

# **Boletín Fármacos:** *Prescripción, Farmacia y Utilización*

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



**SALUD  
Y FÁRMACOS**

**Volumen 29, número 2 , mayo 2026**



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

### Editores

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

### Asesor de Farmacia

Emilio Pol Yanguas

### Asesores en Farmacología

Albín Chaves, Costa Rica  
Rogelio A. Fernández Argüelles, México

### Corresponsales

Rafaela Sierra, Centro América  
Raquel Abrantes, Brasil

### Webmaster

People Walking

### Equipo de Traductores

Nazarena Galeano, Argentina  
Araceli Hurtado, México

### Editores Asociados

Albín Chaves, Costa Rica  
José Humberto Duque, Colombia  
Carlos Durán, Ecuador  
Juan Erviti, España  
Eduardo Espinoza, El Salvador  
Rogelio A. Fernández Argüelles, México  
Corina Bontempo Duca de Freitas, Brasil  
Duilio Fuentes, Perú  
Adriane Fugh-Berman, Estados Unidos  
Volnei Garrafa, Brasil  
Sergio Gonorazky, Argentina  
Ricardo Martínez, Argentina  
Peter Maybarduk, Estados Unidos  
Luis Carlos Saíz, España  
Juan Carlos Tealdi, Argentina  
Federico Tobar, Kenia  
Claudia Vaca, Colombia

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

Los materiales que se envíen para publicarse en uno de los números deben ser recibidos con treinta días de anticipación a su publicación. El envío debe hacerse preferiblemente por correo electrónico, a ser posible en Word o en RTF, a Núria Homedes ([nhomedes@gmail.com](mailto:nhomedes@gmail.com)). 632 Skydale Dr, El Paso Tx 79912. Teléfono: (202) 9999079 ISSN 2833-129X DOI 10.5281/zenodo.20033045

## Índice

Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2026; 29(2)

### Novedades sobre la Covid

<b>Administración simultánea de una vacuna de ARNm contra la covid-19 y una vacuna antigripal: No hay señales de seguridad notables</b> <i>Prescrire International</i> 2026; 35 (277): 22	1
<b>Vacunas de ARNm contra la covid-19: una revisión de sus efectos adversos (continuación)</b> <i>Prescrire International</i> 2026; 35 (278): 49-51	1

### Medicamentos a Evitar

<b>Para ofrecer una mejor atención al paciente: medicamentos a evitar en 2026</b> <i>Prescrire International</i> 2026; 35 (278): 54 (1)- 54 (12)	4
<b>Principales cambios en la actualización 2026 de la lista de medicamentos a evitar de Prescrire</b> <i>Prescrire International</i> 2026; 35 (278): 55	14
<b>Fezolinetant (Veoza) para los sofocos relacionados con la menopausia</b> <i>Prescrire International</i> 2026; 35 (277): 5-8	15
<b>Tadalafil (Adcirca) para la hipertensión arterial pulmonar a partir de los dos años</b> <i>Prescrire International</i> 2025; 34 (276): 288	18
<b>Vacuna atenuada contra el chikungunya (IXCHIQ)</b> <i>Prescrire International</i> 2025; 34 (276): 285-288	19

### Innovación

<b>Aflibercept de 8 mg inyectable (EYLEA) para la DMAE neovascular o el edema macular diabético</b> <i>Prescrire International</i> 2025; 34 (276): 292-294	22
<b>Amivantamab (Rybrevant) como tratamiento de primera línea del cáncer pulmonar no microcítico con mutaciones de inserción en el exón 20 del EGFR</b> <i>Prescrire International</i> 2026; 35 (278): 47	24
<b>Baricitinib (Olmiant) para la artritis idiopática juvenil</b> <i>Prescrire International</i> 2026; 35 (278): 40	25
<b>Danicopán (Voydeya) para la hemoglobinuria paroxística nocturna</b> <i>Prescrire International</i> 2025; 34 (276): 291-292	25
<b>Dupilumab (Dupixent) para la esofagitis eosinofílica</b> <i>Prescrire International</i> 2026; 35 (277):8-9	27
<b>Enfortumab vedotina (Padcev) + pembrolizumab (Keytruda) para el carcinoma urotelial irrecable o metastásico</b> <i>Prescrire International</i> 2026; 35 (278): 41-42	29
<b>Iptacopán (Fabhalta) para la hemoglobinuria paroxística nocturna</b> <i>Prescrire International</i> 2025; 34 (276): 289-290	30
<b>Letermovir (Prevymis) para prevenir la infección por CMV tras un trasplante de riñón</b> <i>Prescrire International</i> 2026; 35 (277):13	32
<b>Maralixibat (Livmarli) para la colestasis intrahepática familiar progresiva</b> <i>Prescrire International</i> 2026; 35 (278): 46	33
<b>Momelotinib (Omjjara) para la mielofibrosis</b> <i>Prescrire International</i> 2026; 35 (277):10-11	34
<b>Nerandomilast. La FDA aprueba el nerandomilast (Jascayd) para dos tipos de fibrosis pulmonar</b> <i>Worst Pills, Best Pills</i> , marzo de 2026	36

