con diabetes.
- ❖ Si bien las guías de práctica clínica de KDIGO recomiendan en adultos con ERC el uso de iSGLT2 en caso de TFGe ≥ 20 ml/min por 1,73 m² y UACR ≥ 200 mg/g, o con insuficiencia cardíaca, independientemente del nivel de albuminuria, y en pacientes con DM2 con TFGe ≥ 20 ml/min, independientemente del nivel de albuminuria, las posibilidades de cobertura deberían ser cotejados en relación a poblaciones con mayor riesgo o probabilidad de beneficio.
- ❖ La revisión de estudios económicos muestra que, en algunos países europeos, el tratamiento de ERC con iSGLT2 es dominante. En los países donde no fue encontrado como dominante, el RCEI/AVAC está generalmente bajo los umbrales de pago. El modelo económico local muestra incluso escenarios costos ahorrrativos a 20 años.

IB 2025-022: Gliflozinas en insuficiencia cardíaca

Nota: AETSU realizó, en junio de 2025, un [informe completo sobre eficacia y seguridad de gliflozinas en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca](#)³⁵, el cual incluye un modelo local de evaluación económica. A continuación, se transcribe el resumen y los puntos relevantes de dicho informe.

Introducción

La insuficiencia cardíaca es un síndrome clínico en el que existe un trastorno estructural o funcional que afecta la capacidad del ventrículo para la adecuada contracción (insuficiencia cardíaca sistólica) y relajación (insuficiencia cardíaca diastólica). La insuficiencia cardíaca puede clasificarse acorde al grado de disfunción del ventrículo izquierdo. La fracción de eyección se categoriza en: insuficiencia cardíaca con FEVI reducida (<40%), insuficiencia cardíaca con FEVI levemente reducida (40-49%) e insuficiencia cardíaca con FEVI preservada (≥50%). La tasa de mortalidad por insuficiencia cardíaca en Uruguay fue de 29,9 cada 100.000 habitantes en el año 2021 (2,9% del total de muertes), concordando con la prevalencia a nivel mundial.

El tratamiento farmacológico de la insuficiencia cardíaca depende del grado de deterioro de la FEVI y se basa en el uso de: betabloqueantes, antagonistas de la aldosterona, IECA o ARA II asociados o no a inhibidores de la neprilisina, diuréticos de asa e iSGLT2. Estos últimos podrían tener un impacto considerable en la mortalidad y en la reducción de las hospitalizaciones, pudiendo repercutir positivamente en aspectos económicos de los sistemas sanitarios.

Objetivo

Evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, aspectos económicos y cobertura en Uruguay del uso de inhibidores de SGLT2 en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica, con o sin DMII, diferenciados por el valor de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo: FEVI reducida (<40%) y FEVI preservada (≥40%).

Adicionalmente, desarrollar un Modelo Local de Evaluación Económica (análisis de costo utilidad, análisis de impacto presupuestal y análisis de costo oportunidad) con el cual evaluar el posible impacto de su incorporación en el sistema de salud uruguayo.

Metodología

En la búsqueda bibliográfica se priorizó la identificación de revisiones sistemáticas (RS) con metaanálisis (MA) y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) que evaluaran la pregunta

³⁵ Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Uruguay (AETSU). iSGLT2 en el tratamiento de la enfermedad renal crónica. ICETS 2025-002. Montevideo, Uruguay; 2025. Disponible en: <https://aetsu.org.uy/wp-content/uploads/2025/09/ICETS-2025-001-AETSU.pdf>

de investigación planteada. Se realizó un metaanálisis, utilizando el programa RevMan para cada uno de los desenlaces de interés estratificados según el valor de FEVI.

Se realizó una revisión de la evidencia internacional sobre evaluaciones económicas, con el objetivo de evaluar la calidad y transferibilidad de los estudios que correspondían a la pregunta PICO.

Se desarrolló un modelo local de evaluación económica que incluye: el análisis de costo utilidad a partir de la generación un modelo de Markov con 3 estados de salud (IC estable, IC hospitalizado, y muerte), análisis de impacto presupuestal, estimación de costo oportunidad y análisis de sensibilidad determinístico y probabilístico, con el fin de evaluar la robustez de los modelos.

Resultados

Evidencia clínica

La evidencia identificada consistió en 6 ECAs (2 con FEVI reducida y 4 con FEVI preservada). Se realizó el metaanálisis de los desenlaces muerte por todas las causas y hospitalización por insuficiencia cardíaca, estratificando los resultados según la FEVI.

En cuanto al desenlace muerte por todas las causas (nivel moderado de certeza), el tratamiento con iSLGT2 redujo el riesgo de muerte en 12%, siendo esta diferencia clínica y estadísticamente significativa ($RR=0,88$; IC95%: 0,79 a 0,99) únicamente en el grupo de pacientes con FEVI reducida (menor a 40%).

Por otra parte, para el desenlace hospitalización por insuficiencia cardíaca (nivel alto de certeza), los iSLGT2 redujeron el riesgo de hospitalización en un 28% para el grupo FEVlr ($RR=0,72$; IC95%: 0,65 a 0,81) y 24% para FEVlp ($RR=0,79$; IC95%: 0,69 a 0,84), siendo estas diferencias clínica y estadísticamente significativas.

Estudios económicos

La revisión de estudios económicos correspondientes a la mayoría de los países europeos y asiáticos, así como algunos de América, evidenció que el uso de iSLGT2 fue una medida costo efectiva con un amplio margen en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, independientemente de la FEVI. Argentina, Brasil, Canadá, España y Francia tienen políticas para financiar la cobertura total o parcial del tratamiento con iSLGT2.

Modelo local de evaluación económica

Para ambas presentaciones clínicas de la insuficiencia cardíaca (FEVlr y FEVlp), el tratamiento con iSLGT2 mostró ser dominante frente al tratamiento estándar, por incremento en la calidad de vida y sensible reducción de eventos de internación o muerte, con repercusión directa en los costos para el sistema de salud. Para los casos de FEVlr el tratamiento fue costo ahorrativo (ICER negativo) y para FEVlp fue costo efectivo y potencialmente costo ahorrativo. El análisis de impacto presupuestal demostró que la



incorporación de los iSGLT2 reduce los costos totales del sistema de salud. El análisis de sensibilidad determinístico confirma que el tratamiento con iSGLT2 es mayoritariamente costo efectivo para todos los pacientes con insuficiencia cardíaca en comparación con el tratamiento estándar.

Discusión y conclusión

Evidencia con un nivel de certeza moderado a alto, muestra que los iSGLT2 + tratamiento estándar son más eficaces en reducir la mortalidad y las hospitalizaciones que el placebo + tratamiento estándar en pacientes con insuficiencia cardíaca, con o sin diabetes mellitus tipo II, principalmente en FEVI reducida.

La revisión de estudios económicos evidencia que la inclusión de estos fármacos en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, con o sin diabetes mellitus tipo II es costo-efectiva en general con un alto margen.

El Modelo local de evaluación económica evidenció que los iSGLT2 son una estrategia dominante frente al tratamiento estándar, costo ahorrativo para la FEVlr, y costo efectivo y potencialmente costo ahorrativo para la FEVlp.

A continuación, se adjuntan los puntos relevantes para la toma de decisión con relación a la utilización de glifozinas en la insuficiencia cardíaca. Estos medicamentos fueron valorados favorablemente durante el proceso de priorización, por la comisión de expertos y por los diversos actores consultados. De acuerdo con los beneficios clínicos y económicos sintetizados en el presente informe, las glifozinas son candidatos a ser incorporados al FTM para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca.

PUNTOS RELEVANTES PARA LA TOMA DE DECISIÓN

- ❖ **Muerte por todas las causas:** desenlace considerado crítico, con una moderada certeza de la evidencia. Los iSGLT2 sumados al tratamiento estándar es probable que reduzcan la mortalidad un 12% (RR=0,88; IC95%: 0,79 a 0,99) vs. placebo más el tratamiento estándar en los pacientes con IC, con o sin DMII, y una FEVI reducida (<40%).
- ❖ **Hospitalización por insuficiencia cardíaca:** desenlace crítico, con una alta certeza de la evidencia. Los iSGLT2 más el tratamiento estándar vs. placebo y el tratamiento estándar, reducen las hospitalizaciones en pacientes con IC, con o sin DMII y FEVI reducida en un 28% (RR= 0,72; IC95%: 0,65 a 0,81), y en los pacientes con FEVI preservada un 24% (RR=0,79; IC95%: 0,69 a 0,84).
- ❖ **Revisión de estudios económicos:** la evidencia encontrada fueron análisis de costo-efectividad que mostraron que, en ciertos países europeos, asiáticos, y en algunos de América, el tratamiento con iSGLT2 fue costo-efectivos con amplio margen en la insuficiencia cardíaca independientemente del valor de la FEVI (reducida, moderadamente reducida o preservada).
- ❖ **Políticas de cobertura:** Argentina, Brasil, Canadá, España y Francia financian la cobertura total o parcial del tratamiento con iSGLT2 en la insuficiencia cardíaca con FEVI reducida y preservada.
- ❖ **Modelo local de evaluación económica:**
 - Ahorro económico: el uso de iSGLT2 fue una estrategia dominante, generando ahorros netos para el sistema de salud uruguayo (UYU 46,6 millones en ICFeR y UYU 4,8 millones en ICFeP).
 - Impacto presupuestal positivo: a mayor cobertura con iSGLT2, mayor es la reducción del gasto total en salud, gracias a la disminución de internaciones costosas.
 - Costo-oportunidad favorable: los ahorros permitirían ampliar cobertura sanitaria o aumentar jubilaciones sin aumentar el presupuesto general.
 - Resultados robustos: los análisis de sensibilidad demostraron que el tratamiento es costo-efectivo en más del 90% de los escenarios simulados.

IB 2025-023: Gliflozinas en diabetes mellitus tipo 2

Introducción

Las gliflozinas son un grupo de fármacos que pertenecen a la clase de inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2), cuya denominación común internacional incluye principalmente: empagliflozina, dapagliflozina, ertugliflozina y sotagliflozina. Estos fármacos se comercializan bajo diversas marcas, como Jardiance® (empagliflozina), Farxiga®/Forxiga® (dapagliflozina), Steglatro® (ertugliflozina) y Inpefa® (sotagliflozina).

Los iSGLT2 actúan a nivel del túbulo contorneado proximal del riñón, inhibiendo la reabsorción de glucosa, lo que promueve su excreción urinaria y reduce la glucemia. Más allá de su efecto glucémico, han demostrado beneficios cardiovasculares y renales significativos, independientemente del estado diabético del paciente. En la actualidad, están indicados no solo para el tratamiento de la diabetes tipo 2 (DM2), sino también para el manejo de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (ICFEr) y con fracción de eyección preservada (ICFEp), así como en enfermedad renal crónica.

En Uruguay, la dapagliflozina y empagliflozina están registradas ante el MSP. La dapagliflozina se comercializa en comprimidos recubiertos de 5 mg y 10 mg, y comprimidos de 5 mg y 10 mg de liberación lenta en combinación con 1000 mg de metformina. La empagliflozina se comercializa en comprimidos recubiertos de 10 mg y 25 mg, y comprimidos de 12,5 mg en combinación con 850 mg de metformina.

Eficacia y seguridad

Dapagliflozina

Un total de siete estudios evaluaron eficacia y seguridad de dapagliflozina en pacientes con DM2. Dos estudios, un ensayo clínico aleatorizado (ECA) y un estudio de *real world evidence* (RWE), evaluaron la ocurrencia de desenlaces clínicos cardiovasculares, mientras que cinco ECAs evaluaron la ocurrencia de otros desenlaces, tal como hemoglobina glicosilada, presión arterial y peso corporal.

La principal evidencia sobre desenlaces cardiovasculares proviene del ensayo pivotal DECLARE-TIMI 58, un ECA fase 3 aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, en pacientes con DM II y enfermedad cardiovascular aterosclerótica o factores de riesgo de enfermedad³⁶. No hubo diferencias estadísticamente significativas para el primer *outcome* combinado de eficacia, MACE, que incluye muerte cardiovascular, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular isquémico (*hazard ratio* [HR] de 0,93; IC95%: 0,84 a 1,03). Para el segundo *outcome* primario de eficacia, el brazo dapagliflozina mostró una tasa más baja de muerte cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardíaca

³⁶ Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2019 Jan 24;380(4):347-357. doi: 10.1056/NEJMoa1812389.

que el brazo placebo (4,9% vs. 5,8%; HR=0,83, IC95%: 0,73 a 0,95). Un estudio observacional de RWE utilizó los mismos criterios de inclusión y exclusión que el estudio DECLARE-TIMI 58, y encontró resultados similares para los dos *outcomes* combinados primarios de eficacia.

Entre los desenlaces no clínicos más relevantes para la toma de decisiones se encuentra la hemoglobina glicosilada (HbA1c), dado que es un importante factor pronóstico de complicaciones de DM II. El estudio DECLARE-TIMI 58 reportó con dapagliflozina un descenso de 0,42% en la HbA1c. Otros estudios reportaron un descenso de la HbA1c de 1,20%, 0,63%, 0,60% y 0,38%. Se considera que una disminución de 0,5% es clínicamente significativa.

En lo referente a seguridad, dapagliflozina generalmente fue bien tolerada. Se asocia con un mayor riesgo de infecciones genitales y urinarias, aunque raramente son consideradas como un evento adverso grave.

Empagliflozina

Un total de once estudios evaluaron eficacia y seguridad de empagliflozina en pacientes con DM2. Un ECA evaluó la ocurrencia de desenlaces clínicos cardiovasculares, mientras que diez ECAs evaluaron la ocurrencia de otros desenlaces. La principal evidencia sobre desenlaces cardiovasculares proviene del ensayo pivotal EMPA-REG OUTCOME, un ECA fase 3 aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, en pacientes con DM II y enfermedad isquémica coronaria, antecedentes de accidente cerebrovascular (ACV) o arteriopatía periférica oclusiva³⁷. El estudio encontró una disminución en el riesgo de mortalidad asociada a la empagliflozina, comparada con placebo, que no fue solo estadísticamente significativa, sino también clínicamente significativa. Para el desenlace primario, muerte por enfermedad cardiovascular o diagnóstico de infarto de miocardio no indolente, la disminución en el riesgo fue de 14% (HR=0,86; IC95%: 0,74 a 0,99). Para mortalidad por causas cardiovasculares, la disminución fue de 38% (HR=0,62; IC95%: 0,49 a 0,77). Entre los desenlaces no clínicos, la mayoría de los estudios encontraron que el descenso en la hemoglobina glicosilada (HbA1c) asociado a la empagliflozina fue superior a 0,5%, un descenso considerado clínicamente significativo. También se encontró una disminución significativa en la presión arterial sistólica y en el peso.

En lo referente a seguridad, empagliflozina generalmente fue bien tolerada. Se asoció con un mayor riesgo de infecciones genitales comparada con placebo, aunque raramente fueron consideradas como un evento adverso grave.

Metaanálisis en red han mostrado que los beneficios de dapagliflozina y empagliflozina son comparables.

³⁷ Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2015 Nov 26;373(22):2117-28. doi: 10.1056/NEJMoa1504720.

Discusión y conclusiones

Existe evidencia de alta calidad de que las gliflozinas disminuyen la hospitalización en pacientes con DM II y enfermedad cardiovascular, o con factores de riesgo para padecerla. No existe evidencia concluyente sobre el descenso de la mortalidad por causas cardiovasculares o por todas las causas. En pacientes con DM II, con o sin enfermedad cardiovascular asociada, las gliflozinas disminuyen la concentración de HbA1c en valores considerados clínicamente significativos.

Este grupo de medicamentos fue solicitado por diversos actores consultados en el marco del proceso de priorización para actualizar el Formulario Terapéutico de Medicamentos (FTM) dado que son de uso habitual en la práctica clínica de nuestro país. La evaluación de la evidencia muestra los beneficios y seguridad de su administración en pacientes con DM2.

Las agencias de evaluación de tecnologías sanitarias consultadas (de Reino Unido, Canadá, Brasil y España) recomiendan su cobertura en sus respectivos sistemas de salud. En Uruguay, los Objetivos Sanitarios Nacionales 2030³⁸ incluyen el desarrollo de intervenciones para la prevención y tratamiento de la diabetes, así como el desarrollo de pautas que favorezcan la adherencia al tratamiento. Asimismo, el programa de prevención de enfermedades no transmisibles del MSP incluye entre sus objetivos el reducir la carga prematura y evitable de morbilidad y discapacidad de diabetes.

Por todo lo expuesto, recomendamos la incorporación de gliflozinas al FTM para el tratamiento de diabetes tipo 2.

³⁸ Objetivos Sanitarios Nacionales 2030. Ministerio de Salud Pública. Disponible en: <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/comunicacion/publicaciones/objetivos-sanitarios-nacionales-2030>

IB 2025-024: Inmunoglobulinas polivalentes en polineuropatía/polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP)

Introducción

Las inmunoglobulinas (Ig) polivalentes son obtenidas del plasma sanguíneo de personas sanas. Estos agentes se utilizaron inicialmente como terapia de reemplazo para pacientes con sistemas inmunitarios deficientes, pero se han asociado cada vez más con propiedades antiinflamatorias e inmunomoduladoras³⁹. Están incorporadas en el FTM para el tratamiento de reposición en inmunodeficiencias primarias o secundarias, inmunomodulación en púrpura trombocitopénico idiopático, síndrome de Guillain Barré, enfermedad de Kawasaki, trasplante alogénico de médula ósea⁴⁰.

Se realizó la búsqueda de evidencia para el tratamiento de la polineuropatía, polirradiculopatía desmielinizante crónica (CIDP).

Eficacia y seguridad

Tras la búsqueda bibliográfica se seleccionó el metaanálisis Bus, 2024⁴¹.

Bus, 2024

Se trata de una revisión sistemática y metaanálisis Cochrane que evaluó la eficacia y seguridad de la Ig intravenosa (IV) en personas con CIDP. Se incluyeron 9 ECA con 372 participantes de Europa, Norteamérica, Sudamérica e Israel. Se observó una baja heterogeneidad estadística entre los resultados de los ensayos, y el riesgo general de sesgo fue bajo en todos los ensayos que aportaron datos al análisis.

La IgIV en comparación con placebo aumenta la probabilidad de una mejoría significativa de la discapacidad en las 6 semanas posteriores al inicio del tratamiento (RR 2,40; IC95%: 1,72 a 3,36; número necesario a tratar = 4; IC95%: 3 a 5; 5 ECA, n=269; evidencia de certeza alta). No se observaron diferencias significativas entre la IgIV y el placebo en la frecuencia de eventos adversos graves (RR 0,82, IC95%: 0,36 a 1,87; 3 ECA, n=315; evidencia de certeza moderada).

³⁹ Be WKF. POLYVALENT IMMUNOGLOBULINS – PART 1: A RAPID REVIEW [Internet]. Fgov.be. [citado 5 setiembre 2025]. Disponible en: https://kce.fgov.be/sites/default/files/2021-11/KCE_327_Polyvalent_Immunoglobulines_Report.pdf

⁴⁰ Ministerio de Salud Pública. Formulario Terapéutico de Medicamentos (FTM) [Internet]. República Oriental del Uruguay; 2012. Disponible en: <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/comunicacion/publicaciones/formulario-terapeutico-de-medicamentos-2012>

⁴¹ Bus SR, de Haan RJ, Vermeulen M, van Schaik IN, Eftimov F. Intravenous immunoglobulin for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Cochrane Database Syst Rev. 2024;2(5):CD001797. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD001797.pub4>

El ensayo que comparó la IgIV con el intercambio de plasma no informó ninguno desenlace principal.

Al comparar IgIV con prednisolona, no se observaron diferencias significativas sobre la mejoría de la discapacidad 4 semanas después del inicio del tratamiento (RR 0,91; IC del 95 %: 0,50 a 1,68; 1 ECA, n=29; evidencia de certeza moderada); ni sobre la frecuencia de eventos adversos graves (RR 0,45; IC del 95 %: 0,04 a 4,69; 1 ECA, n=32; evidencia de certeza moderada).

La IgIV en comparación con la metilprednisolona intravenosa (MPIV) mostró una mejoría significativa de la discapacidad 2 semanas después de iniciar el tratamiento (RR 1,46; IC95%: 0,40 a 5,38; 1 ECA; n=45; evidencia de certeza moderada). La frecuencia de eventos adversos graves fue mayor con IgIV en comparación con MPIV (RR 4,40; IC95%: 0,22 a 86,78; 1 ECA, n=45, evidencia de certeza moderada).