<b>Nirsevimab (Beyfortus) como prevención para ciertos bebés durante la exposición a su segunda temporada de VRS</b> <i>Prescrire International</i> 2026; 35 (278): 45-46	37
<b>Pegcetacoplán como tratamiento de primera línea para la hemoglobinuria paroxística nocturna: no se demostró que represente un avance terapéutico</b> <i>Prescrire International</i> 2025; 34 (276): 290	39
<b>Pembrolizumab (Keytruda) después de la cirugía, o tanto antes como después de la cirugía, para ciertos tipos de cáncer de pulmón</b> <i>Prescrire International</i> 2026; 35 (278): 39-40	39
<b>Pembrolizumab (Keytruda) en ciertos tipos de cáncer renal, después de la cirugía</b> <i>Prescrire International</i> 2026; 35 (278):41-42	41
<b>Rucaparib (Rubraca) para el cáncer de ovario “avanzado”, como tratamiento de “mantenimiento” después de la quimioterapia de primera línea</b> <i>Prescrire International</i> 2026; 35 (277):12	42
<b>Tenecteplasa. Viales de 5.000 unidades de tenecteplasa (Metalyse) para el ictus isquémico agudo</b> <i>Prescrire International</i> 2026; 35 (278): 44	43
<b>Tofersén para la esclerosis lateral amiotrófica: “beneficio terapéutico insuficiente”</b> <i>Prescrire International</i> 2025; 34 (276): 296	43
<b>Sotatercept (Winrevair) para la hipertensión arterial pulmonar</b> <i>Prescrire International</i> 2026; 35 (278): 33-35	44
<b>Vacuna contra el Ébola rVSV-Zebov (Ervebo) para niños durante un brote de enfermedad por el virus del Ébola</b> <i>Prescrire International</i> 2026; 35 (278): 48	47
<b>Vacuna RSVPreF3/AS01E (Arexvy) a partir de los 50 años</b> <i>Prescrire International</i> 2026; 35 (277):15	47
<b>Vacuna RSVPreF de ARNm (mResvia) para prevenir las infecciones por el VRS a partir de los 60 años</b> <i>Prescrire International</i> 2026; 35 (277): 14-15	48

---

## Cannabis Medicinal

---

<b>Nuevo estudio: El uso de cannabidiol se asocia al aumento de las enzimas hepáticas en adultos sanos</b> <i>Worst Pills, Best Pills</i> , enero de 2026	49
<b>Reglamentación del Cannabis medicinal en Colombia</b> Salud y Fármacos	51

---

## Resistencia Antimicrobiana

---

<b>Preferencias de los médicos al prescribir antibióticos para la neumonía adquirida en la comunidad y las infecciones complicadas del tracto urinario: Un experimento nacional de elección discrecional</b> D Hong, AS Kesselheim, JP Metlay, JH Powers, R Morlock, WB Feldman	52
<b>Resistencia antimicrobiana: Situación actual y estrategia global para abordarla</b> <i>Fundación Femeba</i> , marzo de 2026	52
<b>Dos estudios revelan graves deficiencias en las recomendaciones sobre antibióticos en atención primaria. FORMINDEP exige una respuesta de la Autoridad Nacional de Salud (ANS) francesa</b> <i>FORMINDEP</i> , 13 de enero de 2026	53

---

## Prescripción

---

<b>Aneugénicos, clastógenos y mutágenos. Esclerosis múltiple: cuidado con los medicamentos genotóxicos, tanto en mujeres como en hombres</b> <i>Prescrire International</i> 2025; 34 (276): 300-301	54
--	----

<b>Metotrexato semanal: la EMA encarga una evaluación de las medidas de minimización de riesgos</b> <i>Prescrire International</i> 2025; 34 (276): 305-307	56
<b>Diabetes tipo 2 y metformina</b> ( <i>Type 2 diabetes and metformin</i> ) <i>Prescrire International</i> 2026; 35 (278): 18	58
<b>Eficacia y efectos adversos de los analgésicos opioides para el dolor agudo:</b> <b>Revisión general de revisiones sistemáticas y metaanálisis</b> S. Mathieson, J.R. Zadro, S.W. Narayan <i>et al.</i>	59

---

## El Adulto Mayor

---

<b>Avances y brechas de la prescripción inapropiada en adultos mayores</b> Salud y Fármacos	61
<b>Seguridad farmacológica de los adultos mayores al egreso de servicios de urgencias hospitalarias</b> Salud y Fármacos	62
<b>La FDA recomienda un monitoreo más temprano mediante resonancia magnética de los pacientes con Alzheimer tratados con <i>lecanemab</i> (Leqembi)</b> <i>Worst Pills, Best Pills</i> , febrero de 2026	62
<b>Vacunas contra el VRS: síndrome de Guillain-Barré</b> <i>Prescrire International</i> 2026; 35 (277):24	63
<b>Polifarmacia en adultos mayores</b> Salud y Fármacos	64
<b>Oncología</b>	
<b>Los presuntos beneficios de la Inteligencia Artificial en oncología</b> <i>Salud y Fármacos</i> , 26 de marzo de 2026	65