Los autores concluyen que la evidencia muestra que la IgIV mejora la discapacidad durante al menos 2 a 6 semanas en comparación con placebo, con un NNT de 4. Durante este período, la IgIV probablemente tenga una eficacia similar a la prednisolona oral y la MPIV. Es improbable que futuros ensayos controlados con placebo modifiquen estas conclusiones. Se necesitan más investigaciones para evaluar los beneficios y los daños a largo plazo de la IgIV en comparación con otros tratamientos.

Discusión y conclusión

Se evaluó el medicamento IgIV en el tratamiento de las polineuropatía, polirradiculopatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP) en el marco del proceso de priorización para actualizar el FTM. La evidencia encontrada sobre eficacia y seguridad fue de moderada a alta calidad. La IgIV, comparada con placebo, evidencia una mejora en la discapacidad durante al menos 2 a 6 semanas. Durante este período la IgIV probablemente tenga una eficacia similar a la prednisolona oral y a la metilprednisolona intravenosa. A corto plazo, el perfil de seguridad fue adecuado, aunque no hay evidencia sobre seguridad a largo plazo.

Este medicamento fue solicitado por diversos actores consultados durante el proceso de priorización llevado a cabo por el MSP y fue considerado favorablemente por la comisión de expertos a cargo de este tema, señalando que es de uso frecuente en la práctica clínica de nuestro país. Del presente análisis se desprende que cuenta con evidencia de eficacia y seguridad favorable para los pacientes.

Es de destacar que está previsto en las Pautas del MSP y que se encuentra alineado con los Objetivos Sanitarios Nacionales. Por lo anteriormente expuesto se recomienda su incorporación al FTM.

IB 2025-025: Inmunoglobulinas polivalentes en miopatías inflamatorias refractarias

Introducción

Las inmunoglobulinas (Ig) polivalentes son obtenidas del plasma sanguíneo de personas sanas. Estos agentes se utilizaron inicialmente como terapia de reemplazo para pacientes con sistemas inmunitarios deficientes, pero se han asociado cada vez más con propiedades antiinflamatorias e inmunomoduladoras⁴². Están incorporadas en el Formulario Terapéutico de Medicamentos (FTM) para el tratamiento de: reposición en inmunodeficiencias primarias o secundarias, inmunomodulación en púrpura trombocitopénico idiopático, síndrome de Guillain Barré, enfermedad de Kawasaki, y trasplante alogénico de médula ósea⁴³.

Se realizó la búsqueda de evidencia para el tratamiento de miopatías inflamatorias refractarias.

Eficacia y seguridad

Tras la búsqueda bibliográfica se seleccionó el metaanálisis Raaphorst, 2025⁴⁴.

Raaphorst, 2025

Se trata de una revisión sistemática con metaanálisis de Cochrane que evaluó los efectos de inmunosupresores e inmunomoduladores no dirigidos en miopatías inflamatorias idiopáticas (MII).

Se encontró que la Ig intravenosa (IV) en comparación con placebo, mostró mejorías en la discapacidad y la fuerza muscular en participantes con MII refractaria (diferencia de medias estandarizada 0,86, IC95%: 0,51 a 1,21 [discapacidad] y 0,78, IC95%: 0,43 a 1,13 [fuerza muscular]); ambos con evidencia de certeza moderada. La IgIV tiene una tasa de respuesta más alta que placebo según los criterios de la *American College of Rheumatology* (cociente de riesgos [RR] 1,80, IC del 95%: 1,26 a 2,56; 1 ECA, 95 participantes; evidencia de certeza moderada). La IgIV, en comparación con placebo, mejora los síntomas cutáneos (puntuación total de actividad del Índice de área y

⁴² Be WKF. POLYVALENT IMMUNOGLOBULINS – PART 1: A RAPID REVIEW [Internet]. Fgov.be. [citado 5 setiembre 2025]. Disponible en: https://kce.fgov.be/sites/default/files/2021-11/KCE_327_Polyvalent_Immunoglobulines_Report.pdf

⁴³ Ministerio de Salud Pública. Formulario Terapéutico de Medicamentos (FTM) [Internet]. República Oriental del Uruguay; 2012. Disponible en: <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/comunicacion/publicaciones/formulario-terapeutico-de-medicamentos-2012>

⁴⁴ Raaphorst J, Gullick NJ, Shokraneh F, Brassington R, Min M, Ali SS, et al. Non-targeted immunosuppressive and immunomodulatory therapies for idiopathic inflammatory myopathies. *Cochrane Database Syst Rev.* 2025;8(8):CD015855. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD015855>

gravidad de la dermatomiositis cutánea de 0 a 100; cuanto mayor, peor) en personas con dermatomiositis refractaria (diferencia de medias -8,20; IC95%: -11,91 a -4,49; 1 ECA, 95 participantes; evidencia de certeza moderada). Puede haber eventos adversos más graves con la IgIV que con placebo (RR 1,91; IC95%: 0,50 a 7,30; 2 ECA, 144 participantes; evidencia de certeza muy baja), pero poca o ninguna diferencia entre la IgIV y el placebo en los retiros por falta de beneficio o eventos adversos (RR 1,02; IC del 95%: 0,24 a 4,33; 3 ECA, 154 participantes; evidencia de certeza muy baja).

Los autores concluyen que se observó una mejora en la discapacidad, la fuerza muscular y los síntomas cutáneos tras la administración de IgIV en personas con dermatomiositis refractaria (en el caso de la polimiositis, estos datos no son fiables; no se han investigado otros subtipos en ECA). Las mejoras relacionadas con la IgIV en la dermatomiositis pueden ser clínicamente significativas, pero la ausencia de diferencias mínimas clínicamente importantes establecidas tanto para la discapacidad como para la fuerza muscular en la MII no permiten establecer si las mejorías son clínicamente significativas.

Discusión y conclusiones

Se analizó el medicamento IgIV, para el tratamiento de las miopatías inflamatorias refractarias en el marco del proceso de priorización para actualizar el FTM. Este medicamento fue solicitado por diversos actores consultados durante el proceso de priorización a cargo del MSP y fue considerado favorablemente por la comisión de expertos a cargo de este tema. Los solicitantes señalaron que es de uso habitual en la práctica clínica de nuestro país sin estar contemplado en el FTM.

Del presente análisis se desprende que cuenta con evidencia de eficacia y seguridad favorable para los pacientes que tienen dermatomiositis (mejora cutánea, de la discapacidad y fuerza muscular). Para los pacientes que tienen polimiositis, el beneficio no es tan claro en lo referente a discapacidad y fuerza muscular.

Además, se destaca que está recomendado en las Pautas del MSP y que se encuentra alineado con los Objetivos Sanitarios Nacionales 2030⁴⁵. Por todo lo expuesto, recomendamos su incorporación al FTM.

⁴⁵ Objetivos Sanitarios Nacionales 2030. Ministerio de Salud Pública. Disponibles en: <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/objetivos-sanitarios-nacionales-2030>

IB 2025-026: Inmunoglobulinas polivalentes en encefalitis autoinmune

Introducción

Las inmunoglobulinas (Ig) polivalentes son obtenidas del plasma sanguíneo de personas sanas. Estos agentes se utilizaron inicialmente como terapia de reemplazo para pacientes con sistemas inmunitarios deficientes, pero se han asociado cada vez más con propiedades antiinflamatorias e inmunomoduladoras⁴⁶. Están incorporadas en el FTM para tratamiento de reposición en inmunodeficiencias primarias o secundarias, inmunomodulación en púrpura trombocitopénico idiopático, síndrome de Guillain Barré, enfermedad de Kawasaki, trasplante alogénico de médula ósea⁴⁷.

Nombre comercial: IV Globulin® (0,5; 1; 2,5; 5 y 10 g) solución inyectable para administración intravascular (IV).

Posología: primeros 30 minutos velocidad de perfusión 0,5 ml/kg/h. Si se tolera bien, aumentar (máximo 6 ml/kg/h)⁴⁸.

Eficacia y seguridad

Tras una revisión de la bibliografía se seleccionó la revisión sistemática Kalra, 2025⁴⁹.

Kalra, 2025

La revisión evaluó 27 estudios con 2236 pacientes adultos con encefalitis autoinmune. La mayoría de estos estudios (25 de 27) se consideraron de alto riesgo de sesgo. Solo 1 estudio fue un ensayo clínico aleatorizado (considerado de bajo riesgo de sesgo), 3 fueron estudios no aleatorizados y 23 fueron estudios de cohorte (uno de ellos considerado de alta calidad).

⁴⁶ Be WKF. POLYVALENT IMMUNOGLOBULINS – PART 1: A RAPID REVIEW [Internet]. Fgov.be. [citado 5 setiembre 2025]. Disponible en: https://kce.fgov.be/sites/default/files/2021-11/KCE_327_Polyvalent_Immunoglobulines_Report.pdf

⁴⁷ Ministerio de Salud Pública. Formulario Terapéutico de Medicamentos (FTM) [Internet]. República Oriental del Uruguay; 2012. Disponible en: <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/comunicacion/publicaciones/formulario-terapeutico-de-medicamentos-2012>

⁴⁸ España VV. iv globulin sn 0,5 g solución inyectable [Internet]. Vademecum. 2019 [citado 5 setiembre 2025]. Disponible en: <https://www.vademecum.es/uruguay/medicamento/1565369/iv-globulin-sn-0-5-g-solucion-inyectable>

⁴⁹ Kalra A, Mackay O, Thomas-Jones E, Solomon T, Foscarini-Craggs P. Does the use of intravenous immunoglobulin improve clinical outcomes in adults with autoimmune encephalitis? A systematic review. Brain Behav. 2025;15(5):e70491. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/brb3.70491>

Resultados Neurológicos y Cognitivos (a corto y largo plazo)

En cuanto a los resultados a corto plazo (menos de 6 meses), el ECA no mostró resultados estadísticamente significativos. El estudio de cohorte de alta calidad encontró que después de un mes, la proporción de pacientes con una mejora de más de un punto en la escala de Rankin modificada (mRS) fue del 86,5% con terapia combinada de IgIV y metilprednisolona, en comparación con 55,6% con metilprednisolona sola y 68,7% con IgIV sola ($p < 0,01$). Otro estudio mostró resultados favorables en la escala mRS en 10 de 18 participantes (55,6%) al día 8 ($p = 0,004$) y en 16 de 18 (88,9%) al día 29 ($p = 0,0001$), aunque 12 de estos participantes requirieron terapia de rescate.

En cuanto a resultados a largo plazo (6 meses o más), un estudio mostró puntuaciones mRS significativamente más bajas a los 12 meses en el grupo de terapia combinada (IgIV y metilprednisolona) en comparación con las monoterapias ($p < 0,05$). Un estudio de cohorte con la mayor muestra (577 pacientes) indicó que el 92% de los pacientes recibieron IgIV en su régimen inmunoterapéutico, y el 81% de ellos lograron puntuaciones mRS entre 0 y 2 a los 2 años de seguimiento (no se reporta significancia estadística).

Incidencia de convulsiones

El ECA mostró que el 75% de los pacientes en el grupo de IgIV ($n=8$) lograron una reducción de la frecuencia de las convulsiones de al menos el 50%, en comparación con el 22% en el grupo placebo ($n=9$) ($p = 0,044$, OR = 10,5; IC95%: [1,1 a 98,9]). Un estudio de cohorte encontró que las probabilidades de que los pacientes tratados con inmunoglobulinas lograran el estado de "libre de convulsiones" luego de retirada la inmunoterapia era 5,9 veces mayores que en los no tratados ($p = 0,027$, IC95% 1,2 a 28,0).

IgIV y tratamientos adicionales

Existe evidencia de que la IgIV puede ser más efectiva cuando se usa en combinación con corticosteroides. Dos estudios sugirieron mejores resultados con la terapia combinada de IgIV y corticosteroides, siendo estadísticamente significativo en el estudio de alta calidad. Sin embargo, un estudio de cohorte asoció la adición de corticosteroides con peores resultados. En este estudio, el grupo de monoterapia con IgIV mejoró al alta, mientras que el grupo de IgIV más metilprednisolona no mejoró ($p < 0,001$). Un ensayo no aleatorizado mostró que añadir el intercambio de plasma terapéutico a la IgIV más corticosteroides condujo a resultados significativamente mejores en los primeros 2 meses ($p < 0,05$), aunque las diferencias no persistieron después de 6 meses.

Eventos adversos

Los eventos adversos relacionados con la IgIV fueron pocos y mayoritariamente leves cuando se registraron. Tres estudios no reportaron ningún evento adverso relacionado con la IgIV. El ECA reportó 1 dolor de cabeza leve a moderado atribuido a la infusión de IgIV. Un ensayo no aleatorizado reportó 5 eventos adversos relacionados con IgIV (2 escalofríos, 2 molestias en el pecho, 1 diplopía), todos transitorios y leves. Un estudio reportó 1 caso de trombosis venosa profunda en un paciente del grupo de IgIV. Otro estudio encontró una tasa de infección intrahospitalaria significativamente mayor ($p < 0,0001$) en pacientes que recibieron terapia combinada de IgIV y metilprednisolona (64,4%) en comparación con la monoterapia con IgIV (39%). También reportó una tasa significativamente mayor ($p = 0,018$) de complicaciones no infecciosas en el grupo de terapia combinada (76,3%) frente al grupo de IgIV (61,9%).

Tasas de mortalidad, de alta y tipos de anticuerpos

No se dispone de datos suficientes para analizar el impacto de la IgIV en las tasas de mortalidad o de alta. La mayoría de los estudios no proporcionaron datos comparativos sobre los resultados de la IgIV según los diferentes tipos de anticuerpos de la encefalitis autoinmune.

Discusión y conclusiones

Se analizó el uso de las inmunoglobulinas polivalentes (Ig) de uso intravenoso (IgIV) para el tratamiento de la encefalitis autoinmune en el marco del proceso de priorización para actualizar el FTM. Este medicamento fue solicitado por los profesores de las tres clínicas médicas durante el proceso de priorización y fue considerado favorablemente por la comisión de expertos a cargo de este tema. Los solicitantes afirmaron que es de uso habitual en la práctica clínica en nuestro país.

Del presente análisis se desprende que cuenta con evidencia de eficacia y seguridad con un nivel de evidencia moderada a baja. El uso de IgIV podría asociarse con mejores resultados neurológicos a corto y largo plazo. También hay evidencia que podría aumentar su efectividad cuando se usa en combinación con corticoesteroides. El uso de IgIV podría asociarse con una menor incidencia de convulsiones en los pacientes. En cuanto a los aspectos de seguridad, se observó que la IgIV produjo aumento de algunos efectos adversos, pero estos fueron poco frecuentes y con una gravedad moderada.

Si bien en este caso no se cuenta con evidencia de alta calidad, tomando en cuenta que es una estrategia terapéutica de primera línea a ser utilizada en forma combinada y dada la fundamentación de los solicitantes, creemos que la IgIV debe ser considerada para su posible ingreso al FTM para el tratamiento de encefalitis autoinmune.

IB 2025-027: Inmunoglobulinas polivalentes en lupus eritematoso sistémico

Introducción

Las inmunoglobulinas (Ig) polivalentes son obtenidas del plasma sanguíneo de personas sanas. Estos agentes se utilizaron inicialmente como terapia de reemplazo para pacientes con sistemas inmunitarios deficientes, pero se han asociado cada vez más con propiedades antiinflamatorias e inmunomoduladoras⁵⁰. Están registradas en el FTM para tratamiento de reposición en inmunodeficiencias primarias o secundarias, inmunomodulación en púrpura trombocitopénico idiopático, síndrome de Guillain Barré, enfermedad de Kawasaki, trasplante alogénico de médula ósea⁵¹.

- Nombre comercial: IV Globulin (0,5; 1; 2,5; 5 y 10 g) solución inyectable.
- ATC: inmunoglobulinas humanas normales, para administración intravascular (IV) (J06BA02).
- Posología: primeros 30 minutos velocidad de perfus 0,5 ml/kg/h. Si se tolera bien, aumentar (máximo 6 ml/kg/h)⁵².

Se evalúa para el tratamiento de lupus eritematoso sistémico (LES) grave que no puede recibir inmunosupresores (infección en curso) o en combinación con inmunosupresores en situaciones graves.

Eficacia y seguridad

Se realizó una búsqueda bibliográfica y se identificaron 4 revisiones sistemáticas sobre el uso de IgIV en lupus eritematoso sistémico.

Primo-Gabriel, 2025⁵³

La revisión evaluó el uso de IgIV en manifestaciones no renales y no hematológicas de LES. Se seleccionaron 35 artículos con 198 pacientes (29 informes/series de casos con datos individualizados y 6 series de casos más grandes con datos agrupados). Se excluyeron estudios sobre nefritis lúpica (NL) y manifestaciones hematológicas.

⁵⁰ Be WKF. POLYVALENT IMMUNOGLOBULINS – PART 1: A RAPID REVIEW [Internet]. Fgov.be. [citado 5 setiembre 2025]. Disponible en: https://kce.fgov.be/sites/default/files/2021-11/KCE_327_Polyvalent_Immunoglobulines_Report.pdf

⁵¹ Ministerio de Salud Pública. Formulario Terapéutico de Medicamentos (FTM) [Internet]. República Oriental del Uruguay; 2012. Disponible en: <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/comunicacion/publicaciones/formulario-terapeutico-de-medicamentos-2012>

⁵² España VV. iv globulin sn 0,5 g solución inyectable [Internet]. Vademecum. 2019 [criado 5 setiembre 2025]. Disponible en: <https://www.vademecum.es/uruguay/medicamento/1565369/iv-globulin-sn-0-5-g-solucion-inyectable>

⁵³ Primo-Gabriel C, García-Gómez C, Calvo-Alén J. Systematic Literature review of intravenous immunoglobulin use in non-renal and non-hematologic systemic lupus erythematosus. Lupus. 2025; 34(3):261-269. doi: 10.1177/09612033251319402.

En cuanto a la respuesta clínica global, se obtuvo en 167 (84,3%) pacientes: 62 (31,3%) completa y 105 (53%) parcial; 31 (15,7%) pacientes no respondieron al tratamiento. Se reportaron eventos adversos en 40 (20,2%) pacientes, la mayoría leves, con solo 2 (1%) graves. Los eventos adversos graves incluyeron un caso de necrosis digital con amputación posterior y un caso de trombosis coronaria con desenlace fatal.

En cuanto a los resultados individualizados por tipo de manifestación (40 pacientes) se observó: 100% de respuestas completas en manifestaciones respiratorias (5 pacientes); 82,4% de respuestas completas y 17,6% de respuestas parciales en afectaciones cardíaca (18 pacientes total); en manifestaciones neuropsiquiátricas (13 pacientes) hubo 53,8% respuestas completas, 15,4% parcial y 23,1% sin respuesta; en manifestaciones mucocutáneas (4 pacientes) hubo un 100% respuestas completas; en manifestaciones digestivas (2 pacientes) hubo 100% remisión; en artritis (4 pacientes) hubo 50% de respuestas completas.

Los autores concluyen que la IgIV parece ser un tratamiento útil en casos de LES refractario, especialmente en complicaciones pulmonares, cardíacas o neuropsiquiátricas, con un buen perfil de seguridad. Se subraya la necesidad de ensayos controlados aleatorizados.

Cajamarca-Barón, 2022⁵⁴

La revisión evaluó la evidencia de la IgIV en el tratamiento de pacientes NL. Se incluyeron 28 estudios, en su mayoría informes o series de casos, solo 1 ECA y 1 estudio de casos y controles.

En cuanto a la eficacia global, la terapia con IgIV mostró una efectividad entre el 60% y el 70% (Respuestas Completas + Respuestas Parciales), excepto en pacientes con NL clase V.

Separando Respuestas Completas (RC) y Parciales (RP), en informes y series de casos agrupados se vio 30,4% de RC y 33,9% de RP. En clases proliferativas de NL (III y IV) 38,6% de RC y 31,8% de RP. En NL clase V 45% mostraron RP y 55% no mostraron remisión.

En cuanto a eventos adversos, fueron pocos y mayoritariamente leves cuando se informaron. El ECA no informó reacciones adversas. Un estudio asoció la IgIV con menos complicaciones infecciosas (2 pacientes) en comparación con ciclofosfamida y azatioprina. Otros eventos fueron fiebre, escalofríos, sarpullido, urticaria, dolor de cabeza, náuseas y emesis.