---

## Salud de la Mujer y los Niños

---

<b>Embarazo y medicamentos “modificadores de la enfermedad” para tratar la esclerosis múltiple: ¿cuáles son las consecuencias para el feto?</b> <i>Prescrire International</i> 2025; 34 (276): 297-302	66
<b>Embarazo y vacunas de ARNm contra la covid-19 autorizadas en la Unión Europea (continuación)</b> <i>Prescrire International</i> 2026; 35 (278): 50	71
<b>AINE al inicio del embarazo: malformaciones congénitas (continuación)</b> <i>Prescrire International</i> 2025; 34 (276): 303	72
<b>Triptanes y lactancia: mastalgia y problemas con la secreción de leche</b> <i>Prescrire International</i> 2026; 35 (277):25	72
<b>The Lancet advierte sobre un informe que lleva mucho tiempo bajo escrutinio, en relación con un bebé intoxicado por opioides a través de la leche materna</b> Kate Travis	73
<b>Los riesgos cardiovasculares de la terapia hormonal en la menopausia pueden depender de la edad de la paciente y del momento en que se inicia el tratamiento</b> <i>Worst Pills, Best Pills</i> , marzo de 2026	75
<b>Vacuna RSVPreF en embarazadas: riesgos significativos</b> <i>Prescrire International</i> 2026; 35 (277): 21	77
<b>Profilaxis preexposición para el VIH (PPrE) en mujeres</b> <i>Prescrire International</i> 2026; 35 (278): 19	78
<b>Anticoncepción hormonal: trombosis venosa profunda</b> <i>Prescrire International</i> 2026; 35 (278): 53	78

<b>Socavando injustificadamente el éxito de la vacunación contra la hepatitis B</b> <i>Worst Pills Best Pills</i> , enero de 2026	79
<b>Efectos adversos del <i>nirsevimab</i>: datos limitados después de una temporada de uso en lactantes</b> <i>Prescrire International</i> 2026; 35 (277): 20-22	80

---

## Salud Mental

---

<b>Veredicto de Trust the Evidence: Antidepresivos para tratar la depresión leve</b> Tom Jefferson, Carl Heneghan	82
<b>La FDA, el autismo, la <i>leucovorina</i> y la deficiencia cerebral de folato</b> <i>Worst Pills, Best Pills</i> , febrero de 2026	85
<b>Los diagnósticos psiquiátricos no pueden atacar a las personas, pero la cosificación de los problemas de salud mental es perjudicial</b> Peter C. Gøtzsche	86
<b>Eficacia incierta y riesgos de la <i>melatonina</i> en niños</b> Salud y Fármacos	87
<b>Risperidona en solución oral para niños: sobredosis causadas por jeringas orales inadecuada</b> <i>Prescrire International</i> 2026; 35 (278): 17-18	88
<b>Litio: insuficiencia renal</b> <i>Prescrire International</i> 2026; 35 (278): 53	89

---

## Farmacia

---

<b>Poblaciones vulnerables en las que aumenta el riesgo de errores de medicación</b> Salud y Fármacos	90
<b>Sistemas Personalizados de Dosificación en el País Vasco (España)</b> Salud y Fármacos	91
<b>El papel de los farmacéuticos en la profilaxis del VIH: una revisión exploratoria de los servicios, intervenciones y resultados de los farmacéuticos</b> G.M.B. Tiguman, A.V. Barbosa das Dores, P.M. Aguiar.	91
<b>Transformación del mercado farmacéutico en Colombia</b> Salud y Fármacos	92
<b>De la farmacia a la hemodiálisis: cómo el uso indiscriminado de medicamentos amenaza la función renal</b> I. Araújo de Assis Pantaleão; M. Melo Peixoto; L. Rodrigues Azevedo de Bessa; F.L. de Souza Filo, et al	93

---

## Utilización

---

<b>La OPS pide reforzar la farmacovigilancia ante reportes de uso indebido de medicamentos GLP-1 indicados para tratar la obesidad en adultos</b> <i>Organización Panamericana de la Salud</i> , 3 de marzo de 2026	93
<b>La farmacia llegó al río</b> M. Fontana	94
<b>Los medicamentos y su huella ambiental: estudio exploratorio de la gestión de sus residuos en una ciudad argentina</b> M. Fontana	95
<b>Gestión posconsumo de medicamentos en Argentina: escenario local frente al contexto internacional</b> M Fontana, E Vicentín, N Gonzalez-Vidal	96
<b>Automedicación y aumento del uso indebido de opioides y otras sustancias en México</b> Salud y Fármacos	96

---

## Novedades sobre la Covid

### Administración simultánea de una vacuna de ARNm contra la covid-19 y una vacuna antigripal:

#### No hay señales de seguridad notables

(Co-administration of an mRNA covid-19 vaccine and an influenza vaccine: no notable safety signal)

Prescrire International 2026; 35 (277): 22

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2026; 29(2)*

**Tags:** Vacunas ARNm contra covid-19; vacuna contra covid-19, vacuna antigripal, *tozinamerán*, *elasomerán*

En 2022, según evidencia de baja calidad procedente de un estudio epidemiológico realizado en EE UU, que incluyó a aproximadamente 1.000 pacientes, la administración simultánea de una vacuna contra la covid-19 de ARNm y una vacuna antigripal pareció aumentar levemente el riesgo de efectos adversos locales y sistémicos durante la semana posterior, en comparación con administrar únicamente la vacuna contra la covid-19.