En cuanto a la mortalidad y la enfermedad renal crónica, los datos agrupados de informes y series de casos mostraron una mortalidad del 14,3%, un inicio de diálisis en

⁵⁴ Cajamarca-Barón J, Buitrago-Bohórquez J, Mendoza Orozco JE, Segura O, Guavita-Navarro D, Gallego-Cardona L et al. Efficacy and safety of intravenous immunoglobulin in patients with lupus nephritis: A systematic review of the literature. Autoimmun Rev. 2022; 21(11):103182. doi: 10.1016/j.autrev.2022.103182.

el 12,5%, y un resultado compuesto de muerte o diálisis del 24,1%. Esto último contrasta con el 11,5% reportado por otro estudio.

Los autores concluyen que la IgIV parece ser efectiva en NL refractaria o en situaciones de coinfección, con pocas reacciones adversas. Se requiere precaución en NL clase V. Se necesitan más ECA de alta calidad.

Constantin, 2020⁵⁵

Se trata de una revisión sistemática que tuvo como objetivo determinar la eficacia de los tratamientos patogénicos (corticosteroides, agentes inmunosupresores, IgIV, plasmaféresis) para la neuropatía periférica (NP) asociada al LES.

Se incluyeron 19 estudios (99 pacientes) entre informes de casos, series de casos y estudios observacionales; la mayoría estudios retrospectivos de bajo nivel de evidencia.

La IgIV se utilizó solo en 5 casos, en 2 ocasiones como terapia inicial y en 3 como terapia de rescate. Los 5 pacientes respondieron bien a la administración de IgIV. Más específicamente, un paciente con neuropatía sensitiva "mejoró" con una combinación de prednisona, micofenolato mofetil (MMF) e IgIV; en un caso de NP, se observó una "respuesta drástica" a las IgIV después de que los glucocorticoides no produjeran respuesta; otro paciente con polineuropatía sensitiva experimentó una "mejora rápida" con IgIV, tras no responder a los glucocorticoides o la azatioprina.

La revisión sugiere que el uso de IgIV, rituximab o plasmaféresis podría estar justificado en pacientes que no responden adecuadamente a agentes inmunosupresores más económicos y disponibles, como las terapias de inducción basadas en la combinación de glucocorticoides y ciclofosfamida o azatioprina.

Se presentan limitaciones debido a la ausencia de estudios de intervención dedicados específicamente a la NP asociada al LES, hay un predominio de series de casos (nivel de evidencia más bajo), los resultados son contradictorios y los datos heterogéneos.

Sakthiswary, 2014⁵⁶

Revisión sistemática que tuvo como propósito evaluar la evidencia disponible para determinar el papel terapéutico de la IgIV en LES. Incluyó 13 estudios (3 controlados y 10 observacionales) realizados en Europa, Israel y Estados Unidos. Los fármacos control fueron corticosteroides, AINEs o ciclofosfamida. Las poblaciones de los estudios fueron bastante heterogéneas en cuanto a la manifestación clínica del LES; 5 incluyeron sujetos con nefritis lúpica, 2 fueron sobre afectación hematológica y 1 sobre afectación cutánea.

⁵⁵ Constantin A, Năstase D, Tulbă D, Bălănescu P, Băicuș C. Immunosuppressive therapy of systemic lupus erythematosus associated peripheral neuropathy: A systematic review. *Lupus*. 2020; 29(12):1509-1519. doi: 10.1177/0961203320948181.

⁵⁶ Sakthiswary R, D'Cruz D. Intravenous immunoglobulin in the therapeutic armamentarium of systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2014; 93(16):e86. doi: 10.1097/MD.0000000000000086.

En cuanto a la reducción en las puntuaciones de actividad de la enfermedad, hubo una diferencia de medias estándar de 0,584 ($p = 0,002$; IC95% 0,221 a 0,947) (5 estudios, $n=261$). En cuanto al aumento de los niveles de complemento (sujetos con incremento en los niveles de complemento/número total de sujetos en terapia de IgIV en 6/8 de los estudios con un total de 114 pacientes), la tasa de respuesta fue de 30,9% ($p = 0,001$; IC95% 22,1 a 41,3). No fue posible determinar los efectos de la IgIV sobre otras medidas de resultado clínicas, incluido el ADN anticatenario, los anticuerpos antinucleares, la dosis promedio de esteroides y la función renal debido al número limitado de ensayos.

Los autores concluyen que el uso de IgIV se asocia con una reducción significativa de la actividad de la enfermedad por LES y una mejora en los niveles de complemento. Sin embargo, son necesarios ensayos controlados bien diseñados con un tamaño de muestra adecuado.

Discusión y conclusión

Se analizó el uso de las inmunoglobulinas polivalentes (Ig) de uso intravenoso (IgIV) para el tratamiento de lupus eritematoso sistémico (LES) grave que no puede recibir inmunosupresores (infección en curso) o en combinación con inmunosupresores en situaciones graves. Esto se realizó en el marco del proceso de priorización para actualizar el FTM. Este medicamento fue solicitado por diversos actores consultados durante el proceso de priorización y fue considerado favorablemente por la comisión de expertos a cargo de este tema. Adicionalmente los solicitantes clínicos manifestaron que es de uso habitual en nuestro medio.

Del presente análisis se desprende que cuenta con evidencia de eficacia y seguridad con un nivel de evidencia moderada a baja. El uso de IgIV podría ser un tratamiento útil en casos de LES refractario, especialmente en complicaciones pulmonares, cardíacas o neuropsiquiátricas. Para el caso de los pacientes con nefritis lúpica podría ser efectiva en los casos refractarios o en situaciones de coinfección. Se requiere precaución en los casos de nefritis lúpica clase V. También se encontró evidencia en cuanto al uso en aquellos pacientes que presentan una neuropatía periférica asociada a LES, pero se destaca que en este caso la calidad de la evidencia es baja. Se sugiere que la IgIV podría ser una opción en pacientes que no responden adecuadamente a agentes inmunosupresores más económicos y disponibles (glucocorticoides, ciclofosfamida o azatioprina). La evidencia mostró que la IgIV podría reducir la actividad del LES y que produciría una mejora significativa en los niveles de complemento. El perfil de seguridad de la IgIV en estos pacientes es adecuado.

De acuerdo a los argumentos expuestos, este medicamento debería ser considerado para ser incorporado al FTM, para los pacientes que presentan lupus eritematoso sistémico grave y que no pueden recibir inmunosupresores debido a una infección en curso o bien en combinación con inmunosupresores en situaciones clínicas graves.

IB 2025-028: Labetalol de administración oral en el tratamiento de la hipertensión arterial

Introducción

Labetalol es un medicamento antihipertensivo y antianginoso que pertenece al grupo de betabloqueantes con actividad alfa-bloqueante. Actúa como bloqueador combinado de receptores alfa y beta-adrenérgicos. Disminuye la presión arterial mediante el bloqueo de receptores alfa-adrenérgicos arteriales periféricos, produciendo vasodilatación, y bloquea simultáneamente los receptores beta-adrenérgicos, previniendo así la taquicardia refleja que suele acompañar a la vasodilatación⁵⁷.

Está indicado por vía oral en el tratamiento de la hipertensión arterial (HTA), la HTA en el embarazo y angina de pecho con HTA coexistente. Por vía intravenosa, se utiliza en situaciones de HTA grave, episodios hipertensivos tras infarto agudo de miocardio y en anestesia cuando se requiere una técnica hipotensora⁵⁷. Labetalol intravenoso se encuentra incluido en el FTM, mientras que la administración oral no se encuentra incluida⁵⁸.

Eficacia y seguridad

Se realizó una búsqueda bibliográfica para identificar la mejor evidencia para evaluar eficacia y seguridad de labetalol. La mayoría de los estudios analizan el labetalol durante el embarazo o puerperio, y muy pocos estudian su efecto en la hipertensión arterial no relacionada a la gestación.

La revisión sistemática con metaanálisis de Hup et al. (2025)⁵⁹ evaluó la eficacia y seguridad de los antihipertensivos orales metildopa, labetalol y nifedipina durante el embarazo. Un total de 23 ensayos (3989 mujeres) fueron incluidos en el metaanálisis en red, y la calidad general de la evidencia fue calificada de baja a moderada. En comparación con placebo/ningún tratamiento, el labetalol y la metildopa redujeron significativamente la incidencia de hipertensión grave (RR=0,20; IC95%:0,09-0,48 y RR=0,44; IC95%:0,20-0,99, respectivamente). En el metaanálisis en red, labetalol vs. nifedipina se asoció con una reducción de la preeclampsia (RR=0,50; IC95%:0,28-0,87; 15 estudios) y el parto prematuro (RR=0,68; IC95%:0,52-0,90; 14 estudios). No se

⁵⁷ Vidal Vademecum Spain. Labetalol (C07AG01). [Online]; 2016. Acceso 11 de setiembre de 2025.

Disponible en: <https://www.vademecum.es/principios-activos-labetalol-c07ag01-us>

⁵⁸ Ministerio de Salud Pública, (MSP). Formulario Terapéutico de Medicamentos. [Online]; 2012. Acceso 11 de setiembre de 2025. Disponible en: <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/formulario-terapeutico-de-medicamentos-FTM>.

⁵⁹ Hup RJ, Damen JAA, Terstappen J, Klein Haneveld MJ, Terstappen F, Magee LA, et al. Oral antihypertensive treatment during pregnancy: a systematic review and network meta-analysis. Am J Obstet Gynecol. 2025 Apr 10:S0002-9378(25)00218-2. doi: 10.1016/j.ajog.2025.04.011.

detectaron diferencias significativas en ninguno de los demás desenlaces analizados, incluyendo la ocurrencia de eventos adversos graves.

La revisión sistemática con metaanálisis de Hup et al. (2024)⁶⁰ incluyó cinco ensayos clínicos que compararon labetalol oral vs. nifedipina durante el puerperio. Se observó un control más rápido de la presión arterial con labetalol que con nifedipina en un solo estudio, por lo que los autores concluyeron que no hay diferencias de efectos significativos entre los dos fármacos en lo que refiere a eficacia o seguridad.

En urgencias hipertensivas no relacionadas al embarazo (presión diastólica > 120 mm Hg), el labetalol oral, el captopril y la clonidina son opciones de primera línea razonables para su tratamiento (revisión de Rossi et al. 2022⁶¹). La selección de un fármaco debe individualizarse en función de las comorbilidades del paciente, las contraindicaciones y la familiaridad del médico con el fármaco. Los efectos secundarios más comunes de labetalol están relacionados con sus propiedades betabloqueantes: mareos, fatiga, náuseas y bradicardia (frecuencia cardíaca lenta). Entre sus contraindicaciones se indica el asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), insuficiencia cardíaca descompensada, bradicardia grave o bloqueo cardíaco y shock cardiogénico.

Discusión y conclusión

En el tratamiento de los estados hipertensivos del embarazo (EHE) y el puerperio, el labetalol oral presenta similar eficacia y seguridad que la nifedipina para el control de la hipertensión. Por otro lado, el labetalol podría ser más eficaz que la nifedipina para reducir el riesgo de preeclampsia y parto prematuro, aunque la evidencia es de baja calidad por lo que no se puede afirmar.

En urgencias hipertensivas no relacionadas al embarazo, el labetalol oral presenta similar eficacia que el captopril y la clonidina, y podría ser un tratamiento de primera línea dependiendo de las comorbilidades del paciente y las contraindicaciones.

Dado que es de uso habitual en la práctica clínica de nuestro país, el labetalol oral fue solicitado por diversos actores consultados. Por estos motivos, se recomienda la incorporación de la forma oral de este fármaco al FTM.

⁶⁰ Hup RJ, Paauw ND, Lely AT, Depmann M. Oral antihypertensive agents and diuretics in the management of hypertension in postpartum women: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2024; 14(12):e086208. doi: 10.1136/bmjopen-2024-086208.

⁶¹ Rossi GP, Rossitto G, Maifredini C et al. Modern Management of Hypertensive Emergencies. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2022; 29(1):33-40. doi: 10.1007/s40292-021-00487-1.

IB 2025-029: Levodopa/Carbidopa/Entacapona en enfermedad de Parkinson

Introducción

Stalevo® contiene tres principios activos (levodopa, carbidopa y entacapona) combinados en un comprimido. Este medicamento que pertenece al grupo farmacoterapéutico de los antiparkinsonianos, está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson (EP) y las fluctuaciones motoras de final de dosis no estabilizadas con levodopa e inhibidores de la dopa descarboxilasa, en adultos.

Asociar la levodopa con carbidopa (inhibidor periférico de la L-aminoácido aromático descarboxilasa) y entacapona (inhibidor de la catecol-O-metiltransferasa reversible, específico y de acción principalmente periférica), aumenta la eficacia del tratamiento, mejora los síntomas motores, disminuye las fluctuaciones en el control de los mismos y reduce la incidencia de eventos adversos como la discinesia, mejorando por lo tanto la calidad de vida de estos pacientes⁶².

Se administra por vía oral y se presenta en forma de comprimidos en siete dosis diferentes: levodopa de 50 mg a 200 mg, carbidopa de 12,5 mg a 50 mg y entacapona de 200 mg ⁶³.

Eficacia y seguridad

Tras una búsqueda bibliográfica se seleccionaron los siguientes metaanálisis.

Yi, 2018⁶⁴

Se trata de un metaanálisis de 7 ensayos clínicos aleatorizados (ECAs) donde se evaluó el tratamiento con levodopa, carbidopa y entacapona (LCE) en comparación con levodopa e inhibidores de la dopa descarboxilasa (levodopa/DDCI) en un total de 2123 pecientes con EP.

De los 7 ECA, 5 compararon LCE vs. levodopa/DDCI y 2 compararon la combinación separada de entacapona con levodopa/carbidopa vs. levodopa/DDCI. La duración de los

⁶² Vademecum. Stalevo 175 MG/43,75 MG/200 MG. Ficha técnica. Acceso: 8 de setiembre de 2025. Disponible en: <https://www.vademecum.es/espana/ficha-tecnica/54387/stalevo-175-mg-43-75-mg-200-mg-comprimidos-recubiertos-con-película>

⁶³ European Medicines Agency (EMA). Stalevo: Levodopa/carbidopa/entacapona. Resumen del EPAR. Julio, 2011. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/overview/stalevo-epar-summary-public_es.pdf

⁶⁴ Yi ZM, Qiu TT, Zhang Y, Liu N, Zhai SD. Levodopa/carbidopa/entacapone versus levodopa/dopa-decarboxylase inhibitor for the treatment of Parkinson's disease: systematic review, meta-analysis, and economic evaluation. Ther Clin Risk Manag. 2018 Apr 16;14:709-719. doi: 10.2147/TCRM.S163190. Disponible en: <https://www.dovepress.com/article/download/37793>

tratamientos fue desde 12 semanas hasta 134 semanas. El riesgo de sesgo de los ECAs incluidos fue bajo, excepto en dos donde el riesgo fue de no claro a alto.

Los desenlaces primarios de eficacia consistieron en los cambios en las puntuaciones de la Escala Unificada de Calificación de la Enfermedad de Parkinson (UPDRS), la cual consta de los siguientes seis segmentos: función mental, actividades de la vida diaria (ADL), exploración del sistema motor, complicaciones del tratamiento (estos cuatro segmentos están agrupados en 42 elementos que forman 4 subescalas), la escala de Hoehn y Yahry modificada y la escala ADL de Schwab e Inglaterra.

Cinco de los estudios (1014 pacientes) informaron los resultados de la subescala UPDRS I. El metaanálisis mostró que la diferencia de media (DM) en la UPDRS I no era estadísticamente significativa entre el LCE y la levodopa/DDCI (DM: -0,09 [IC 95%: -0,23 a 0,16]; valor $p = 0,25$; $I^2 = 8\%$, valor de p para la prueba de heterogeneidad = 0,36).

Los resultados de la función motora, en estos cinco estudios mostraron que el LCE tuvo una ventaja potencial en la mejora de la subescala UPDRS II (DM: -1,17, [IC95%: -1,64 a -0,71], $p = ,0,00001$; $I^2 = 21\%$, valor P para la prueba de heterogeneidad = 0,28) y en la mejora de la subescala UPDRS III (DM: -1,55, [IC95%: -2,29 a -0,81], $p = 0,00001$; $I^2 = 12\%$, valor de P para la prueba de heterogeneidad = 0,34).

En tres de los estudios (386 pacientes) se informó acerca de la UPDRS IV, para un tiempo de seguimiento de 12 semanas. No se constataron diferencias en la UPDRS IV entre el LCE y la levodopa/DDCI (DM: -1,49, [IC95 %: -3,80 a 0,83], $p = 0,21$; $I^2 = 99\%$, valor de p para la prueba de heterogeneidad = 0,00001).

Por último, dos estudios (533 pacientes) evaluaron la subescala de Schwab e Inglaterra, y el metaanálisis mostró que la LCE mejoró esta subescala en comparación con la levodopa/DDCI (DM: 2,05, [IC95%: 0,85 a 3,26], $p = 0,0008$; $I^2 = 28\%$, valor de p para la prueba de heterogeneidad = 0,24).

En relación con la seguridad, el tratamiento con LCE se asoció con mayores riesgos de EA totales y EA únicos, incluyendo discinesia, anomalías en la orina, mareos, náuseas, diarrea y somnolencia, pero no aumentó la incidencia de EA graves ni de EA que obligaran a interrumpir los estudios clínicos.

Liao, 2020⁶⁵

Metaanálisis de 6 ECAs, donde se incluyeron 1983 pacientes (983 en el grupo LCE y 1000 en el grupo control). Cinco estudios utilizaron como control la combinación levodopa/carbidopa (LC) y uno utilizó levodopa/inhibidores de la dopa-decarboxilasa en combinación con entacapona (L/D/E).

⁶⁵ Liao X, Wu N, Liu D, Shuai B, Li S, Li K. Levodopa/carbidopa/entacapone for the treatment of early Parkinson's disease: a meta-analysis. *Neurol Sci.* 2020 Aug;41(8):2045-2054. doi: 10.1007/s10072-020-04303-x. Epub 2020 Mar 11. PMID: 32162166.

Los desenlaces utilizados para evaluar la eficacia fueron las subescalas UPDRS II y UPDRS III más la impresión clínica global, y la incidencia de eventos adversos para evaluar la seguridad. Todos los estudios incluidos presentaron bajo riesgo de sesgo.

En tres estudios, que incluían 702 pacientes, se observó que LCE vs. LC fue superior en mejorar los puntajes de la escala UPDRS II, siendo esta diferencia estadísticamente significativa con una diferencia media ponderada = -0,98; (IC95% -1,48 a -0,48; $p=0,0001$) y baja heterogeneidad ($\text{Chi}^2=3,07$; $p=0,22$; $I^2=35\%$). Además, cuatro estudios (1061 pacientes) compararon LCE con LC para el desenlace de la escala UPDRS III. Si bien, LCE mostró un efecto más favorable, esa diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=0,10$) y la heterogeneidad fue alta ($I^2 = 85\%$).

Dos estudios evaluaron la impresión clínica global. Uno utilizó LC como control y otro L/D/E. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre LCE y los controles al evaluar la puntuación global. Los resultados mostraron un $\text{RR} = 1,01$, (IC95%: 0,93 a 1,10; $p = 0,80$; sin heterogeneidad ($p = 0,61$; $I^2=0\%$). Aunque el grupo LCE tuvo una mayor proporción de pacientes que fueron evaluados como marcadamente mejorados, las diferencias no presentaron significancia estadística.

En relación con la seguridad, se analizaron los eventos adversos (EAs) en un total de 1983 participantes de todos los ECAs. La incidencia de EAs fue mayor en el grupo que recibió LCE (80.4%) en comparación con el grupo control (66.8%), con un $\text{RR} = 1,26$, (IC95%: 1,02 a 1,57; $p = 0,03$; heterogeneidad: $\text{Tau}^2 = 0,06$; $\text{Chi}^2 = 58.00$; $p < 0,00001$, $I^2 = 91\%$). Las interrupciones del tratamiento debido a EA también fueron más frecuentes en el grupo LCE ($n=102$) que en el grupo control ($n=76$), con una diferencia estadísticamente significativa ($\text{RR} = 1,36$, [IC95%: 1,02 a 1,80]; $p=0,03$; heterogeneidad, $\text{Chi}^2 = 2,19$, $p = 0,82$, $I^2 = 0\%$). Al analizar eventos adversos específicos, se encontró una mayor incidencia y estadísticamente significativa de los siguientes eventos: náuseas (23% vs. 13%), diarrea (12,9% vs. 6,7%) y alteraciones urinarias (13,6% vs. 3,0%) en el grupo de pacientes que recibió LCE vs. los controles. Sin embargo, si bien la incidencia de discinesia (5,9% vs 4,5%) y mareos (10,6% vs 8,0%) fue superior en el grupo con LCE frente a los controles, esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

Delea T. E⁶⁶, 2010

Estudio cohorte observacional retrospectivo en el que se utilizó una base de datos de reclamaciones de seguros médicos de pacientes con enfermedad de Parkinson que recibían LC sin entacapona y posteriormente recibieron un tratamiento complementario con entacapona en un comprimido separado (L/C/E) o con entacapona en una combinación a dosis fija en un solo comprimido (LCE).