Sin embargo, en 2021, un ensayo clínico comparativo aleatorizado realizado en el Reino Unido, que incluyó a 700 pacientes que habían recibido la vacuna antigripal o un placebo junto con la vacuna contra la covid-19, no mostró diferencias en la incidencia de reacciones sistémicas tales como fiebre, escalofríos, artralgia y mialgia, fatiga, cefalea, malestar general o trastornos gastrointestinales durante los siete días posteriores a la administración de las vacunas [1].

En 2024, los resultados de otro ensayo clínico comparativo aleatorizado coincidieron con los hallazgos del estudio epidemiológico. Este ensayo clínico se llevó a cabo en EE UU entre 2021 y 2023 e incluyó a 335 adultos y niños de 5 años o más. Tras la aleatorización, los participantes recibieron simultáneamente *tozinamerán* o *elasomerán* (o sus adaptaciones posteriores) y o bien una dosis de vacuna antigripal (seguida de una dosis de solución salina entre 8 y 15 días después) o una

dosis de solución salina (seguida de la vacuna antigripal entre 8 y 15 días después).

El personal que administró las inyecciones sabía si estaba administrando la vacuna o un placebo. Las inyecciones intramusculares de la vacuna contra la covid-19 de ARNm se aplicaron en un brazo y, en el otro brazo, la vacuna antigripal o la solución salina utilizada como placebo. Durante la semana posterior a las inyecciones, las reacciones locales en el sitio de aplicación y las reacciones sistémicas (fiebre, escalofríos, mialgia, artralgia, cefalea, fatiga, náuseas, vómitos y diarrea) parecieron ser ligeramente más frecuentes cuando ambas vacunas se administraron de manera concomitante, pero no se observó un aumento de reacciones graves [2].

Tampoco se identificó ninguna señal de seguridad relevante tras la administración simultánea de una vacuna contra la covid-19 de ARNm y una vacuna antigripal en los datos procedentes de dos sistemas de vigilancia epidemiológica estadounidenses: el Sistema para Reportar Eventos Adversos a las Vacunas (Vaccine Adverse Event Reporting System o VAERS) y el Enlace de Datos sobre Seguridad de las Vacunas (Vaccine Safety Datalink o VSD) [2].

#### Referencias

1. Prescrire Rédaction “Administrer en même temps un vaccin covid-19 à ARN messenger et un vaccin grippe: quels effets indésirables?” *Rev Prescrire* 2022; 42 (470): 911-912.
2. Walter EB et al. “Safety of simultaneous vs sequential mRNA COVID-19 and inactivated Influenza vaccines: A randomized clinical trial” *JAMA Netw Open* 2024; 7 (11): e2443166.

### Vacunas de ARNm contra la covid-19: una revisión de sus efectos adversos (continuación)

(mRNA covid-19 vaccines: a review of adverse effects (continued))

Prescrire International 2026; 35 (278): 49-51

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2026; 29(2)*

**Tags:** Vacunas ARNm contra covid-19; efectos adversos vacuna contra covid-19, *tozinamerán* y neuropatía periférica, Comirnaty, *elasomerán*, Spikevax; adaptación de vacunas contra covid a nuevas cepas SARS-CoV-2; *tozinamerán* y *riltozinamerán*; *elasomerán* y *imelasomerán*; *tozinamerán* más *fantozinamerán*; *elasomerán* más *davesomerán*; *raxtozinamerán*; *bretovamerán*; *andusomerán*

- Después de las dos primeras vacunas de ARN mensajero (ARNm) contra la covid-19, *tozinamerán* (Comirnaty) y *elasomerán* (Spikevax), en la Unión Europea se autorizaron otras vacunas de ARNm bivalentes o monovalentes, adaptadas a las nuevas cepas circulantes del SARS-CoV-2.
- A mediados de 2025, se disponía de varias revisiones de los efectos adversos notificados que habían sido analizados por las agencias reguladoras de medicamentos de Europa y Francia, con un seguimiento de aproximadamente 4,5 años, durante los

cuales se administraron cientos de millones de dosis de estas vacunas en Europa.

- La neuropatía periférica se ha identificado como un posible efecto adverso nuevo del *tozinamerán*. Las autoridades de salud siguen monitoreando otras señales de seguridad.
- La hemorragia posmenopáusica, las convulsiones y el síndrome de Guillain-Barré no parecen estar relacionados con las vacunas de ARNm contra la covid-19.

A finales de 2020, en la Unión Europea se comercializaban dos vacunas de ARN mensajero (ARNm) contra la covid-19: *tozinamerán* (Comirnaty - Pfizer y BioNTech) y *elasomerán* (Spikevax- Moderna) [1]. Posteriormente, estas vacunas de ARNm contra la covid-19 se adaptaron a las nuevas cepas

circulantes del SARS-CoV-2. Se autorizaron vacunas bivalentes dirigidas contra las variantes Ómicron BA.1 y Ómicron BA.4-5, además de la cepa original: *tozinamerán + riltozinamerán* (Comirnaty Original/Omicron BA.1), *tozinamerán + famtozinamerán* (Comirnaty Original/Omicron BA.4-5), *elasomerán + imelasomerán* (Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1), y *elasomerán + davesomerán* (Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5).

Después de estas vacunas llegaron las vacunas monovalentes adaptadas a las variantes Ómicron XBB.1.5 y Ómicron JN.1: *raxtozinamerán* (Comirnaty Omicron XBB.1.5), *bretovamerán* (Comirnaty JN.1), y *andusomerán* (Spikevax XBB.1.5) [2-5].

En 2022, *Prescrire* publicó una revisión inicial de los efectos adversos de las vacunas de ARNm contra la covid-19 [1]. Para esta revisión actualizada, publicada en *La Revue Prescrire* en octubre de 2025, la revisión bibliográfica abarcó hasta mayo de 2025 (vea “Búsqueda bibliográfica y metodología”).

### Un breve repaso del perfil de efectos adversos en 2022

A mediados de 2022, se habían identificado numerosos efectos adversos, que en su mayoría no eran graves, específicamente: reacciones locales (dolor, hinchazón y enrojecimiento en el lugar de la inyección); reacciones relacionadas con el proceso de la vacunación (desmayos, hiperventilación, mareos, palpitaciones, taquicardia, alteraciones de la presión arterial y sudoración); reacciones sistémicas relacionadas con la estimulación inmune inducida por la vacunación (sudores, mialgia, artralgia, náuseas, vómitos, diarrea, disminución del apetito); reacciones de hipersensibilidad; hipertensión y síndrome de fuga capilar; y parestesia e hipoestesia.

Además, se habían detectado algunos efectos adversos raros: miocarditis, que suele ocurrir durante las dos semanas posteriores a la segunda inyección y afecta principalmente a adolescentes u hombres menores de 30 años; y casos de síndrome inflamatorio multisistémico en adolescentes, que se presenta principalmente con fiebre alta, malestar general y trastornos cardiovasculares [1,6,7].

**No aparecieron señales de seguridad nuevas.** A fines de 2023, el número total de dosis distribuidas en todo el mundo era de casi cinco mil millones de *tozinamerán* (o sus adaptaciones posteriores) y *raxtozinamerán*, incluyendo 530 millones en Europa, y un poco más de mil millones de *elasomerán* (o sus adaptaciones posteriores) y *andusomerán*, incluyendo alrededor de 280 millones en Europa (a). En Europa, tras la evaluación del sexto informe periódico de seguridad (PSUR) sobre los efectos adversos con estas vacunas notificados entre junio y diciembre de 2023, el comité de farmacovigilancia de la EMA (PRAC) no identificó ninguna señal de seguridad nueva [8, 9].

En Francia, a principios de 2024, el número total de vacunas administradas era de aproximadamente 128 millones de *tozinamerán* y aproximadamente 24 millones de *elasomerán*. La 21<sup>va</sup> encuesta nacional francesa de farmacovigilancia sobre los efectos adversos notificados con *tozinamerán* entre enero de 2023 y febrero de 2024, y la 19<sup>a</sup> encuesta de los efectos adversos notificados con *elasomerán* durante el mismo período también concluyeron que no había señales de seguridad nuevas.

De hecho, el comité de farmacovigilancia de la Agencia Francesa de Productos para la Salud (ANSM) estaba a favor de cerrar las encuestas sobre estas vacunas, pero “con la posibilidad de reabrir las para ciertas señales posibles de seguridad si se descubre nueva evidencia, incluyendo los llamados casos notables” [10-12].

A principios de 2024, un informe sobre los efectos adversos de las vacunas contra la covid-19 de la Oficina Parlamentaria para la Evaluación de las Opciones Científicas y Tecnológicas (OPECST) de Francia señaló que el programa nacional de monitoreo de farmacovigilancia (fechas no especificadas) no había revelado ninguna señal de seguridad notable tras el uso de vacunas de ARNm contra la covid-19 dirigidas a las variantes Ómicron [5].

### Todavía se están monitoreando algunas señales de seguridad.

A mediados de 2022, se estaban investigando posibles vínculos entre las vacunas de ARNm contra la covid-19 y ciertas señales de seguridad, en particular: enfermedades inflamatorias crónicas, trastornos hematológicos o hepáticos, y amiotrofia neurálgica del hombro (síndrome de Parsonage-Turner) [1].