⁶⁶ Thomas E Delea 1, Simu K Thomas, May Hagiwara, L Mancione. Adherence with levodopa/carbidopa/entacapone versus levodopa/carbidopa and entacapone as separate tablets in patients with Parkinson's disease. Curr Med Res Opin. 2010 Jul;26(7):1543-52.

El desenlace principal fue la adherencia al tratamiento, estimada a partir de las recargas en farmacias según el porcentaje de días cubiertos con LCE o L/C/E a lo largo del seguimiento vs. los pacientes que recibieron LCE y L/C/E, mediante análisis de regresión multivariante.

Los resultados mostraron que la administración de LCE ($n = 388$) se asoció con una media de incumplimiento 79% menor, (IC95%: 73% a 83%; $p < 0,001$) en comparación con L/C/E ($n = 823$); una probabilidad de 86% menor de incumplimiento, (IC95%: 80% a 91%; $p < 0,001$) y un riesgo de interrupción 26% menor, (IC95%: 6% a 42%; $p < 0,013$), durante el seguimiento.

Discusión y conclusiones

En el contexto de priorización para actualizar el FTM se analizó la eficacia y seguridad del medicamento Stalevo® para el tratamiento de pacientes con enfermedad de Parkinson.

Este medicamento fue solicitado por diversos actores consultados durante el proceso y fue considerado favorablemente por la comisión de expertos a cargo de este tema. Los consultados señalaron que es de uso habitual en la práctica clínica de nuestro país.

Evidencia de alta a moderada calidad muestra que la formulación fija de los tres principios activos: levodopa, carbidopa y entacapona en un solo comprimido (Stalevo®) es más eficaz que el tratamiento con levodopa/carbidopa o levodopa/carbidopa en asociación con entacapona, para mejorar sintomatología motora y la actividad de la vida diaria en pacientes adultos con enfermedad de Parkinson de diagnóstico clínico confirmado, incluyendo aquellos con fluctuaciones motoras no estabilizadas.

El perfil de seguridad de Stalevo® fue aceptable. El tratamiento se asoció con una mayor incidencia de EA, especialmente alteraciones urinarias, náuseas y diarrea, pero no aumentó la incidencia EA severos.

Asimismo, se observó que la administración de una dosis fija en un solo comprimido (LCE) comparado con la administración de dosis no fijas en más de un comprimido (L/C/E) mejoraba la adherencia al tratamiento de los pacientes, con la implicancia que esto tiene en una enfermedad que requiere un tratamiento crónico.

Por todo lo expuesto, recomendamos que se considere su incorporación al FTM.

IB 2025-030: Linezolid en infecciones graves

Introducción

Linezolid es un fármaco antibacteriano de amplio espectro. Está indicado en adultos para el tratamiento de neumonía nosocomial (NN) y adquirida en la comunidad, infecciones complicadas de piel y partes blandas en áreas con alta incidencia de *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SAMR). También se encuentra indicado para el tratamiento de enterococos y *Staphylococcus* resistentes a la vancomicina. Se trata de un tratamiento que debe ser iniciado únicamente en el ámbito hospitalario. Su mecanismo de acción consiste en inhibir la síntesis proteica bacteriana por unión al ribosoma y bloqueo de la translación.

Se administra mediante vía oral o por vía intravenosa (IV de 30 a 60 minutos) a una dosis de 600 mg c/12 horas por 14 a 28 días en infecciones complicadas, 600 mg c/12 horas por 10 a 14 días para neumonías comunitarias, infecciones de piel y partes blandas no complicadas por vía oral 200-400 mg c/12 horas por 10 a 14 días⁶⁷.

Eficacia y seguridad

Tras una búsqueda bibliográfica se seleccionaron las siguientes revisiones sistemáticas.

Li, 2018⁶⁸

Se trata de una revisión sistemática con metaanálisis que evaluó linezolid en comparación con otros tratamientos a través de 11 ensayos clínicos aleatorizados (ECA), en pacientes con infecciones de piel y tejidos blandos (IPPB).

Los 11 estudios evaluaron la tasa de curación clínica, y dado que se observó heterogeneidad significativa entre los estudios ($I^2 = 62.1\%$, $p = 0.003$), se utilizó un modelo de efectos aleatorios. En el análisis global, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la tasa de curación clínica entre linezolid y los tratamientos comparadores (RR = 1,04; IC 95%: 0,97–1,13; P heterogeneidad = 0,003; $I^2=62,1\%$). Sin embargo, en el análisis por subgrupos, linezolid mostró una tasa de curación clínica significativamente mayor en comparación con vancomicina (RR = 1,09; IC 95%: 1,02–1,16), con baja heterogeneidad entre los estudios ($I^2 = 13,0\%$; $p = 0,326$). La duración de los tratamientos fue desde 4 a 28 días.

⁶⁷ Vademecum. Linezolid (J01XX08). Acceso: 11 de setiembre de 2025. Disponible en: <https://www.vademecum.es/principios-activos-linezolid-J01XX08-uy>

⁶⁸ Li Y, Xu W. Efficacy and safety of linezolid compared with other treatments for skin and soft tissue infections: a meta-analysis. Biosci Rep. 2018 Feb 13;38(1):BSR20171125. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5809614/>

Con relación a la seguridad, la revisión incluyó cinco estudios que evaluaron los eventos adversos más frecuentes y la mortalidad en pacientes tratados con linezolid en comparación con otros tratamientos, principalmente vancomicina.

El metaanálisis no mostró diferencias significativas en la incidencia de anemia, náuseas o mortalidad. Sin embargo, linezolid se asoció con una mayor incidencia de vómitos, diarrea y, especialmente, trombocitopenia, esta última con un riesgo significativamente más elevado.

Wang, 2014⁶⁹

Se trata de una revisión sistemática con metaanálisis que evaluó la eficacia y seguridad del tratamiento de linezolid a través del análisis de 9 ECAs, frente a la vancomicina en pacientes con sospecha de neumonía nosocomial (NN). El mismo incluyó un análisis de subgrupos para pacientes con infección con cultivo probado de *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SAMR) y no SAMR.

En relación con la eficacia, se establecieron como desenlaces primarios la mortalidad por cualquier causa en la población por itT y la tasa de curación clínica. El análisis se basó en 9 de los ECAs e incluyó a 2618 pacientes por itT y no se encontraron diferencias significativas entre linezolid y vancomicina (RR= 1,06; IC 95% 0,93 a 1,20; valor p= 0,38). Resultados similares se observaron en la población clínicamente evaluable (n = 1070), donde tampoco hubo diferencia significativa (RR= 1,08; IC 95% 0,98 a 1,18; valor p = 0,11). En pacientes con NN causada por SAMR, confirmada por cultivo (n = 334, población clínicamente evaluable), la tasa de curación clínica fue numéricamente mayor con linezolid, pero sin alcanzar significancia estadística (RR = 1,16; IC 95% 0,95 a 1,43; valor p= 0,15). Tampoco se observaron diferencias significativas en pacientes con NN no causada por SAMR (n = 22), con un RR de 1,50 (IC 95%: 0,44 a 5,15). No se encontraron diferencias significativas en la mortalidad por cualquier causa entre los tratamientos con linezolid y vancomicina, a partir de un análisis que incluyó a 2352 pacientes con NN provenientes de 4 ECAs (RR = 0,88; IC 95% 0,74 a 1,05; valor de p = 0,16).

En cuanto a la seguridad, en 4 ensayos clínicos que incluyeron a pacientes con NN, no se encontraron diferencias significativas entre linezolid y vancomicina en cuanto al riesgo de eventos gastrointestinales (RR = 1,33; IC 95% [0,76 a 2,34]), trombocitopenia (RR = 0,77; [IC 95% 0,35 a 1,69]), ni en la interrupción del tratamiento por EA (RR = 0,60; IC 95% [0,34 a 1,05]). Sin embargo, el riesgo de nefrotoxicidad fue significativamente mayor con vancomicina, con un RR de 0,50 (IC 95% 0,31 a 0,81), lo que indica una menor incidencia de daño renal en los pacientes tratados con linezolid.

Discusión y conclusión

⁶⁹ Wang Y, Zou Y, Xie J, Wang T, Zheng X, He H, Dong W, Xing J, Dong Y. Linezolid versus vancomycin for the treatment of suspected methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia: a systematic review employing meta-analysis. Eur J Clin Pharmacol. 2015 Enero;71(1):107-15. doi: 10.1007/s00228-014-1775-x. Epub 2014 Oct 30. PMID: 25355172.

Se analizó el medicamento linezolid, para el tratamiento de la neumonía nosocomial (NN) e infecciones complicadas de piel y partes blandas en áreas con alta incidencia de *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SAMR) en el marco del proceso de priorización para actualizar el FTM. Este medicamento fue solicitado por diversos actores consultados durante el proceso y fue considerado favorablemente por la comisión de expertos a cargo de este tema. Los solicitantes destacaron que es de uso habitual en la práctica clínica de nuestro país.

La calidad de la evidencia es alta tanto para la neumonía nosocomial como para la infección de piel y partes blandas.

Del presente análisis se desprende que, para el tratamiento de la infección de piel y tejidos blandos, no se encontró diferencias en la tasa de curación clínica entre linezolid y los tratamientos comparadores (de 11 estudios, 9 se compararon con vancomicina). Al realizarse el estudio de subgrupo de aquellos pacientes que recibieron vancomicina la tasa de curación clínica es significativamente mayor, siendo el rango de duración del tratamiento de 4 a 28 días. En cuanto al perfil de seguridad, se observó una mayor incidencia de vómitos, diarrea y trombocitopenia. No hubo diferencias en la mortalidad entre ambos grupos.

En el caso del tratamiento de la neumonía nosocomial, se comparó linezolid contra vancomicina. No se encontraron diferencias entre linezolid y vancomicina en cuanto a la mortalidad y la tasa de curación en neumonías SAMR y no SAMR. En cuanto al perfil de seguridad el linezolid mostró tener un riesgo de nefrotoxicidad menor (casi la mitad).

Linezolid aparece como una alternativa de tratamiento a la vancomicina, con menor nefrotoxicidad.

Por la evidencia científica previamente expuesta, y que se trata de un medicamento que ha sido solicitado por diversos actores del ámbito académico, recomendamos que se considere su incorporación al FTM para los pacientes que presentan dermatomiositis.

IB 2025-031: Piperacilina/tazobactam en infecciones intraabdominales, neumonías nosocomiales e infecciones graves

Introducción

Piperacilina-tazobactam (PTZ) es una combinación a dosis fija de piperacilina, una ureidopenicilina de amplio espectro con actividad antipseudomónica y tazobactam, un inhibidor de las betalactamasas. Se presenta como polvo para inyección, IV lenta (mín. 3-5 min) o perfusión IV lenta (20 a 30 min). Ambos compuestos se unen a las proteínas plasmáticas en aproximadamente un 30%. Sufrir una amplia distribución en los tejidos y líquidos corporales, lo que incluye la mucosa intestinal, vesícula biliar, pulmón, bilis y hueso. La distribución en el líquido cefalorraquídeo (LCR) es escasa en ausencia de inflamación meníngea. Tanto piperacilina como tazobactam sufren metabolismo hacia metabolitos menos activos. Se excretan a través del riñón principalmente, aunque una pequeña proporción también es excretada por la bilis; siendo la semivida de eliminación de 0,7-1,2 horas, sin que se vea afectada por la dosis o por la duración de la perfusión. Se encuentra indicado para el tratamiento de infección bacteriana en pacientes neutropénicos mayores a 2 años, además en adultos, adolescentes y ancianos en el tratamiento de infección urinaria complicada (incluida pielonefritis), intraabdominal complicada, gineco-obstétricas, de piel y partes blandas complicada, polimicrobianas causadas por microorganismos aerobios y anaerobios, septicemia bacteriana y neumonía grave (incluyendo neumonía hospitalaria y asociada a la ventilación)^{70,71}.

Eficacia y seguridad

Se propone su uso para el tratamiento de: **1-** infecciones intraabdominales (IIA); **2-** neumonías nosocomiales; **3-** infecciones de piel y tejidos blandos (IPPB) grave; **4-** sepsis; **5-** infecciones del tracto urinario (ITU) complicadas.

Tras una búsqueda bibliográfica se seleccionaron los siguientes ECAs.

1- Erasmo, 2004⁷²

Ensayo clínico fase III, multicéntrico, de no inferioridad, que evaluó PTZ (4g/500mg cada 8 h) vs. imipenem/cilastatina (500mg/500mg cada 6 h) en pacientes hospitalizados con **IIA**. La aleatorización fue 1:1, incluyendo un total de 293 participantes: 149 en el grupo intervención y 144 en el control. El tiempo de intervención fue variable, con un rango de

⁷⁰ Fabbiani S. ¿Cómo se debe administrar piperacilina-tazobactam para obtener la mejor efectividad y seguridad? CIM. DFT, HC. Facultad de Medicina, Universidad de la República. 2022.

⁷¹ España VV. Piperacilina + tazobactam 4,5 g polvo para inyección. Vademecum. 2015. Disponible en: <https://www.vademecum.es/uruguay/medicamento/1462366/piperacilina-tazobactam-4-5-g-polvo-para-inyeccion>

⁷² Erasmo AA, Namias N, Ball CS, Israelsson LA, Mazuski JE, McLean A, et al. Double-blind randomized comparison of piperacillin/tazobactam and imipenem/cilastatin in the treatment of hospitalized patients with complicated intra-abdominal infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2004 Mar;23(3):178-84. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2003.08.021. PMID: 15019748

3 a 15 días de terapia antibiótica según la evolución clínica. El desenlace primario de este estudio fue la curación clínica, definida como la resolución completa de los signos y síntomas de IIA sin necesidad de antibióticos adicionales, evaluada al finalizar el tratamiento y en la visita de seguimiento. El estudio encontró que PTZ alcanzó tasas de curación clínica comparables a imipenem/cilastatina (83,2% vs. 87,5%, $p=0,232$ en la población por intención a tratar). El éxito clínico fue del 97% (108/111) para PTZ y del 97% (100/103) para imipenem/cilastatina. El éxito bacteriológico fue del 97% (67/69) y del 95% (61/64); las frecuencias de eventos adversos relacionados con el tratamiento fueron similares (16 y 19) para PTZ e imipenem/cilastatina, respectivamente. Los patógenos más frecuentes fueron *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, especies de *Enterobacter* y *Pseudomonas aeruginosa*.

2- Schmitt 2006⁷³

Ensayo clínico fase III, multicéntrico, prospectivo, doble ciego, de no inferioridad, que evaluó PTZ vs. imipenem/cilastatina en pacientes adultos con neumonía nosocomial. La aleatorización fue 1:1, incluyendo 110 participantes en el grupo intervención y 111 en el grupo control. El desenlace primario fue el éxito clínico en la población clínicamente evaluable, definido como curación o mejoría del cuadro, medido en la última evaluación del paciente al finalizar el tratamiento. La eficacia clínica fue igualmente buena para los grupos PTZ e imipenem/cilastatina; 71% (IC 95% 61,3 a 79,2) vs. 77,3% (IC 95% 68,1 a 84,5) al final de la terapia; y 59,8% (IC 95% 49,9 a 69 vs. 66,4% (IC 95% 56,6 a 74,9) el día 14 después de la terapia, respectivamente. La erradicación bacteriana comprobada o supuesta al final de la terapia fue del 45,8% (intervención) y del 52,7% (control). Se registraron eventos adversos relacionados con el tratamiento en el 30% de los pacientes con PTZ y en el 25,2% de los pacientes con imipenem/cilastatina. Hubo 10 EA graves relacionados con el tratamiento en el grupo intervención y 5 en el grupo control.

3- Tan, 1993⁷⁴

Ensayo clínico fase III, aleatorizado, doble ciego y comparativo, realizado en 20 centros. Se comparó la eficacia y la seguridad de dos combinaciones β -lactámico/inhibidor de β -lactamasa: PTZ y ticarcilina/ácido clavulánico, en el tratamiento de infecciones bacterianas complicadas de la piel que requirieron hospitalización. Las infecciones fueron clasificadas como: (i) celulitis con drenaje, (ii) absceso cutáneo, (iii) infección del pie diabético isquémico y (iv) heridas infectadas y úlceras con drenaje. Las tasas de respuesta clínica fueron comparables para ambos regímenes de tratamiento (61% de los pacientes fueron curados con PTZ y con ticarcilina/ácido clavulánico, $p=1,00$ y se observó

⁷³ Schmidt DV, Leitner E, Welte T, Lode H. Piperacillin/tazobactam versus imipenem/cilastatin in the treatment of nosocomial pneumonia: a prospective, multicentre, double-blind study. *Infection*. 2006 Jun;34(3):127-34. doi:10.1007/s15010-006-5020-0. PMID: 16804655

⁷⁴ Tan JS, Wishnow RM, Talan DA, Duncanson FP, Norden CW; Piperacillin/Tazobactam Skin and Skin Structure Study Group. Treatment of hospitalized patients with complicated skin and skin structure infections: double-blind, randomized, multicenter study of piperacillin-tazobactam versus ticarcillin-clavulanate. *Antimicrob Agents Chemother*. 1993;37(8):1580-1586. doi:10.1128/aac.37.8.1580

mejoría en 15% y 16% de los pacientes tratados con PTZ y ticarcilina/ácido clavulánico, respectivamente). Ambos regímenes se consideraron seguros y bien tolerados, 65 de 153 pacientes tratados con PTZ (42%) y 41 de 98 pacientes tratados con ticarcilina-clavulánico (42%) experimentaron al menos un evento adverso. Los efectos adversos relacionados con el medicamento más frecuentes afectaron el tracto gastrointestinal, reportados en el 11% de los pacientes de cada grupo. Estos datos apoyan el uso de PTZ como terapia empírica inicial en pacientes hospitalizados con infecciones complicadas de la piel y estructuras cutáneas.

4- Dulhunty, 2015⁷⁵

Ensayo clínico fase III, multicéntrico, de superioridad, que evaluó infusión continua vs. intermitente de antibióticos β -lactámicos (PTZ, ticarcilina-clavulanato o meropenem) en pacientes críticos con sepsis grave. La aleatorización fue 1:1, incluyendo 212 participantes en el grupo de infusión continua y 220 participantes en el grupo de infusión intermitente. El tiempo de intervención fue hasta el alta de la unidad de cuidados intensivos o hasta el fin del curso de antibiótico prescrito. El desenlace primario de este estudio fue el número de días vivos sin UCI a los 28 días. La mediana de días vivos sin UCI fue de 18 días (rango intercuartílico 2-24) en el grupo de infusión continua y 20 días (rango intercuartílico 3-24) en el grupo de infusión intermitente, sin diferencias significativas ($p = 0,38$). Los desenlaces secundarios incluyeron supervivencia a 90 días (74,3% vs. 72,5%; cociente de riesgos instantáneos 0,91; IC 95% 0,63 a 1,31; $p = 0,61$), curación clínica 14 días después del cese del antibiótico (52,4% vs. 49,5%; OR 1,12; IC 95% 0,77 a 1,63; $p = 0,56$), días vivos sin insuficiencia orgánica a los 14 días (6 días; $p = 0,27$) y duración de la bacteriemia (0 días; $p = 0,24$). No hubo una diferencia significativa entre los grupos en el número de participantes con un evento adverso. En conclusión, en pacientes críticos con sepsis grave, no hubo diferencias en los resultados entre la administración de antibióticos mediante infusión continua e intermitente.