A mediados de 2025, estas señales aún se estaban monitoreando, particularmente la polimialgia reumática, la hemofilia adquirida y la hepatitis autoinmune, así como otras señales posibles, como el síndrome de fatiga crónica, los acúfenos y el herpes zóster [10, 11].

**Casos raros de neuropatía periférica.** En 2024, las autoridades de salud francesas y europeas identificaron una nueva señal de seguridad para el *tozinamerán*: la neuropatía periférica, que se presenta principalmente con sensación de pinchazos dolorosos o ardor en los brazos o las piernas. A principios de 2024, en la base de datos nacional francesa de farmacovigilancia se habían notificado 32 casos que ocurrieron después de la vacunación, 10 de los cuales se confirmaron, y no se encontró ninguna otra causa [10].

También se han publicado otros casos, con síntomas que persisten durante varios meses y remiten con el tiempo, sin tratamiento sintomático [13, 14]. Un análisis que utilizó la base de datos europea de farmacovigilancia (EudraVigilance) y la de la OMS (VigiBase) mostró una sobrerrepresentación de este tipo de neuropatía periférica con el *tozinamerán*, en comparación con todos los demás fármacos en las dos bases de datos [8].

### Trastornos que no parecen estar relacionados con las vacunas estudiadas.

A mediados de 2022, las revisiones de los informes de varias agencias reguladoras de medicamentos, así como los estudios epidemiológicos, no habían mostrado ningún vínculo entre las vacunas de ARNm contra la covid-19 y la trombosis, la embolia pulmonar o el infarto agudo de miocardio [1].

Tras una evaluación europea de los PSUR realizada a finales de 2024, también parece que la hinchazón de las mamas, la mastitis y la sordera neurosensorial no están relacionadas con el *tozinamerán*, el *raxtozinamerán*, el *elasomerán* o el *andusomerán*, que la oclusión vascular retiniana no está relacionada con el *tozinamerán* o el *raxtozinamerán*, y que la hemorragia posmenopáusica y la nefropatía por inmunoglobulina

A no están relacionadas con el *elasomerán* (ya sea la forma original o bivalente) o el *andusomerán* [8, 9].

En Francia, el análisis de 368 casos de convulsiones graves notificados en la base de datos nacional de farmacovigilancia no identificó ninguna señal que las vinculara con el *tozinamerán* [10].

A mediados de 2022, la parálisis facial periférica aguda (parálisis de Bell) no parecía ser un efecto adverso de las vacunas de ARNm contra la covid-19, ni siquiera un efecto adverso raro [1], y no hubo cambios en 2025. Lo mismo ocurrió con otros trastornos neurológicos, como la mielitis transversa (según un estudio de cohorte que utilizó datos de la Red Global de Datos de Vacunas (Global Vaccine Data Network), que incluye más de 99 millones de vacunados en ocho países) y el síndrome de Guillain-Barré (según varios estudios epidemiológicos que incluyen varios millones de vacunados, además de análisis de datos registrados en VigiBase) [5, 15-19].

A mediados de 2022, no parecía probable que existieran vínculos entre las vacunas de ARNm contra la covid-19 y varios trastornos menstruales, como amenorrea, retrasos del periodo, metrorragia y menorragia [1]. En 2025, los resúmenes europeos de las características del producto (RCP) de Comirnaty y Spikevax solo mencionaban la metrorragia “no grave y temporal” [5, 20, 21].

En EE UU, a principios de 2025, los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) no mencionaban ningún nuevo efecto adverso habitual de las vacunas de ARNm contra la covid-19.

### En la práctica, pocos cambios en el perfil de efectos adversos.

A principios de 2026, el perfil de efectos adversos de las vacunas de ARNm contra la covid-19 sigue siendo muy similar al que *Prescrire* publicó en 2022.

### Revisión producida de manera colectiva por el Equipo Editorial de *Prescrire*, sin conflictos de interés

#### Búsqueda bibliográfica y metodología

Nuestra búsqueda bibliográfica se basó en el monitoreo prospectivo continuo, en la biblioteca de *Prescrire*, de los contenidos de las publicaciones internacionales más importantes y de los boletines que son miembro de la Sociedad Internacional de Boletines de Medicamentos (ISDB), en y la consulta sistemática de los recursos de farmacología clínica (“Martindale: The Complete Drug Reference” y “Stockley's Drug Interactions”).

Además, hicimos búsquedas hasta el 10 de mayo de 2025 en las bases de datos Embase (2022-semana 19 de 2025) y Medline (2022- semana 5 de abril de 2025), y consultamos los sitios en línea de las siguientes organizaciones: ANSM, CDC, EMA, ENCePP, FDA, OMS, Health Canada y TGA.

Esta revisión se preparó utilizando la metodología habitual de *Prescrire*, que incluye, en particular, la verificación de la elección de los documentos y su análisis, revisión externa y múltiples controles de calidad.