5- Seo 2017⁷⁶

Ensayo clínico fase III, multicéntrico en 66 adultos hospitalizados con ITU asociada a la atención médica. Los pacientes fueron aleatorizados 1:1:1 a 10–14 días de PTZ, cefepima o ertapenem. Solo se incluyeron en el análisis final los casos con *E. coli* productor de BLEE susceptible al antibiótico asignado. La tasa de éxito clínico fue del 93,9% (31/33) con PTZ y del 97,0% (32/33) con ertapenem; las tasas no fueron estadísticamente diferentes ($p = 0,500$). Las tasas de éxito microbiológico de PTZ y ertapenem fueron las

⁷⁵ Dulhunty JM, Roberts JA, Davis JS, Webb SA, Bellomo R, Gomersall CD, et al.; BLING II Investigators for the ANZICS Clinical Trials Group. A multicenter randomized trial of continuous versus Intermittent β -lactam infusion in severe sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015 Dec 1;192(11):1298-305. doi: 10.1164/rccm.201505-0857OC

⁷⁶ Seo YB, Lee J, Kim YK, Lee SS, Lee JA, Kim HY, Uh Y, Kim HS, Song W. Randomized controlled trial of piperacillin-tazobactam, cefepime and ertapenem for the treatment of urinary tract infection caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *BMC Infect Dis*. 2017;17:404. doi:10.1186/s12879-017-2502-x

mismas en 97,0% (32/33), mientras que el grupo de cefepima logró una tasa de éxito de 33,3% (2/6). La mortalidad a los 28 días también fue la misma entre los grupos de PTZ y ertapenem con una tasa de 6,1% (2/33) en ambos grupos. No hubo casos de aparición de resistencia de *E. coli* a antibióticos aleatorizados, recaída o reinfección. En el caso de falla microbiológica, las CMI de los cultivos tardíos a los 10-14 días no fueron diferentes de los cultivos tempranos. Los resultados de este estudio sugieren que la terapia empírica con PTZ para la ITU parece ser razonable si el patrón antimicrobiano epidemiológico hospitalario de los BLEE es predominantemente sensible in vitro a PTZ.

Discusión y conclusión

Se analizó el medicamento piperacilina-tazobactam (PTZ), para el tratamiento de la neumonía nosocomial (NN), infecciones complicadas de piel y partes blandas en áreas con alta incidencia de *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SAMR) y de la infección intraabdominal (IIA) en el marco del proceso de priorización para actualizar el FTM. Este medicamento fue solicitado por diversos actores consultados durante el proceso y fue considerado favorablemente por la comisión de expertos a cargo de este tema. Los solicitantes clínicos señalaron que es de uso habitual en la práctica clínica de nuestro país.

La calidad de la evidencia es alta tanto para la neumonía nosocomial, la infección intraabdominal y la infección de piel y partes blandas.

En la evidencia disponible en el tratamiento de la NN, se comparó linezolid contra vancomicina. No se encontraron diferencias entre linezolid y vancomicina en cuanto a la mortalidad y la tasa de curación en neumonías SAMR y no SAMR. El perfil de seguridad el linezolid mostró tener un riesgo de nefrotoxicidad menor (casi la mitad).

Para la IIA se observó que las tasas de curación comparado con imipenem/cilastatina fueron similares, así como el éxito clínico y bacteriológico. El perfil de seguridad también fue adecuado.

Para el tratamiento de la infección de piel y tejidos blandos no se encontró diferencias en la tasa de curación clínica entre linezolid y los tratamientos comparadores. Al realizarse el estudio de subgrupo de aquellos pacientes que recibieron vancomicina la tasa de curación clínica es significativamente mayor, siendo el rango de duración del tratamiento de 4 a 28 días. En cuanto al perfil de seguridad, se observó una mayor incidencia de vómitos, diarrea y trombocitopenia. No hubo diferencias en la mortalidad entre ambos grupos.

Linezolid aparece como una alternativa de tratamiento a la vancomicina, con una aparente menor nefrotoxicidad.

Por la evidencia científica previamente expuesta, y que se trata de un medicamento que ha sido solicitado por diversos actores del ámbito académico recomendamos que sea considerada su incorporación al FTM.

IB 2025-032: Prostaglandina E1 en cardiopatías ductus dependientes

Introducción

Las cardiopatías congénitas (CC) son un grupo de enfermedades caracterizadas por la presencia de alteraciones estructurales del corazón o grandes vasos intratorácicos que producen, o potencialmente pueden producir, consecuencias funcionales. Es la patología congénita compleja más frecuente. Se estima que la prevalencia oscila entre 8 a 9 por cada 1.000 recién nacidos vivos, siendo una de las primeras causas de muerte neonatal en Uruguay^{77,78}. La prostaglandina E1 o PGE1, también llamado alprostadil, es un vasodilatador arteriolar que evita el cierre del ductus arterioso. Se utiliza en neonatos con CC ductus dependientes, es decir, aquellas patologías en las que la circulación sistémica o pulmonar depende de un ductus arterioso permeable, tal como en la atresia aórtica, estenosis aórtica crítica, síndrome del corazón izquierdo hipoplásico, atresia mitral, estenosis mitral severa, coartación de la aorta, arco aórtico interrumpido e hipoplasia del arco aórtico, atresia pulmonar, estenosis pulmonar crítica, atresia tricuspídea y transposición de grandes vasos. Según la guía del grupo PECSIG (*Paediatricians with Expertise in Cardiology Special Interest Group*), el objetivo del tratamiento es mantener permeable el ductus arterioso para asegurar una adecuada oxigenación y perfusión sistémica hasta la corrección quirúrgica o la intervención mediante cateterismo.

La guía enfatiza el inicio precoz y la monitorización estrecha para minimizar los riesgos, destacando la importancia de un manejo protocolizado y supervisado en unidades neonatales especializadas⁷⁹.

Eficacia y seguridad

Tras una búsqueda bibliográfica para evaluar los efectos de PGE1 en este grupo de cardiopatías congénitas no se encontró ningún estudio de comparación, ni experimental ni observacional. La evidencia proviene exclusivamente de series de casos.

⁷⁷ Van der Linde D, Konings EE, Slager MA, Witsenburg M, Helbing WA, Takkenberg JJ, et al. Birth prevalence of congenital heart disease worldwide: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(21):2241–2247. doi: 10.1016/j.jacc.2011.08.025

⁷⁸ Machado K, Silva M, Guerrero P, Pérez C. Hospitalizaciones por cardiopatías congénitas en la Unidad de Cardiología Pediátrica del Centro Hospitalario Pereira Rossell. *Arch Pediatr Urug*. 2021;92(2):e211. doi: 10.31134/AP.92.2.4

⁷⁹ PECSIG Clinical Guidelines: Prostaglandin Infusion. [Internet]. [cribado 5 de septiembre de 2025]. Disponible en: <https://pecsig.org.uk/PECSIG%20Downloaded%20Resource.pdf>

Las primeras terapias con PGE1 para mantener abierto el ductus arterioso en neonatos con cardiopatías congénitas se realizaron a mediados de la década de 1970⁸⁰. La terapia fue considerada revolucionaria porque por primera vez se tenía una terapia médica para manejar una emergencia cardíaca neonatal que hasta entonces era casi universalmente fatal. La PGE1 se convirtió en el pilar del manejo preoperatorio y salvó, y continúa salvando, innumerables vidas⁸¹.

La eficacia de PGE1 fue establecida más allá de toda duda razonable por evidencia observacional histórica y clínica. En lo referente a seguridad, los efectos adversos están bien caracterizados y son manejables en un entorno de UCI, y se consideran un riesgo aceptable frente a la alternativa de muerte segura⁵.

Discusión y conclusión

Muchos neonatos con cardiopatía congénita que requieren un procedimiento cardiovascular mayor reciben prostaglandinas durante una parte de su hospitalización; de hecho, la PGE1 es uno de los fármacos que se administran con más frecuencia a esta población⁵. La PGE1 es considerado el tratamiento estándar para mantener la permeabilidad de un ductus arterial. La evidencia de efectividad proviene de la práctica clínica real, no hay registrado un ensayo clínico aleatorizado.

Las guías conjuntas de la *American Heart Association* (AHA) y *American College of Cardiology* (ACC)⁸² recomienda el uso de PGE1 para la estabilización de cardiopatías ductus-dependientes, basándose en evidencia observacional considerada sólida y consistente. La guía de la *European Society of Cardiology* (ESC)⁸³ también la recomienda, y establece que la administración de PGE1 es una medida de emergencia y de primera línea para estabilizar a un neonato con cianosis o shock de probable origen cardíaco.

Este medicamento fue solicitado por expertos consultados durante el proceso priorización del FTM, que señalaron que es necesario para la práctica clínica de neonatología en nuestro país. En este sentido se solicita que se considere su incorporación al FTM de este medicamento en cardiopatías congénitas ductus dependientes.

⁸⁰ Heymann MA, Rudolph AM. Ductus arteriosus dilatation by prostaglandin E1 in infants with pulmonary atresia. *Pediatrics*. 1977 Mar;59(3):325-9. PMID: 840551.

⁸¹ Shepherd J, Hsu KH, Noori S. Variable role of patent ductus arteriosus. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2018 Aug;23(4):273-277. doi: 10.1016/j.siny.2018.05.002.

⁸² Stout KK, Daniels CJ, Aboulhosn JA et al. 2018 AHA/ACC Guideline for the Management of Adults With Congenital Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019 Apr 2;139(14):e698-e800.

⁸³ 2020 ESC Guidelines for the management of Adult Congenital Heart Disease (previously Grown-Up Congenital Heart Disease). ESC Clinical Practice Guidelines. Aug 2020.

IB 2025-033: TARV Tenofovir alafenamida + emtricitabina + bictegravir en el tratamiento de la infección por VIH 1-1

Introducción

El tratamiento antirretroviral (TARV) en los pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), tiene como objetivos mantener la carga viral indetectable, prevenir nuevas infecciones interrumpiendo la transmisión del VIH, mejorar la calidad de vida y reducir la morbilidad relacionada con el SIDA. Usualmente se emplean combinaciones de tres fármacos activos, dependiendo de cada situación clínica⁸⁴.

La combinación de tenofovir alafenamida (TAF), emtricitabina (FTC) y bictegravir (BIC) en un solo comprimido a dosis fija, comercializado bajo el nombre comercial Biktarvy®, está indicado en el tratamiento de adultos con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1), sin resistencia previa o actual a inhibidores de integrasa, emtricitabina o tenofovir. Se presenta en forma de comprimido recubierto que contiene 25 mg de TAF, 200 mg de FTC y 50 mg de BIC, administrándose vía oral una vez al día^{85,86}.

En marzo de 2024, la AETSU realizó un informe rápido de ETS, donde evidencia de alta calidad mostró, en pacientes con VIH sin antecedentes de TARV, que los regímenes con TAF tenían una eficacia muy similar a regímenes con ABC/DTG/3TC, presentando un mejor perfil de seguridad. En cuanto a la calidad de vida los regímenes con TAF fueron más beneficiosos que ABC/DTG/3TC⁸⁷.

Eficacia y seguridad

Tras una búsqueda bibliográfica en las principales bases de datos, se seleccionaron dos ECAs.

⁸⁴ Ministerio de Salud Pública. Guía de recomendaciones de tratamiento antirretroviral. [Online].; 2023. <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/comunicacion/publicaciones/guia-recomendaciones-tratamiento-antirretroviral>.

⁸⁵ Vidal Vademecum Spain. biktarvy comprimido recubierto. [Online].; 2022. <https://www.vademecum.es/uruguay/medicamento/1507954/biktarvy-comprimido-recubierto>

⁸⁶ European Medicines Agency. Biktarvy, INN-bictegravir / emtricitabine / tenofovir alafenamide. [Online]; 2024.. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/biktarvy-epar-product-information_es.pdf.

⁸⁷ Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Uruguay (AETSU). Tenofovir alafenamida para el tratamiento de la infección por VIH. IRETS 2024-003. Montevideo, Uruguay; 2024. Disponible en: <https://aetsu.org.uy/wp-content/uploads/2024/09/ETS-2024-003-AETSU-web-.pdf>

Gallant, 2017⁸⁸ (Estudio GS-US-380-1489)

Estudio clínico aleatorizado, de fase 3, doble ciego, multicéntrico y de no inferioridad, que evaluó la eficacia y seguridad de bicitegravir 50 mg/emtricitabina 200 mg/tenofovir alafenamida 25 mg (BIC/FTC/TAF) *versus* dolutegravir 50 mg/abacavir 600 mg/lamivudina 300 mg (DTG/ABC/3TC) para el tratamiento de pacientes adultos infectados por VIH-1 sin terapia previo. Además, los participantes no eran portadores del alelo HLA-B*5701, no tenían infección por el virus de la hepatitis B, presentaban genotipos de detección que muestran sensibilidad a emtricitabina, tenofovir, lamivudina y abacavir; y una tasa de filtración glomerular estimada de 50 mL/min o más. Se asignaron aleatoriamente 316 participantes que recibieron BIC/FTC/TAF y 315 DTG/ABC/3TC, una vez al día durante 144 semanas.

El desenlace principal fue la proporción de pacientes con un nivel plasmático de ARN del VIH-1 menor a 50 copias/ml en la semana 48, el margen de no inferioridad preestablecido fue de -12%. La seguridad fue evaluada mediante la incidencia de eventos adversos. Para el análisis de eficacia y seguridad, se incluyeron todos aquellos pacientes que recibieron al menos una dosis del tratamiento.

Los resultados mostraron, en la semana 48, un ARN del VIH-1 menor a 50 copias/ml en 290 de 314 (92,4%) pacientes del grupo BIC/FTC/TAF, y en 293 de 315 (93%) pacientes del grupo DTG/ABC/3TC, siendo la diferencia entre ambos grupos de -0,6%, (IC95%: -4,8 a 3,6; p=0,78), mostrando que la eficacia de BIC/FTC/TAF no es inferior a la de DTG/ABC/3TC. En relación con el perfil de seguridad, la incidencia de eventos adversos fue similar en los dos grupos de tratamientos, a excepción de las náuseas, que ocurrieron en menor frecuencia en los pacientes del grupo BIC/FTC/comparado con los del grupo DTG/ABC/3TC (10% vs. 23%; p<0,0001).

Sax, 2017⁸⁹ (GS-US-380-1490)

Estudio clínico aleatorizado de fase 3, multicéntrico, doble ciego y de no inferioridad, que evaluó la eficacia y seguridad de bicitegravir 50 mg/emtricitabina 200 mg/tenofovir alafenamida 25 mg (BIC/FTC/TAF) *versus* dolutegravir 50 mg/abacavir 600 mg/lamivudina 300 mg (DTG/ABC/3TC), administrados una vez al día, en adultos con

⁸⁸ Gallant J, Lazzarin A, Mills A, Orkin C, Podzamczar D, Tebas P, et al. Bicitegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir, abacavir, and lamivudine for initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380-1489): a double-blind, multicentre, phase 3, randomised controlled non-inferiority trial. [Online].; Lancet. 2017 Nov 4;390(10107):2063-2072. Disponible en: [doi: 10.1016/S0140-6736\(17\)32299-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32299-7).

⁸⁹ Sax PE, Pozniak A, Montes ML, Koenig E, DeJesus E, Stellbrink HJ, et al. Coformulated bicitegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide, for initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380-1490): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority trial. [Online].; Lancet. 2017 Nov 4;390(10107):2073-2082. Disponible en: [doi: 10.1016/S0140-6736\(17\)32340-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32340-1).

infección por VIH-1, sin tratamiento previo y con una tasa de filtración glomerular estimada de al menos 30 ml/min. Asimismo, el tratamiento estaba permitido en pacientes con coinfección crónica por el virus de la hepatitis B o el virus de la hepatitis C. Se asignaron aleatoriamente 327 pacientes al grupo con BIC/FTC/TAF y 330 pacientes al grupo con DTG/ABC/3TC. El estudio se planificó a 144 semanas.

El desenlace principal fue la proporción de participantes con un nivel plasmático de ARN del VIH-1 <50 copias/ml en la semana 48, con un margen de no inferioridad preestablecido de -12%. La seguridad fue evaluada mediante la incidencia de eventos adversos. Para el análisis de eficacia y seguridad, se incluyeron todos aquellos participantes que recibieron al menos una dosis del tratamiento.

Los resultados mostraron, en la semana 48, un ARN del VIH-1 <50 copias/ml en 286/320, (89%) de los pacientes del grupo BIC/FTC/TAF, y en 302/325 (93%) de los pacientes del grupo DTG/ABC/3TC, siendo la diferencia entre ambos grupos de -3,5%, (IC95%: -7,9 a 1,0; $p=0,12$), mostrando que la eficacia de BIC/FTC/TAF no es inferior a la de DTG/ABC/3TC. Respecto a la seguridad la incidencia de eventos adversos fue similar entre los dos grupos de tratamiento. Adicionalmente, los eventos adversos relacionados con el fármaco en estudio fueron menos frecuentes en el grupo BIC/FTC/TAF (57/320 [18%]) versus (83/325 [26%]) en el grupo DTG/ABC/3TC, $p=0,022$.

Discusión y conclusión

Se analizó el medicamento (BIC/FTC/TAF) para el tratamiento de la infección por VIH-1, en el marco del proceso de priorización para actualizar el FTM. Este medicamento fue solicitado por diversos actores consultados durante el proceso y fue considerado favorablemente por la comisión de expertos a cargo de este tema, señalando que es de uso habitual en la práctica clínica de nuestro país.

Evidencia de alta calidad mostró que la supresión virológica del VIH con el régimen de tratamiento (BIC/FTC/TAF) no fue inferior a la obtenida con el régimen (ABC/DTG/3TC) en adultos con infección por VIH-1, sin tratamiento previo.

El perfil de seguridad fue mejor con (BIC/FTC/TAF) comparado con (ABC/DTG/3TC). Los pacientes que recibieron (BIC/FTC/TAF) mostraron mejor tolerabilidad gastrointestinal y una menor incidencia de eventos adversos relacionados con el fármaco en estudio. Asimismo, el régimen (BIC/FTC/TAF) tiene un efecto más beneficioso sobre la calidad de vida que (ABC/DTG/3TC).

Es de destacar que está previsto en las Pautas del MSP y que se encuentra alineado con los Objetivos Sanitarios Nacionales. Por todo lo expuesto, recomendamos su incorporación al FTM.

IB 2025-034: Tenofovir disoproxil fumarato más emtricitabina (TDF/FTC) y tenofovir alafenamida más emtricitabina (TAF/FTC) en el tratamiento de la infección por VIH

Introducción

El tratamiento antirretroviral (TARV) en los pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), tiene como objetivos mantener la carga viral indetectable, prevenir nuevas infecciones interrumpiendo la transmisión del VIH, mejorar la calidad de vida y reducir la morbilidad relacionada con el SIDA⁹⁰. Habitualmente se emplean combinaciones de tres fármacos activos, dependiendo de cada situación clínica.

El tenofovir disoproxil fumarato (TDF) fue aprobado por *Food and Drug Administration* (FDA) en 2001. El TDF se convirtió rápidamente en el inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de nucleósido (ITIN) más utilizado. Desde 2006, el TDF coformulado con emtricitabina (TDF/FTC) ha sido un pilar del tratamiento contra el VIH cuando los ensayos clínicos demostraron que, en combinación con efavirenz se logró una potente supresión virológica y no inferioridad en comparación con zidovudina/lamivudina (ZDV/3TC)⁹¹.

El tenofovir alafenamida (TAF), en coformulación con FTC, es una alternativa al TDF/FTC para los regímenes de primera línea. Además, los regímenes basados en TAF se consideran ahora opciones preferidas sobre el TDF en las directrices de tratamiento de la Sociedad Internacional de Antivirales de EE. UU.⁹²

TAF/FTC es un pilar fundamental de la terapia antirretroviral moderna para el VIH. Se trata de un comprimido de combinación de dosis fija que se utiliza como régimen principal en combinación con un tercer agente (de otra clase farmacológica). La principal innovación de TAF reside en su perfil de seguridad mejorado, especialmente en lo que respecta a la salud renal y ósea, en comparación con TDF, manteniendo al mismo tiempo una alta eficacia antiviral³.

⁹⁰ Ministerio de Salud Pública. Guía de recomendaciones de tratamiento antirretroviral. [Online].; 2023. <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/comunicacion/publicaciones/guia-recomendaciones-tratamiento-antirretroviral>.

⁹¹ Gallant JE, DeJesus E, Arribas JR et al. Tenofovir DF, emtricitabine, and efavirenz vs. zidovudine, lamivudine, and efavirenz for HIV. *New Engl J Med*. 2006; 354(3):251-60.

⁹² Corado KC, Daar ES. Emtricitabine + tenofovir alafenamide for the treatment of HIV. *Expert Opin Pharmacother*. 2017 Mar;18(4):427-432. doi: 10.1080/14656566.2017.1288720.

Eficacia y seguridad

TAF/FTC ha demostrado una eficacia virológica no inferior y, en algunos estudios, superior a la de TDF/FTC. Sax et al. (2015)⁹³ combinaron dos ensayos idénticos, de fase 3 y doble ciego, que compararon el régimen basado en TAF (E/C/F/TAF - elvitegravir, cobicistat, emtricitabina, TAF) con el régimen basado en TDF (E/C/F/TDF) en adultos sin tratamiento previo. A las 144 semanas, el régimen TAF no solo no mostró inferioridad en la supresión viral (ARN del VIH-1 <50 copias/mL), sino que mostró una eficacia estadísticamente superior (84 % vs. 80 %) en el análisis agrupado de los dos estudios.

Estudios que evaluaron la seguridad y la eficacia del cambio de un régimen basado en TDF a un régimen basado en TAF en adultos con supresión viral⁹⁴, hallaron que el cambio a TAF no mostró inferioridad en el mantenimiento de la supresión viral (94 % para TAF frente a 93 % para TDF) a las 48 semanas.

Estudios que compararon el régimen de un solo comprimido de Biktarvy (BIC/FTC/TAF) con dolutegravir (DTG)+TAF/FTC en adultos sin tratamiento previo⁹⁵ mostraron que BIC/FTC/TAF presenta una eficacia alta y duradera (84 % de supresión viral), lo que establece a TAF/FTC como un tratamiento de base altamente eficaz al combinarse con un potente inhibidor de la integrasa.

En lo referente a seguridad, la principal ventaja de TAF sobre TDF es su mejor perfil de seguridad renal y ósea. TAF causa una pérdida de la densidad mineral ósea (DMO) significativamente menor que TDF. En ensayos clínicos, los pacientes que recibieron regímenes de TAF presentaron disminuciones significativamente menores en la DMO de cadera y columna^{4,5}. Este es un beneficio crucial para la salud ósea a largo plazo y la reducción del riesgo de fracturas. TAF también se asocia con un riesgo significativamente menor de toxicidad renal. Provoca menores descensos en la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) y una menor incidencia de proteinuria y disfunción tubular en comparación con TDF^{4,5}. Aunque es más seguro, TAF se elimina principalmente por los

⁹³ Sax PE, Wohl D, Yin MT et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate, coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine, for Initial treatment of HIV-1 infection: two randomised, double-blind, phase 3, non-Inferiority trials. *Lancet*. 2015; 385(9987):2606-15. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60616-X.

⁹⁴ Mills A, Arribas JR, Andrade-Villanueva J et al. Switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide in antiretroviral regimens for virologically suppressed adults with HIV-1 infection: a randomised, active-controlled, multicentre, open-label, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Infect Dis*. 2016; 16(1):43-52. doi: 10.1016/S1473-3099(15)00348-5.

⁹⁵ Sax PE, Arribas JR, Orkin C et al. Bictgravir/Emtricitabine/tenofovir alafenamide as Initial treatment for HIV-1: five-year follow-up from two randomized trials. *EClinicalMedicine*. 2023 May 11;59:101991. doi: 10.1016/j.eclinm.2023.101991. PMID: 37200995; PMCID: PMC10186485.

riñones y no se recomienda para pacientes con insuficiencia renal grave (TFGe <30 ml/min) sin ajuste de dosis ni monitorización estrecha⁹⁶.

Discusión y conclusión

La guía de recomendaciones de tratamiento antirretroviral de Ministerio de Salud Pública incluye las combinaciones TAF/TFC y TFC/FTC como opciones de tratamientos de primera línea preferidos⁹⁷. Las principales guías estadounidenses⁹⁸ y europeas⁹⁹ de tratamiento también las incluyen, y recomiendan preferentemente TAF/FTC sobre TDF/FTC como tratamiento de primera línea para la mayoría de las personas con VIH, principalmente debido a su perfil superior de seguridad ósea y renal.

Estos medicamentos son de uso habitual en la práctica clínica de nuestro país, y fueron solicitados por diversos actores consultados durante el proceso de priorización y considerados favorablemente por la comisión de expertos a cargo de este tema. Es de destacar que están incluidos en las guías del MSP y que se encuentran alineados con los Objetivos Sanitarios Nacionales.

Dada la eficacia y seguridad de estas combinaciones, que son recomendados en todas las guías de práctica clínica, y que la adherencia al tratamiento aumenta de forma significativa cuando la combinación se presenta en un solo comprimido¹⁰⁰, se recomienda la incorporación de las formulaciones TAF/FTC y TDF/FTC al FTM.

⁹⁶ Pozniak A, Arribas JR, Gathe J et al. Switching to Tenofovir Alafenamide, Coformulated With Elvgravir, Cobicistat, and Emtricitabine, in HIV-Infected Patients With Renal Impairment: 48-Week Results From a Single-Arm, Multicenter, Open-Label Phase 3 Study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2016; 71(5):530-7. doi: 10.1097/QAI.0000000000000908.

⁹⁷ Ministerio de Salud Pública. Guía de recomendaciones de tratamiento antirretroviral. 2022. <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/comunicacion/publicaciones/guia-recomendaciones-tratamiento-antirretroviral>.

⁹⁸ Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents With HIV. Department of Health and Human Services. <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/hiv-clinical-guidelines-adult-and-adolescent-arv/whats-new>

⁹⁹ EACS. European AIDS Clinical Society Guidelines, Version 12.0, 2023- <https://www.eacsociety.org/media/guidelines-12.0>.

¹⁰⁰ Altice F, Evuarherhe O, Shina S et al. Adherence to HIV treatment regimens: systematic literature review and meta-analysis. *Patient Prefer Adherence*. 2019; 13:475-490. doi: 10.2147/PPA.S192735.

IB 2025-035: Tenofovir disoproxil fumarato (TDF) en el tratamiento de hepatitis B (VHB)

Introducción

Tenofovir disoproxil fumarato (TDF) es un medicamento antiviral de uso sistémico que está indicado para el tratamiento de la hepatitis B crónica con enfermedad hepática compensada y evidencia de enfermedad inmune activa en adultos, adolescentes (entre 12 y 17 años), niños (entre 6 y 11 años, con peso corporal entre 17 kg y menos de 35 kg) y pacientes pediátricos (entre 2 a 17 años, para quienes no sea adecuada una forma farmacéutica sólida). De igual modo, está indicado para el tratamiento en adultos con hepatitis B crónica con enfermedad hepática descompensada o con evidencia de resistencia del virus de la hepatitis B a lamivudina. Además, está indicado para el tratamiento de la hepatitis B en caso de coinfección con el VIH.

Se administra por vía oral una vez al día en presencia de alimentos, siendo su presentación la de un comprimido recubierto con película que contiene 245 mg de tenofovir disoproxilo (como fosfato). En pacientes pediátricos, se realiza una adaptación de la dosis en función del peso corporal y en aquellos pacientes con dificultades para tragar comprimidos se administra en forma de gránulos^{101 102}.

Eficacia y seguridad

Tras una búsqueda bibliográfica se seleccionó una publicación que incluía dos estudios clínicos aleatorizados (ECAs).

Marcellin, 2008¹⁰³

Ambos estudios, GS-US-174-0102 y GS-US-174-0103, de fase 3, doble ciego, de superioridad, evaluaron la eficacia y seguridad de TDF 300 mg vs. adefovir dipivoxil (ADV) 10 mg, una vez al día como tratamiento de pacientes con hepatitis B crónica, ya sea con replicación activa del virus (HBeAg positivo) o sin replicación activa (HBeAg negativo). La aleatorización se realizó en una relación 2:1, incluyendo 426

pacientes en el grupo TDF y 215 pacientes en el grupo ADV, durante las primeras 48 semanas. El grupo TDF estaba compuesto por 176 pacientes con HBeAg+ y 250 con

¹⁰¹ VADEMECUM. Tenofovir disoproxil (J05AF07). [Online].; 2020. Disponible en: <https://www.vademecum.es/principios-activos-tenofovir+disoproxil-j05af07-es>

¹⁰² CIMA. Ficha técnica Tenofovir disoproxilo. [Online]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/81635/FichaTecnica_81635.html.pdf.

¹⁰³ Marcellin P, Heathcote EJ, Buti M, Gane E, de Man RA, Krastev Z, et al. Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. [Online].; N Engl J Med. 2008 Dec 4;359(23):2442-55.. Disponible en: [doi: 10.1056/NEJMoa0802878](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0802878).

HBeAg-, mientras que el grupo ADV estaba compuesto por 90 pacientes con HBeAg+ y 125 con HBeAg-.

El criterio principal de valoración de la eficacia fue la combinación de un nivel de ADN del VHB inferior a 400 copias por mililitro y una mejoría histológica (una reducción de 2 o más puntos en la escala de necroinflamación de Knodell, sin empeoramiento de la fibrosis). La seguridad fue evaluada mediante la incidencia de eventos adversos, eventos adversos graves, anomalías de laboratorio, interrupción del fármaco en estudio debido a eventos adversos y muerte.

Tanto la eficacia como la seguridad fueron evaluadas en todos los pacientes que recibieron al menos una dosis del tratamiento.

En los pacientes HBeAg-, los resultados mostraron un nivel de ADN del VHB inferior a 400 copias por mililitro y una mejoría histológica, en 71 % de los pacientes del grupo con TDF comparado con 49 % de los pacientes del grupo con ADV, con una diferencia relativa de 23,5%, (IC95%: 13,3 a 33,8; $p < 0,001$), en la semana 48.

En los pacientes HBeAg+, 66 % vs. 12 %, tuvieron un nivel de ADN del VHB inferior a 400 copias por mililitro y una mejoría histológica, en el grupo con TDF y en el grupo con ADV, respectivamente, con una diferencia relativa de 54,1%, (IC95%: 44,6 a 63,6; $p < 0,001$).

Respecto a la seguridad, las náuseas fueron más frecuentes en el grupo de pacientes que recibió TDF (9%) comparado con ADV (3%). La incidencia de eventos adversos graves fue similar en ambos grupos de tratamientos (TDF:8% vs. ADV: 8%).

Discusión y conclusión

Se analizó el medicamento tenofovir disoproxil fumarato (TDF) para el tratamiento de la hepatitis B, en el marco del proceso de priorización para actualizar el FTM.

Este medicamento fue solicitado por diversos actores consultados durante el proceso de priorización y fue considerado favorablemente por la comisión de expertos a cargo de este tema. Se destacó que es de uso frecuente en la práctica clínica de nuestro país.

Evidencia de alta calidad mostró que TDF es más eficaz que ADV en el tratamiento de hepatitis B crónica, siendo este efecto aún mayor en los pacientes con activa replicación viral y siendo los perfiles de seguridad de ambos tratamientos similares y aceptables, pero con una peor tolerancia digestiva con TDF.

Cabe señalar que se encuentra presente dentro de la Guía nacional para el abordaje de las hepatitis B y C en los distintos niveles de atención del MSP.

Por lo anteriormente expuesto, recomendamos que se considere su incorporación al FTM.

IB 2025-036: Terapia de reemplazo nicotínico en el tratamiento de tabaquismo

Introducción

El tabaquismo es una enfermedad adictiva crónica que evoluciona con recaídas. La nicotina es la sustancia responsable de la adicción, actuando a nivel del sistema nervioso central, siendo una de las drogas más adictivas. Aunque el 70% de los fumadores desean dejar de fumar, sólo el 3% de ellos lo logran por año sin ayuda. Constituye la principal causa de enfermedad y muerte evitable a nivel mundial y no sólo tiene un elevado costo sanitario, sino también a nivel económico, social y medio ambiental.

La terapia de reemplazo nicotínico (TRN) ha demostrado ser eficaz para ayudar a las personas a dejar de fumar, segura y costo efectiva. La TRN proporciona nicotina al paciente sin el resto de las sustancias que contiene el cigarrillo, que incluyen más de 200 sustancias tóxicas y 50 cancerígenas. Su principal mecanismo de acción consiste en activar los receptores de acetilcolina nicotínicos, reduciendo la severidad de los síntomas de abstinencia asociados al abandono del tabaquismo, ayudando a que la cesación sea más tolerable. Existen mundialmente varias formas de presentación de TRN que liberan nicotina a través de diferentes vías.

En Uruguay, el bupropión y la TRN en forma de goma de mascar están cubiertas por el Fondo Nacional de Recursos (FNR), y se suministran a las unidades de cesación de tabaquismo con convenio de los diferentes prestadores^{104,105}.

Eficacia y seguridad

Tras una búsqueda bibliográfica se seleccionó una revisión sistemática (RS) con metaanálisis de la colaboración Cochrane, que evaluó la eficacia y seguridad de TRN para la cesación del tabaquismo (Hartmann-Boyce et al, 2018¹⁰⁶).

La RS estimó los efectos de diferentes formas de TRN vs. placebo o no TRN. El riesgo relativo (RR) de abstinencia para cualquier forma de terapia de TRN en comparación con el control fue de 1,55 (IC95%: 1,49-1,61), lo que significa que la TRN redujo la abstinencia en un 35%. Los chicles de nicotina mostraron un RR de 1,49 (IC95%: 1,40-1,60), y el

¹⁰⁴ Unidad de Tabaquismo, Hospital de Clínicas; Clínica Médica A; Clínica Médica B; Psicología Médica; Facultad de Medicina, Universidad de la República. Protocolo de Tratamiento del Tabaquismo, 2025.

¹⁰⁵ Fondo Nacional de Recursos (FNR). Cobertura del tratamiento farmacológico del tabaquismo con resinato de nicotina (chicles) y bupropión SR. Normativa – mayo 2014 [Internet]. Montevideo: Fondo Nacional de Recursos; 2014. Disponible en: https://www.fnr.gub.uy/wp-content/uploads/2012/08/n_trat_farma_tabaq.pdf

¹⁰⁶ Hartmann-Boyce J, Chepkin SC, Ye W, Bullen C, Lancaster T. Nicotine replacement therapy versus control for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;5:CD000146. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6353172/>

efecto del parche de nicotina fue un poco superior ($RR=1,64$; $IC95\%$: 1,53-1,75). Los comprimidos y pastillas orales, al igual que los inhaladores y aerosoles de nicotina, también mostraron una reducción significativa comparados con el grupo control.

Los eventos adversos del uso de TRN se relacionaron con el tipo de producto, e incluyeron irritación cutánea causada por los parches e irritación en el interior de la boca causada por chicles y comprimidos. El dolor torácico y las palpitaciones fueron poco frecuentes en el grupo TRN o control, y los eventos adversos graves fueron muy poco frecuentes. Las TRN aumentaron la tasa de abandono entre un 50% y un 60%.

Discusión y conclusión

Evidencia de alta calidad muestra que todas las formas de TRN (chicle, parche transdérmico, aerosol nasal, inhalador y comprimidos/pastillas sublinguales) pueden ayudar a las personas que intentan dejar de fumar a aumentar sus probabilidades de éxito. Las TRN aumentan la tasa de abandono entre un 50% y un 60%, independientemente del contexto.

El Programa Nacional de Control del Tabaco (MSP)¹⁰⁷ impulsa y coordina las acciones para la prevención y el tratamiento del tabaquismo en todo el país, y tiene como objetivo principal desarrollar políticas públicas de control de tabaco y de productos de nicotina para reducir la carga de enfermedad y la mortalidad asociada a su consumo.

Los objetivos sanitarios nacionales 2030¹⁰⁸ incluyen el continuar con la implementación de políticas para la cesación de consumo de tabaco, y entre las líneas de acción se encuentra aumentar el acceso a tratamiento especializado para cesación tabáquica en todos los prestadores de salud.

La ampliación del acceso a la TRN fue solicitada por diversos actores especialistas en el tema. Señalan que es deseable la ampliación del acceso en el FTM para que las instituciones prestadoras de salud dispongan de la terapia para las indicaciones que no provengan de la policlínica de cesación de tabaquismo del FNR, y que pueda incluir a pacientes internados, indicaciones realizadas por médicos en consulta de medicina general, interna, familiar, cardiología, y neumología. entre otras. En este sentido, se recomienda la ampliación de cobertura de la terapia de reemplazo nicotínico en el FTM.

¹⁰⁷ Programa Nacional de Control del Tabaco, 2025. MSP. Uruguay. <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/politicas-y-gestion/programas/control-del-tabaco>

¹⁰⁸ Objetivos Sanitarios Nacionales 2030. Ministerio de Salud Pública. <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/objetivos-sanitarios-nacionales-2030>

IB 2025-037: Tigeciclina en sepsis grave en adultos

Introducción

La tigeciclina es un antibiótico bacteriostático perteneciente al grupo de las glicilciclinas. Actúa inhibiendo la síntesis de proteínas bacterianas mediante su unión a la subunidad ribosomal 30S, lo que impide la traducción y detiene el crecimiento bacteriano¹⁰⁹. Está indicado para el tratamiento de infecciones complicadas de piel y tejidos blandos (excluyendo pie diabético) e infecciones intraabdominales complicadas en adultos y niños mayores o iguales a 8 años. Su uso requiere precaución en pacientes con insuficiencia hepática grave. No debe administrarse en pacientes con hipersensibilidad conocida a tigeciclina o a cualquier tetraciclina¹⁰⁹.

En pacientes graves, especialmente con perforación intestinal, sepsis incipiente o shock séptico, se recomienda considerar su uso en combinación con otros antibióticos¹⁰⁹.

Eficacia y seguridad

Se realizó una búsqueda bibliográfica para evaluar eficacia y seguridad en pacientes adultos con sepsis. Se encontraron de dos revisiones sistemáticas con metaanálisis con resultados paradójicos.

Yahav et al., 2011¹¹⁰

Esta revisión sistemática y metaanálisis evaluó la eficacia y seguridad de tigeciclina en comparación con otros regímenes antibióticos en el tratamiento de infecciones bacterianas. Incluye 15 ensayos clínicos aleatorizados (ECAs) y una población total analizada de 7.654 pacientes. Los estudios incluidos compararon tigeciclina (monoterapia) frente a regímenes antibióticos convencionales en diversas infecciones, incluyendo infecciones complicadas de piel y tejidos blandos, infecciones intraabdominales complicadas y otras indicaciones. La dosis y duración del tratamiento variaron según el protocolo de cada estudio, pero todos utilizaron la formulación intravenosa de tigeciclina según las recomendaciones vigentes en el momento de su realización.

Los desenlaces de eficacia evaluados fueron: mortalidad global a 30 días (RR 1.29; IC95% 1.02–1.64), fracaso clínico (RR 1.16; IC 95% 1.06–1.27), fracaso microbiológico (RR 1.13; IC 95% 0.99–1.30, no significativo estadísticamente) y desarrollo de shock séptico (RR 7.01; IC 95% 1.27–38.66). Todos los resultados favorecen claramente al grupo control

¹⁰⁹ Vidal Vademecum Spain. Tigeciclina (J01AA12). [Online]; 2016. Acceso 8 de setiembre de 2025. Disponible en: <https://www.vademecum.es/principios-activos-tigeciclina-j01aa12-es>.

¹¹⁰ Yahav D, Lador A, Paul M, Leibovici L. Efficacy and safety of tigecycline: a systematic review and meta-analysis. J Antimicrob Chemother. 2011 Sep;66(9):1963-71. doi: 10.1093/jac/dkr242.

(otros antibióticos), evidenciando mayor riesgo de mortalidad, fracaso terapéutico y complicaciones graves con tigeciclina. En lo referente a seguridad, el tratamiento con tigeciclina se asoció significativamente con mayor frecuencia de eventos adversos, mayor tasa de superinfecciones y mayor necesidad de suspender el tratamiento por toxicidad, comparado con los regímenes antibióticos alternativos.

Zha et al., 2020¹¹¹

Investigaciones posteriores al 2011 mostraron que cuando tigeciclina se administra en dosis altas (200 mg IV como dosis única seguida de 100 mg IV cada 12 horas), las diferencias de mortalidad entre la tigeciclina y los agentes de comparación podrían desaparecer. La revisión de Zha et al. (2020) incluyó ocho estudios observacionales retrospectivos, uno observacional prospectivo y un ECA. El análisis de subgrupos mostró que la tigeciclina en dosis altas redujo la mortalidad por cualquier causa en la neumonía nosocomial (OR=0,39; IC95%: 0,22-0,70), las infecciones del torrente sanguíneo (OR=0,19; IC95%: 0,06-0,58) y las infecciones mixtas (OR=0,20; IC95%: 0,07-0,59), sin diferencias estadísticas en las infecciones intraabdominales complicadas (OR=2,04; IC95%: 0,80-5,23). En patógenos resistentes a carbapenémicos, la tasa de erradicación microbiológica en aquellos que recibieron tigeciclina en dosis altas no difirió de la de los controles (OR: 1,07; IC95%: 0,44-2,60), aunque se redujo la mortalidad (OR=0,20; IC95%: 0,09-0,45).