*a-* En el resto de este artículo, los nombres “tozinamerán” o “elasomerán” implican “(o sus adaptaciones posteriores)”.

#### Referencias:

1. Prescrire Editorial Staff “Messenger RNA covid-19 vaccines: a review of their adverse effects as of mid-2022” *Prescrire Int* 2022; **31** (242): 270-274.
2. Prescrire Rédaction “Vaccins covid-19 à ARNm bivalents ciblant aussi le variant Omicron: plus d’anticorps” *Rev Prescrire* 2022; **42** (469): 805-806.
3. Prescrire Editorial Staff “Covid-19 vaccine raxtozinameran (Comirnaty Omicron XBB.1.5°)” *Prescrire Int* 2024; **33** (255): 14.
4. Prescrire Rédaction “Commercialisation effective - Comirnaty JN.1° dispersion pour injection intramusculaire” *Rev Prescrire* 2024; **44** (493): 822-823.
5. Office parlementaire d’évaluation des choix scientifiques et technologiques “Rapport sur les effets indésirables des vaccins et les dernières évolutions des connaissances scientifiques sur la covid-19” 30 May 2024: 161 pages.
6. Prescrire Editorial Staff “Myocarditis linked to messenger RNA covid-19 vaccines (continued)” *Prescrire Int* 2025; **34** (270): 131-133.
7. Prescrire Editorial Staff “Tozinameran (Comirnaty) and covid-19 in children aged 5-11 years” *Prescrire Int* 2022; **31** (236): 97.
8. EMA - PRAC “Periodic safety update report assessment for Comirnaty. EMEA/H/C/ PSUSA/00010898/202312” 11 July 2024: 246 pages.
9. EMA - PRAC “Periodic safety update report assessment for Spikevax. EMEA/H/C/ PSUSA/00010897/202312” 11 July 2024: 503 pages.
10. CRPV Marseille - CRPV Strasbourg - CRPV Toulouse “Enquête nationale de pharmacovigilance relative aux vaccins contre la covid - Comirnaty” Annual report issue 21, 24 February 2023 to 23 February 2024: 38 pages.
11. CRPV Besançon - CRPV Lille “Enquête nationale de pharmacovigilance relative aux vaccins contre la covid - Spikevax” Annual report issue 19, 24 February 2023 to 23 February 2024: 32 pages.
12. ANSM “Comité scientifique permanent de surveillance et pharmacovigilance - séance du 25 juin 2024 - compte-rendu” 23 September 2024: 21 pages.
13. Mastropaolo M et al. “Small fiber neuropathy triggered by COVID-19 vaccination: Association with FGFR3 autoantibodies and improvement during intravenous immunoglobulin treatment” *Case Rep Neurol* 2023; **15** (1): 6-10.
14. Finsterer J et al. “Small fiber neuropathy with long-term, multifocal paresthesias after a SARS-CoV-2 vaccination” *Clinics (Sao Paulo)* 2023; **78**: 100186.
15. CDC “Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Vaccine Safety” 31 January 2025: 10 pages.
16. Faksova K et al. “COVID-19 vaccines and adverse events of special interest: A multinational Global Vaccine Data Network (GVDN) cohort study of 99 million vaccinated individuals” *Vaccine* 2024; **42** (9): 2200-2211.
17. Abara WE et al. “Reports of Guillain-Barré syndrome after COVID-19 vaccination in the United States” *JAMA Netw Open* 2023; **6** (2): e2253845.
18. Le Vu S et al. “Risk of Guillain-Barré syndrome following COVID-19 vaccines: A nationwide self-controlled case series study” *Neurology* 2023; **101** (21): e2094-e2102.
19. Atzenhoffer M et al. “Guillain-Barré syndrome associated with COVID-19 vaccines: A perspective from spontaneous report data” *Clin Drug Investig* 2022; **42** (7): 581-592.
20. European Commission “SmPC-Comirnaty” 26 September 2024.
21. European Commission “SmPC-Spikevax” 23 April 2025.

## Medicamentos a Evitar

### Para ofrecer una mejor atención al paciente: medicamentos a evitar en 2026

(Towards better patient care: drugs to avoid in 2026)

Prescrire International 2026; 35 (278): 54 (1)- 54 (12)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2026; 29(2)*