La principal limitación de esta revisión radica en que la mayoría de los estudios incluidos son observacionales, con muestras pequeñas y con alto riesgo de sesgo, por lo que la evidencia es considerada de muy baja calidad.

Discusión y conclusiones

La evidencia sobre eficacia y seguridad de tigeciclina en el tratamiento de infecciones graves, incluida la sepsis, es limitada y de baja calidad. De todas maneras, la Guía de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA, por su sigla en inglés) para infecciones por bacterias gram-negativas resistentes, indica que la tigeciclina se considera una posible opción en el tratamiento de infecciones graves intraabdominales complicadas o neumonía nosocomial, causadas por enterobacterias resistentes a carbapenémicos (ERC), y cuando los fármacos de primera línea (p. ej., ceftazidima-avibactam) no son adecuados. La guía enfatiza que su uso se basa en evidencia de muy baja calidad y que no es un fármaco de elección. Cuando se utiliza, debe administrarse en dosis altas (dosis inicial de 200 mg, seguida de 100 mg cada 12 horas) y por lo general, como parte de un régimen de terapia combinada (p. ej., con una polimixina o un

¹¹¹ Zha L, Pan L, Guo J et al. Effectiveness and Safety of High Dose Tigecycline for the Treatment of Severe Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Adv Ther.* 2020; 37(3):1049-1064. doi: 10.1007/s12325-020-01235-y



aminoglucósido), especialmente para infecciones del torrente sanguíneo¹¹². Asimismo, la *Food and Drug Administration* (FDA)¹¹³, advierte que su uso se debe reservar a situaciones en que los tratamientos alternativos no sean adecuados.

En suma, no existe evidencia de alta calidad como para evaluar eficacia y seguridad de tigeciclina en el tratamiento de la sepsis en adultos. En caso de decidir su utilización, se debe realizar con cautela y en casos muy seleccionados. No obstante esto, es mencionada por expertos nacionales como la única opción terapéutica en determinados pacientes críticos y en este sentido se recomienda su incorporación al FTM.



¹¹² Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA et al. Guidance on the Treatment of Extended-Spectrum β -lactamase Producing Enterobacterales (ESBL-E), Carbapenem-Resistant Enterobacterales (CRE), and *Pseudomonas aeruginosa* with Difficult-to-Treat Resistance (DTR-P. *aeruginosa*). Clin Infect Dis. 2022; 75(2):187-212. doi: 10.1093/cid/ciac268.

¹¹³ FDA Drug Safety Communication: FDA warns of increased risk of death with IV antibacterial Tygacil (tigecycline) and approves new Boxed Warning. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-warns-increased-risk-death-iv-antibacterial-tygacil-tigecycline>

IB 2025-038: Tigeciclina en sepsis grave en neonatos

Introducción

Tigeciclina es un antibiótico bacteriostático perteneciente al grupo de las gliciliclinas. Actúa inhibiendo la síntesis de proteínas bacterianas mediante su unión a la subunidad ribosomal 30S, lo que impide la traducción y detiene el crecimiento bacteriano¹¹⁴.

Está indicado para el tratamiento de infecciones complicadas de piel y tejidos blandos (excluyendo pie diabético) e infecciones intraabdominales complicadas. Su uso requiere precaución en pacientes con insuficiencia hepática grave, en quienes se recomienda reducir la dosis a 25 mg cada 12 horas tras una dosis inicial de 100 mg. No debe administrarse en pacientes con hipersensibilidad conocida a tigeciclina o a cualquier tetraciclina¹⁰⁹.

Eficacia y seguridad

Se realizó una búsqueda bibliográfica sobre eficacia y seguridad de tigeciclina en el tratamiento de sepsis grave en neonatos. Solo se encontró una serie de casos y un reporte de caso.

Ipek et al. (2018)¹¹⁵, reporta una serie retrospectiva de cuatro neonatos prematuros con sepsis provocada por *Klebsiella pneumoniae* extremadamente resistente. Los cuatro neonatos desarrollaron bacteriemia entre la segunda y quinta semana de vida, y fueron tratados con tigeciclina entre 2016 y 2017 tras no responder a esquemas antibióticos iniciales (ampicilina + gentamicina) ni a regímenes escalonados con meropenem, amikacina y colistina. Se administró tigeciclina a dosis inicial de 1,2 mg/kg cada 12 horas (sin dosis de carga), en combinación con los antibióticos previos, considerando su potencial efecto sinérgico. Los desenlaces de eficacia evaluados fueron: depuración microbiológica (lograda en 3/4 pacientes al tercer día; y en el cuarto, tras ajuste de dosis), mejoría clínica y normalización de marcadores inflamatorios (PCR). Todos los pacientes respondieron favorablemente al tratamiento combinado, sin fracaso terapéutico ni mortalidad atribuible a la infección.

Se observó trombocitopenia reversible en todos los pacientes tras la primera semana de tratamiento, que no respondió a transfusiones hasta la suspensión de tigeciclina, sugiriendo una posible relación causal. Solo un paciente presentó leve decoloración dental.

¹¹⁴ Vidal Vademecum Spain. Tigeciclina (J01AA12). [Online]; 2016. Acceso 8 de setiembre de 2025.

Disponible en: <https://www.vademecum.es/principios-activos-tigeciclina-j01aa12-es>.

¹¹⁵ İpek SM, Gunel ME, Ozbek E. Tigecycline Use in Neonates: 5-Year Experience of a Tertiary Center. J Pediatr Infect Dis. 2018. Nov14(03):103–7. doi: 10.1055/s-0038-1675582

Peng et al. (2018)¹¹⁶ reportaron un caso de un lactante de 3 meses con sepsis grave por *Klebsiella pneumoniae* multirresistente asociada a catéter. El caso fue atendido en un hospital pediátrico y documentado con seguimiento a largo plazo hasta los 34 meses de edad. El lactante presentó múltiples episodios de sepsis tras una ileostomía por atresia intestinal. Tras la extracción del catéter central y el aislamiento de *K. pneumoniae* resistente a carbapenémicos, aminoglucósidos y quinolonas (sensible solo a tigeciclina, polimixina E y cotrimoxazol), se inició tratamiento con tigeciclina a dosis de 3 mg/kg como carga y 1.5 mg/kg cada 12 horas durante 26 días, en combinación con cotrimoxazol y polimixina E. El paciente mostró mejoría clínica progresiva desde el inicio del tratamiento, con normalización de parámetros inflamatorios y hemáticos tras la cirugía y el tratamiento combinado. Se logró la curación completa sin recurrencia de la infección por *K. pneumoniae*. No se observaron eventos adversos atribuibles directamente a tigeciclina durante el tratamiento.

Discusión y conclusión

Los estudios sobre el uso de tigeciclina en neonatos con sepsis son pocos y limitados, e incluyen solamente series de casos con muy pocos pacientes y sin comparador. La evidencia sobre eficacia y seguridad es de muy baja calidad. Sin embargo, esta opción terapéutica ha sido señalada por expertos nacionales como la única opción terapéutica disponible en nuestro medio para algunos neonatos críticos, y en este sentido se recomienda su incorporación al FTM.

¹¹⁶ Peng C, Wang X, Zhang J, Jiang Y, Hou X. Tigecycline application in a 3-month-old infant with multiple drug resistant *Klebsiella pneumoniae*: a case report. Gut Pathog. 2018 Jun 22:10:25. doi: 10.1186/s13099-018-0253-x.

IB 2025-039: Anticoagulantes orales directos en prevención del ictus y de embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular

Introducción

Los anticoagulantes orales directos (ACOD) pueden clasificarse en dos clases: inhibidores directos de la trombina (IDT) e inhibidores del factor Xa. Presentan algunas características favorables sobre la heparina y antagonistas de la vitamina K, incluida la administración oral, falta de necesidad de monitoreo frecuente o ajuste de dosis, y pocas interacciones farmacológicas conocidas¹¹⁷.

El IDT que se encuentra disponible para uso clínico es el dabigatrán. Dentro de los inhibidores del factor Xa se encuentran el rivaroxabán, apixabán, betrixabán y edoxabán. En Uruguay, solo se encuentran registrados rivaroxabán, apixabán y dabigatrán.

Eficacia y seguridad

Tras una búsqueda bibliográfica se seleccionó la siguiente revisión sistemática con metaanálisis.

Ruff, 2014¹¹⁸

Revisión sistemática y metaanálisis (MA) que evaluó la eficacia y seguridad de los nuevos anticoagulantes orales (NACO) (dabigatrán, rivaroxabán, apixabán y edoxabán) en comparación con warfarina para la prevención de accidente cerebrovascular y eventos embólicos sistémicos en pacientes con fibrilación auricular (FA). El metanálisis incluyó ensayos clínicos fase III aleatorizados que reportaran desenlaces de eficacia y seguridad.

La población total analizada incluyó 71.683 pacientes (NACO n=42.411 vs. warfarina n=29.272). Los regímenes evaluados fueron dabigatrán 150/110 mg, rivaroxabán 20 mg, apixabán 5 mg y edoxabán 60/30 mg, frente a dosis convencionales de warfarina ajustadas por Cociente Internacional Normalizado (INR, por su sigla en inglés).

Con relación a eficacia, los NACO redujeron significativamente el riesgo de accidente cerebrovascular (ACV) o embolia sistémica en un 19% (RR 0,81; IC95% 0,73 a 0,91). La reducción de riesgo ocurre también en pacientes mayores de 75 años (RR 0,78; IC95%

¹¹⁷ Wang X, Ma Y, Hui X, Li M, Li J, Tian J et al. Oral direct thrombin Inhibitors or oral factor Xa Inhibitors versus conventional anticoagulants for the treatment of deep vein thrombosis. Cochrane Database Syst Rev. 2023; 4(4):CD010956. doi: 10.1002/14651858.CD010956.pub3.

¹¹⁸ Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. [Online].; Lancet. 2014 Mar 15;383(9921):955-62. Disponible en: doi: 10.1016/S0140-6736(13)62343-0.

0,68 a 0,88) y/o con alto riesgo de accidente cerebro vascular (score CHADS₂ ≥3) (RR 0,80; IC95% 0,72 a 0,89). El número necesario a tratar (NNT) fue de 92 y 101, respectivamente.

La mortalidad por todas las causas también fue menor con NACO (RR 0,90; IC95% 0,85 a 0,95). La disminución del riesgo de ACV se da fundamentalmente por la disminución del ACV hemorrágico (RR 0,49; IC95% 0,38 a 0,64). En contraste, no hubo diferencias significativas en la prevención de accidente cerebrovascular isquémico (RR 0,92; p=0,10) ni en infarto de miocardio (RR 0,97; p=0,77).

En lo referente a seguridad, la ocurrencia de sangrados mayores fue comparable entre NACO y warfarina (RR 0,86; IC95% 0,73 a 1,00). Sin embargo, los NACO redujeron significativamente el riesgo de hemorragia intracraneal (RR 0,48; IC95% 0,39 a 0,59), pero aumentaron el riesgo de sangrado gastrointestinal (RR 1,25; IC95% 1,01 a 1,55).

Discusión y conclusión

En el marco del proceso de priorización para actualizar el Formulario Terapéutico de Medicamentos (FTM), se analizó la evidencia sobre anticoagulantes directos, tal como rivaroxabán y apixabán, para la prevención de ACV y embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular. Estos medicamentos fueron solicitados por diversos actores que señalaron que son de uso habitual en la práctica clínica de nuestro país.

Existe evidencia de alta calidad que muestra que estos medicamentos reducen el riesgo de ACV y embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular, incluyendo en pacientes ≥75 años y/o con alto riesgo cardiovascular. No aumentan el riesgo de sangrados mayores, aunque pueden aumentar los gastrointestinales. Son de administración oral, no presentan necesidad de monitoreo frecuente o ajuste de dosis, y presentan pocas interacciones farmacológicas.

El programa de prevención de enfermedades no transmisibles del MSP incluye entre sus objetivos el reducir la carga prematura y evitable de morbilidad y discapacidad cardiovascular y ACV, y estos medicamentos se encuentran alineados con los Objetivos Sanitarios Nacionales 2030¹¹⁹. Por todo lo expuesto se recomienda su incorporación al FTM.

¹¹⁹ <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/objetivos-sanitarios-nacionales-2030>

IB 2025-040: Anticoagulantes orales y prevención primaria de episodios tromboembólicos venosos en pacientes con cirugía de reemplazo de cadera o rodilla

Introducción

Los anticoagulantes orales directos (ACOD) pueden clasificarse en dos clases: inhibidores directos de la trombina (IDT), tal como dabigatrán, e inhibidores del factor Xa de la coagulación, tal como rivaroxabán, apixabán, betrixabán y edoxabán. Presentan características que los puede hacer más favorables que la heparina y los antagonistas de la vitamina K. Entre sus ventajas se encuentra la administración oral, la falta de necesidad monitoreo frecuente o ajuste de dosis, y pocas interacciones farmacológicas conocidas¹²⁰.

En Uruguay se encuentran registrados el dabigatrán, rivaroxabán y apixabán.

Eficacia y seguridad

Tras una búsqueda bibliográfica se seleccionó el siguiente metaanálisis que resume la evidencia sobre eficacia y seguridad de los ACOD en pacientes con cirugía de reemplazo de cadera y/o rodilla.

Hur, 2017¹²¹

Revisión sistemática (RS) y metaanálisis que evaluó la eficacia y seguridad de distintos anticoagulantes para la prevención de tromboembolismo venoso (TEV) tras artroplastia de cadera o rodilla. La revisión incluye un total de 19 ensayos clínicos aleatorizados doble ciego que cumplieron con los criterios de inclusión para el análisis.

Los estudios incluidos fueron multicéntricos, comparando diversas intervenciones anticoagulantes aprobadas con dosis estándares tras artroplastia de cadera o rodilla, frente a enoxaparina en sus dos regímenes (40 mg una vez al día o 30 mg dos veces al día) o dosis equivalentes. Intervenciones evaluadas incluyeron: fondaparinux 2,5 mg/día, dabigatrán (150 mg o 220 mg una vez al día), rivaroxabán 10 mg una vez al día, apixabán 2,5 mg dos veces al día, y edoxabán 30 mg una vez al día. El número total de pacientes incluidos fue 43.838.

¹²⁰ Wang X, Ma Y, Hui X, Li M, Li J, Tian J et al. Oral direct thrombin inhibitors or oral factor Xa inhibitors versus conventional anticoagulants for the treatment of deep vein thrombosis. Cochrane Database Syst Rev. 2023; 4(4):CD010956. doi: 10.1002/14651858.CD010956.pub3.

¹²¹ Hur M, Park SK, Koo CH, Jung ED, Kang P, Kim WH, et al. Comparative efficacy and safety of anticoagulants for prevention of venous thromboembolism after hip and knee arthroplasty. [Online].; Acta Orthop. 2017 Dec;88(6):634-641.. Disponible en: doi: 10.1080/17453674.2017.1361131.

El desenlace primario de eficacia evaluado fue la incidencia de trombosis venosa (TEV), incluyendo trombosis venosa profunda proximal/distal asintomática/sintomática y embolia pulmonar sintomática. Se observó que varios anticoagulantes redujeron de forma significativa el riesgo de TEV en comparación con enoxaparina. Con rivaroxabán se redujo el riesgo de TEV a la mitad (OR=0,50; IC95%: 0,41-0,61), con apixabán en casi un 40% (OR=0,62; IC95%: 0,51-0,76), y con dabigatrán en un 30% (OR=0,71; IC95%: 0,56-0,89).

En lo referente a seguridad, el desenlace primario analizado fue una variable compuesta de sangrado mayor y clínicamente relevante no mayor, donde se observó un comportamiento heterogéneo en las distintas intervenciones. Apixabán mostró el perfil más seguro, con menor riesgo que enoxaparina (OR=0,78; IC95%: 0,62-0,98), siendo el único agente que combinó eficacia significativa con reducción de sangrado. En contraste, rivaroxabán (OR=1,27; IC95%: 1,05-1,54) se asoció con un mayor riesgo de sangrado clínicamente relevante. Dabigatrán tuvo un riesgo comparable al de enoxaparina (OR=1,00; IC95%: 0,77-1,30).

Discusión y conclusión

En Uruguay, la artroplastia total de cadera y de rodilla son prestaciones que están cubiertas por el Fondo Nacional de Recursos (FNR).

Se analizó el grupo de medicamentos anticoagulantes orales directos para la prevención de TEV, en el marco del proceso de priorización para actualizar el FTM. Estos medicamentos fueron solicitados por diversos actores consultados durante el proceso, quienes señalaron que son de uso habitual en la práctica clínica de nuestro país.

La evidencia científica muestra que rivaroxabán y apixabán, comparados con enoxaparina, reducen de forma clínica y estadísticamente significativa el riesgo de trombosis venosa profunda y de tromboembolismo pulmonar tras cirugía de reemplazo de cadera o rodilla; la eficacia de dabigatrán es un poco menor. Por otro lado, el rivaroxabán podría aumentar el riesgo de sangrados mayores, no así el apixabán o dabigatrán. En este sentido, se recomienda la incorporación de estos fármacos al FTM.

IB 2025-041: Anticoagulantes orales directos en trombosis venosa profunda (TVP) y embolia pulmonar

Introducción

Los anticoagulantes orales directos (ACOD) pueden clasificarse en dos clases: inhibidores directos de la trombina (IDT) e inhibidores del factor Xa de la coagulación. Presentan características que los puede hacer más favorables que la heparina y los antagonistas de la vitamina K. Entre sus ventajas se encuentra la administración oral, la falta de necesidad de monitoreo frecuente o ajuste de dosis, y pocas interacciones farmacológicas conocidas¹²².

Dentro de los inhibidores del factor Xa se encuentran el rivaroxabán, apixabán, betrixabán y edoxabán; en Uruguay se encuentran registrados los dos primeros. Entre los IDT se encuentra el dabigatrán, también registrado en nuestro país.

Se examina la eficacia y seguridad de los (ACOD) con el fin de evaluar su inclusión en el FTM para el tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y la embolia pulmonar (EP).

Eficacia y seguridad

Tras una búsqueda bibliográfica se seleccionaron dos revisiones sistemáticas (RS) Cochrane con metaanálisis que resumen la evidencia sobre eficacia y seguridad de los ACOD, Wang 2023¹ y Li,2023¹²³.

Trombosis venosa profunda (TVP). La revisión de Wang et al. (2023) tuvo por objetivo evaluar la eficacia y la seguridad de los ACOD vs. anticoagulantes convencionales (no ACOD) para el tratamiento a largo plazo de la TVP. LA RS incluyó 21 ensayos aleatorizados con 30.895 participantes, y la calidad metodológica de los estudios fue generalmente calificada como buena.

Los resultados mostraron que la eficacia de los ITD fue muy similar a la anticoagulación convencional para riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) recurrente, TVP recurrente EP mortal, EP no mortal o mortalidad por todas las causas. Por otro lado, los ITD redujeron la tasa de hemorragia grave (OR 0,58; IC95%: 0,38 a 0,89).

¹²² Wang X, Ma Y, Hui X, Li M, Li J, Tian J et al. Oral direct thrombin inhibitors or oral factor Xa inhibitors versus conventional anticoagulants for the treatment of deep vein thrombosis. Cochrane Database Syst Rev. 2023; 4(4):CD010956. doi: 10.1002/14651858.CD010956.pub3.

¹²³Li M, Li J, Wang X, Hui X, Wang Q, Xie S, et al. Oral direct thrombin inhibitors or oral factor Xa inhibitors versus conventional anticoagulants for the treatment of pulmonary embolism. Cochrane Database Syst Rev. 2023; 4(4):CD010957. doi: 10.1002/14651858.CD010957.pub3.

Para los inhibidores orales del factor Xa, en comparación con la anticoagulación convencional, tampoco se encontraron diferencias significativas para los desenlaces de eficacia TEV recurrente, EP mortal, EP no mortal o mortalidad por todas las causas. Para el desenlace TVP recurrente la reducción de riesgo fue casi significativa (OR 0,70; IC95%: 0,49 a 1,01). En lo referente a seguridad, los inhibidores orales del factor Xa mostraron una reducción del riesgo de hemorragia grave en comparación con la anticoagulación convencional (OR 0,63; IC95%: 0,45 a 0,89).

Los autores del metaanálisis concluyeron que los ACOD pueden ser superiores al tratamiento convencional en cuanto a la seguridad (hemorragia grave) y equivalentes en cuanto a la eficacia.

Embolia pulmonar (EP). La revisión de Li et al. (2023) tuvo por objetivo evaluar la eficacia y la seguridad de los ACOD vs. anticoagulantes convencionales para el tratamiento a largo plazo de la EP. Se incluyeron 10 ECA con un total de 13073 participantes. Los estudios fueron de buena calidad metodológica en general.

El metaanálisis no mostró diferencias significativas en los desenlaces de eficacia y seguridad de los ITD orales vs. la anticoagulación convencional en la prevención de la EP recurrente, de la TEV recurrente, TVP y hemorragia grave.

Tampoco hubo diferencias significativas entre los inhibidores orales del factor Xa y la anticoagulación convencional en la prevención de la EP recurrente TEV recurrente, TVP, mortalidad por todas las causas y hemorragia grave.

Los autores concluyen que la escasa evidencia disponible no muestra diferencias entre la eficacia y seguridad de los ACDO y los anticoagulantes convencionales, aunque la certeza de la evidencia fue calificada como moderada o baja.

Discusión y conclusiones

La evidencia existente muestra que en el tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y la embolia pulmonar (EP), los ACDO presentan una eficacia similar a los anticoagulantes tradicionales. En lo referente a seguridad, los ACDO presentarían un menor riesgo de hemorragias graves en el tratamiento de la TVP, aunque en pacientes con EP la frecuencia de hemorragias graves sería similar a la asociada a la terapia convencional.

Por otro lado, los ACDO presentan características que los puede hacer más favorables que la heparina y los antagonistas de la vitamina K. Entre sus ventajas se encuentra la administración oral, la falta de necesidad de monitoreo frecuente o ajuste de dosis, y pocas interacciones farmacológicas conocidas. Asimismo, los ACDO fueron solicitados por diversos actores consultados dado que son de uso habitual en la práctica clínica de nuestro país. Por estos motivos, se recomienda la incorporación de estos fármacos al FTM.

IB 2025-044: Tratamiento hormonal oral de primera línea con dienogest en mujeres con endometriosis

Introducción

El dienogest (DNG) es un derivado del pregnadieno, perteneciente al grupo de los progestágenos, clasificado dentro de las hormonas sexuales y moduladores del sistema genital. Su principal indicación terapéutica es el tratamiento de la endometriosis. El DNG actúa mediante la disminución de la producción endógena de estradiol, suprimiendo así sus efectos tróficos sobre el endometrio. La administración continuada del principio activo genera un entorno endocrino hipoestrogénico e hipergestrogénico que resulta en la decidualización inicial y posterior atrofia de las lesiones endometriales. El tratamiento es de administración por vía oral, con una posología de 2 mg diarios de forma ininterrumpida¹²⁴.

En Uruguay, este medicamento se encuentra registrado como Dienomax 2 mg comprimido¹²⁴.

Eficacia y seguridad

Tras una búsqueda bibliográfica se seleccionaron las siguientes dos revisiones sistemáticas con metaanálisis, una que compara DNG vs. placebo y otra que compara DNG vs. anticonceptivos orales combinados (AOC).

DNG vs. Placebo (Morsi, 2023¹²⁵)

Revisión sistemática y metaanálisis que evaluó eficacia y seguridad del DNG para el tratamiento de mujeres con endometriosis. La revisión incluye ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de doble ciego y controlados con placebo.

Los desenlaces principales evaluados fueron la puntuación del dolor pélvico en una escala visual analógica (EVA) que va de 0 (sin dolor) a 100 mm (dolor severo), la salud física medida utilizando la escala *Physical Component Summary* (PCS) del cuestionario SF-36 (*Short Form Health Survey*), y los eventos adversos (EA). Los resultados mostraron que el DNG fue estadísticamente superior al placebo en términos de eficacia, donde la sensación de dolor pélvico mostró una reducción significativa del dolor en comparación con el placebo. A las 2 semanas, la diferencia de medias (DM) fue de -26,68 mm (IC95%: -40,74 a -12,61). Esta reducción se mantuvo significativa a las 16 semanas (DM=-32,73; IC 95%: -46,64 a -18,82) y a las 24 semanas (DM=-32,94; IC 95%: -47,34 a -18,54). Los

¹²⁴ Vidal Vademecum Spain. Ficha de dienomax 2 mg comprimido de Uruguay. [Online]. Disponible en: <https://www.vademecum.es/uruguay/medicamento/1507967/dienomax-2-mg-comprimido>.

¹²⁵ Morsi AA, Ahmed N, Amer WM. Efficacy and Safety of Dienogest in the Management of Women with Endometriosis; Systematic Review and Meta-Analysis. *Egypt Bull Women Health J.* 2023;13(2):119-127. doi:10.21608/EBWHJ.2023.196654.1237.

valores superiores a 15 mm son considerados clínicamente significativos¹²⁶. Los valores de salud física fueron más altos en el grupo DNG, con una DM de 3,68 (IC 95%: 2,40 a 4,96). Esta diferencia es considerada clínica y estadísticamente significativa.

En lo referente a la seguridad y los EA, el tratamiento con DNG se asoció con un mayor riesgo de sangrado (RR=2,46; IC95%: 1,65 a 3,68), y EA generales en comparación con el placebo (RR=1,19; IC95%: 1,00 a 1,42). Los autores concluyen que el DNG es bien tolerado y efectivo en el manejo del dolor pélvico asociado a la endometriosis y en la mejora de la salud física de las pacientes.

DNG vs. anticonceptivos orales (Piacenti, 2025¹²⁷)

Esta revisión sistemática y metaanálisis evaluó la eficacia y la tolerabilidad del DNG, en comparación con anticonceptivos orales combinados (AOC) en pacientes que reciben terapia hormonal para la endometriosis. El análisis incluyó un total de cinco estudios, de los cuales cuatro fueron ECAs y uno fue observacional.

Los desenlaces de eficacia evaluados fueron el dolor pélvico y la dispareunia. El metaanálisis no mostró una diferencia estadística significativa en la mejora del dolor pélvico después del tratamiento, con una diferencia de media -0,14 (IC 95%: -1,45 a 1,17). En contraste, la dispareunia después del tratamiento fue significativamente menor en el grupo de AOC en comparación con el grupo de DNG, con una diferencia de media agrupada de 0,98 (IC 95%: 0,64 a 1,33). A pesar de la significancia estadística en la dispareunia, esta diferencia no es considerada clínicamente relevante.

En lo referente a seguridad, el perfil de DNG fue comparable al de los AOC. No se hallaron diferencias estadísticas significativas en la ocurrencia de los EA más frecuentes, ni en sangrado vaginal (OR=0,88; IC95%: 0,39 a 1,96), dolor de cabeza (OR=0,91; IC95%: 0,38 a 2,21), náuseas y vómitos (OR=0,51; IC95%: 0,16 a 1,63), sofocos (OR=1,16; IC95%: 0,54 a 2,48), ni caída del cabello (OR=1,69; IC 95%: 0,52 a 5,53). Finalmente, la tasa de interrupción del tratamiento debido a EA intolerables fue similar entre los grupos (DNG: 6%; AOC: 10,9%), sin una diferencia significativa. Asimismo, la mejora en la calidad de vida es comparable entre los dos tratamientos¹²⁸.

En suma, tanto el dienogest como los anticonceptivos orales combinados (AOC) son eficaces y seguros para tratar el dolor relacionado con la endometriosis y mejorar la calidad de vida. La elección debe adaptarse a las preferencias de la paciente. Por

¹²⁶ Gallagher EJ, Liebman M, Bijur PE. Prospective validation of clinically important changes in pain severity measured on a visual analog scale. *Ann Emerg Med*. 2001; 38(6):633-8. doi: 10.1067/mem.2001.118863.

¹²⁷ Piacenti I, Tius V, Viscardi MF, Biasioli A et al. Dienogest vs. combined oral contraceptive: A systematic review and meta-analysis of efficacy and side effects to inform evidence-based guidelines. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2025. doi:10.1111/aogs.15145.

¹²⁸ Piacenti I, Viscardi MF, Masciullo L et al. Dienogest versus continuous oral levonorgestrel/EE in patients with endometriosis: what's the best choice? *Gynecol Endocrinol*. 2021; 37(5):471-475. doi: 10.1080/09513590.2021.1892632.

ejemplo, en presencia de factores de riesgo para tromboembolismo venoso es recomendable el dienogest (parece reducir el riesgo comparado con AOC), y en caso de necesidad de anticoncepción se recomiendan los AOC (dionegest no es un anticonceptivo). No existe una clara superioridad de uno sobre otro, por lo que la toma de decisiones compartida es fundamental. Los estudios económicos muestran que los AOC son más costo-efectivos.

Discusión y conclusiones

La evidencia existente muestra que dienogest es más eficaz que el placebo para reducir el dolor y mejorar la calidad de vida.

Por otro lado, tanto el dienogest como los anticonceptivos orales combinados (AOC) son eficaces y seguros para tratar el dolor relacionado con la endometriosis y mejorar la calidad de vida. La elección debe adaptarse a las preferencias de la paciente. Por ejemplo, en presencia de factores de riesgo para tromboembolismo venoso es recomendable el dienogest (parece reducir el riesgo comparado con AOC), y en caso de necesidad de anticoncepción se recomiendan los AOC (dionegest no es un anticonceptivo). No existe una clara superioridad de uno sobre otro, por lo que la toma de decisiones compartida es fundamental. Los estudios económicos muestran que los AOC son más costo-efectivos.

Dionegest, para el tratamiento de la endometriosis, es preferible a los AOC para algunas pacientes. Asimismo, dionegest fue solicitado por diversos actores consultados dado que es de uso frecuente en la práctica clínica de nuestro país. Por estos motivos, se recomienda la incorporación de este fármaco al Formulario Terapéutico de Medicamentos (FTM).

IB 2025-045: Tenofovir/emtricitabina para la profilaxis preexposición de infección por VIH adquirida sexualmente en pacientes con alto riesgo

Introducción

El tratamiento antirretroviral (TARV) en los pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) tiene como objetivos mantener la carga viral indetectable, prevenir nuevas infecciones interrumpiendo la transmisión del VIH, mejorar la calidad de vida y reducir la morbilidad relacionada con el SIDA¹²⁹.

La profilaxis preexposición (PrEP) está indicada en personas con serología VIH negativa que presentan un riesgo elevado de adquirir la infección por VIH en contextos como el periodo preconcepcional, el embarazo y/o la lactancia. Esta recomendación es especialmente relevante en quienes tienen una pareja VIH positiva sin supresión virológica mantenida o múltiples parejas sexuales con estado serológico desconocido. La adherencia al tratamiento es un factor clave para la eficacia de la PrEP. Es necesario realizar controles seriados con serología de VIH para verificar la no adquisición de la infección¹.

Actualmente, según las indicaciones del Ministerio de Salud Pública (MSP), la PrEP está indicada para mujeres VIH negativas que presentan una pareja VIH positiva o una elevada probabilidad de adquirir la infección durante el periodo preconcepcional, embarazo y/o lactancia. En la guía se recomienda la administración de TDF/XTC (tenofovir disoproxil fumarato + emtricitabina o tenofovir disoproxil fumarato + lamivudina) en la dosis de un comprimido una vez al día. Como alternativa, se puede considerar el uso de TAF/FTC (tenofovir alafenamida + emtricitabina), de acuerdo con criterios clínicos y disponibilidad terapéutica¹.

La combinación TDF/FTC fue aprobada por la *Food and Drug Administration* (FDA) en 2004 como una combinación de dosis fija de tenofovir disoproxil fumarato (TDF) y emtricitabina (FTC). La FTC es un análogo sintético de nucleósido de la citidina. El TDF se convierte in vivo en tenofovir, que es un análogo acíclico de adenosina 5'-monofosfato. Tanto la FTC como el tenofovir ejercen actividad inhibitoria sobre la transcriptasa inversa del VIH-1¹³⁰.

¹²⁹ Ministerio de Salud Pública. Guía de recomendaciones de tratamiento antirretroviral. [Online].; 2023. <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/comunicacion/publicaciones/guia-recomendaciones-tratamiento-antirretroviral>.

¹³⁰ Emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate. *Food and Drug Administration* (FDA). https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/pepfar/201806PI.pdf.

Eficacia y seguridad

Tras una búsqueda bibliográfica se seleccionó una revisión sistemática con metaanálisis¹³¹ (RS-MA) de alta calidad, que evaluó la eficacia, seguridad, adherencia al tratamiento y aumento de conductas sexuales de riesgo de la PrEP (TDF/FTC o TDF) en poblaciones con alto riesgo de infección por VIH, incluyendo a hombres que tienen relaciones sexuales con otros hombres (HSH), parejas heterosexuales serodiscordantes, personas heterosexuales y personas que se inyectan drogas.

La RS incluyó un total de 15 ensayos clínicos aleatorizados (ECAs), y los resultados de eficacia obtenidos por los autores se resumen en la Tabla 1 *Summary of Findings* (SOF) GRADE: efectividad de la PrEP (TDF/FTC o TDF) vs. sin PrEP (placebo o sin medicación).

En HSH, evidencia con alto nivel de certeza muestra que la PrEP reduce el riesgo de infección: la reducción es de 45% en pacientes con baja adherencia, y en al menos 75% en hombres con alta adherencia al tratamiento. En parejas serodiscordantes, la reducción del riesgo es de 75% (evidencia con alto nivel de certeza), mientras que en usuarios de drogas intravenosas la reducción es cercana al 50%, aunque la población analizada presentó una adherencia <80% (evidencia con moderado nivel de certeza).

Por otro lado, los estudios que analizaron personas heterosexuales encontraron una reducción del riesgo solo en quienes tenían una adherencia al tratamiento $\geq 80\%$, y no se encontró una reducción en aquellos con adherencia <80%.

En lo referente a seguridad, la PrEP fue globalmente segura en todos los estudios y no aumentó el riesgo de eventos adversos graves. Sin embargo, el inicio de PrEP en personas con infección VIH no diagnosticada se asoció a un mayor riesgo de mutaciones de resistencia a antirretrovirales. No se encontró evidencia de incremento de conductas sexuales de riesgo ni aumento de ITS en los participantes que usaron PrEP.

Los resultados presentados en Tabla 1 refieren a la PrEP administrada de forma diaria. Los autores de la RS reportaron que no fue posible evaluar otros regímenes de administración de TARV a partir de ECAs. Por otro lado, la PrEP “on-demand” o “event-driven” (esquema 2–1–1: 2 comprimidos entre 2–24 h antes del sexo, 1 comprimido a las 24 h, 1 comprimido a las 48 h) fue evaluada en el estudio observacional IPERGAY¹³², e incluyó solamente HSH. El estudio mostró una reducción del riesgo del VIH de 86%. Los autores reportan que no se recomienda en mujeres cis dado que no existe evidencia.

¹³¹ Murchu EO, Marshall L, Teljeur C, et al. Oral pre-exposure prophylaxis (PrEP) to prevent HIV: a systematic review and meta-analysis of clinical effectiveness, safety, adherence and risk compensation in all populations. *BMJ Open* 2022;12:e048478. doi:10.1136/bmjopen-2020-048478

¹³² Molina JM, Charreau I, Spire B et al. Efficacy, safety, and effect on sexual behaviour of on-demand pre-exposure prophylaxis for HIV in men who have sex with men: an observational cohort study. *Lancet HIV*. 2017; 4(9):e402-e410. doi: 10.1016/S2352-3018(17)30089-9.

Discusión y conclusiones

La evidencia científica muestra que la PrEP oral diaria basada en tenofovir/emtricitabina es altamente eficaz, segura y dependiente de la adherencia, con beneficios claros en poblaciones de mayor riesgo (HSH, parejas serodiscordantes, usuarios de drogas intravenosas), sin señales de riesgo compensatorio. La adherencia es un factor fuertemente asociado a la eficacia. En heterosexuales, la PrEP es solamente eficaz cuando existe un alto nivel de adherencia. No se identificaron ECAs en otros grupos vulnerables tal como mujeres trans o trabajadoras sexuales. Por otro lado, la terapia PrEP “on demand” se recomienda solamente en HSH.

La guía de recomendaciones de tratamiento antirretroviral de Ministerio de Salud Pública incluye las combinaciones TAF/TFC y TFC/FTC como opciones de tratamientos de primera línea preferidos¹. Estos medicamentos son de uso habitual en la práctica clínica de nuestro país, y fueron solicitados por diversos actores consultados durante el proceso de priorización y considerados favorablemente por la comisión de expertos a cargo de este tema. Es de destacar que la PrEP se encuentra alineada con los Objetivos Sanitarios Nacionales.

Dada la eficacia y seguridad de la PrEP con TAF/FTC y TDF/FTC, se recomienda la incorporación de esta indicación al FTM.

Tabla 1. Summary of Findings (SOF) GRADE: efectividad de la PrEP

Desenlace Nº de participantes (estudios)	Efecto relativo (IC95%)	Efectos absolutos anticipados (IC95%)		Certeza	Comentarios
		Sin PrEP	Con PrEP		
HSH: Infecciones de VIH 5103 (6 ECAs)	RR 0,25 (0,10 a 0,61)	40 por cada 1000	10 por cada 1000 (4 a 24)	⊕⊕⊕⊕ Alta	La PrEP reduce en un 75% la adquisición del VIH en HSH
HSH: Infecciones de VIH 960 (3 ECAs con ≥80% de adherencia)	RR 0,14 (0,06 a 0,35)	66 por cada 1000	9 por cada 1000 (4 a 23)	⊕⊕⊕⊕ Alta	La PrEP mostró una alta eficacia en la prevención de la adquisición del VIH en ensayos con alta adherencia (≥80%), con una reducción del 86%, en HSH
HSH: Infecciones de VIH 4143 (3 ECAs con <80% de adherencia)	RR 0,55 (0,37 a 0,81)	32 por cada 1000	18 por cada 1000 (12 a 26)	⊕⊕⊕⊕ Alta	La PrEP es eficaz para prevenir la adquisición del VIH en ensayos con baja adherencia (<80%), con una reducción de la tasa del 45%, en HSH.
Parejas serodiscordantes: Infección por VIH 5237 (2 ECAs con ≥80% de adherencia)	RR 0,25 (0,14 a 0,46)	20 por cada 1000	5 por cada 1000 (3 a 9)	⊕⊕⊕⊕ Alta	La PrEP es eficaz para prevenir la adquisición del VIH en parejas serodiscordantes, con una reducción de la tasa del 75%.
Personas que se inyectan drogas: Infección por VIH 9666 (1 ECA con <80% de adherencia)	RR 0,51 (0,29 a 0,92)	7 por cada 1000	3 por cada 1000 (2 a 6)	⊕⊕⊕⊕ ^c Moderada	La PrEP es eficaz para prevenir la transmisión del VIH en personas que se inyectan drogas, con una reducción de la tasa del 49%.
Heterosexuales: Infección por VIH 1524 (1 ECAs con ≥80% de adherencia)	RR 0,39 (0,18 a 0,83)	31 por cada 1000	12 por cada 1000 (6 a 26)	⊕⊕⊕⊕ Alta	La PrEP es eficaz para prevenir la transmisión heterosexual del VIH en personas heterosexuales en un ensayo con alta adherencia (≥80%). Este ensayo incluyó a hombres y mujeres; sin embargo, la eficacia solo se informó para los hombres
Heterosexuales: Infección por VIH 5297 (3 ECAs con <80% de adherencia)	RR 1,03 (0,75 a 1,43)	45 por cada 1000	46 por cada 1000 (34 a 64)	⊕⊕⊕⊕ ^b Moderada	La PrEP no es eficaz para prevenir la transmisión heterosexual del VIH en ensayos con baja adherencia. Los tres ensayos incluyeron mujeres heterosexuales.

Abreviaturas: N°, número, IC95%, intervalo de confianza de 95%; ECAs, ensayos clínicos aleatorizados; PrEP, profilaxis preexposición; HSH, hombres que tienen relaciones sexuales con otros hombres.

- a. Heterogeneidad
- b. Imprecisión
- c. Indirecto

NOTA: Texto extraído del estudio