- La lista de medicamentos a evitar de *Prescrire* es una revisión que se actualiza anualmente de los medicamentos que son más peligrosos que beneficiosos. Su objetivo es facilitar la elección de tratamientos de gran calidad y prevenir que se perjudique desproporcionadamente a los pacientes.
- *Prescrire* evalúa el balance riesgo-beneficio de un medicamento para tratar un problema clínico específico a través de un procedimiento riguroso que se basa en: una búsqueda bibliográfica sistemática reproducible; el análisis de los datos sobre resultados relevantes para los pacientes; la priorización de la evidencia de mayor calidad; la comparación con el tratamiento de referencia (si lo hay); y la evaluación de los efectos adversos del medicamento (los conocidos, los previsible y los que se sospechan).
- Nuestra revisión de medicamentos a evitar de 2026 incluye a todos los que fueron analizados por *Prescrire* entre 2010 y 2025, y que están autorizados en la Unión Europea o en Francia. Consiste en 108 medicamentos que tienen un balance riesgo-beneficio desfavorable para todas las indicaciones para las que fueron autorizados.
- Para los pacientes afectados, cuando parece que un tratamiento farmacológico es la mejor opción, existen otras alternativas con un balance riesgo-beneficio más favorable. Y, en algunos casos, lo mejor es evitar el uso de un medicamento.
- Incluso cuando se han agotado todas las opciones para tratar a un paciente gravemente enfermo, no se puede justificar su exposición a medicamentos con efectos adversos graves si no se ha demostrado su eficacia clínica. Podría ser aceptable probarlos en ensayos clínicos, siempre que los pacientes involucrados entiendan bien que existe incertidumbre sobre su balance riesgo-beneficio, y conozcan las razones por las que se siguen evaluando; esta información se debe adaptar al nivel de entendimiento de los pacientes. Si deciden no participar en un ensayo clínico, se debe ofrecer un tratamiento sintomático y de apoyo apropiado, para ayudarlos a sobrellevar la falta de opciones basadas en medicamentos que puedan mejorar su pronóstico o su calidad de vida.

Esta es la decimocuarta revisión anual consecutiva de medicamentos a evitar de *Prescrire* [1, 2]. En ella se identifican medicamentos que son más perjudiciales que beneficiosos y se proporcionan las referencias pertinentes. Su objetivo es facilitar que la atención médica sea de gran calidad y prevenir que se perjudique desproporcionadamente a los pacientes. Los medicamentos mencionados (en pocos casos, solo una forma farmacéutica o una dosis específica) se deberían evitar en todas las indicaciones para los que fueron autorizados en Francia o en la Unión Europea.

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

### Una metodología confiable, rigurosa e independiente

Nuestra revisión de medicamentos a evitar de 2026 se basa en los medicamentos y las indicaciones que analizamos en nuestra edición en francés entre 2010 y 2025. Algunos se han analizado por primera vez, mientras que otros han sido reevaluados al disponer de nuevos datos sobre su eficacia o sus efectos adversos.

Uno de los objetivos principales de *Prescrire* es proporcionar a los profesionales de la salud (y, por tanto, a sus pacientes) información confiable y actualizada, libre de cualquier conflicto de interés y que facilite la atención de alta calidad.

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

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

**Comparación con los tratamientos de referencia.** El balance riesgo-beneficio de un medicamento y la elección del tratamiento se deben reevaluar continuamente, a medida que emergen nuevos datos sobre su eficacia o sus efectos adversos. No todos los fármacos son iguales, y no todos los medicamentos nuevos representan un avance clínico. Algunos medicamentos son beneficiosos para algunos problemas, ya que ofrecen una ventaja terapéutica sobre otras opciones disponibles. Otros son más peligrosos que beneficiosos, y no se deberían usar en ningún caso [3].

*Prescrire* evalúa los medicamentos y sus indicaciones, y para hacerlo se basa en una búsqueda bibliográfica sistemática y reproducible; el equipo editorial analiza los datos obtenidos de manera colectiva usando un procedimiento establecido:

– se priorizan los datos sobre la eficacia para dar más importancia a los estudios que aportan evidencia de más calidad, es decir, los ensayos clínicos aleatorizados, de doble ciego y controlados;

- el medicamento se compara con el tratamiento de referencia (que puede no ser un medicamento), si existe alguno, después de haber determinado cuál es el mejor comparador;
- los resultados sobre la eficacia que se analizan son aquellos que evalúan los resultados clínicos más relevantes para los pacientes afectados (como la mortalidad, los síntomas más problemáticos o la calidad de vida, dependiendo del problema) o los criterios indirectos o subrogados (como los marcadores de laboratorio o los datos de imágenes) cuando se ha demostrado que se correlacionan con los resultados clínicos relevantes [4, 5].

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

El perfil de efectos adversos de cada medicamento se evalúa analizando las diferentes señales de seguridad que emergieron durante los ensayos clínicos y los estudios de farmacotoxicología en animales, y considerando su similitud farmacológica con otros medicamentos. Cuando se aprueba un nuevo medicamento, sigue habiendo mucha incertidumbre. Puede que durante los ensayos clínicos no se hayan identificado algunos efectos adversos raros y graves, que pueden detectarse tras varios años de uso rutinario en un gran número de pacientes [3].

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

La mejor manera de minimizar el sesgo subjetivo creado por las evaluaciones no comparativas, sin enmascaramiento, en un pequeño número de pacientes es priorizar los datos experimentales que se obtienen de los pacientes que hayan aceptado participar en ensayos clínicos, en especial si son aleatorizados, de doble ciego y se comparan con el tratamiento estándar [3,4].

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

Pero no se debe tratar a los pacientes que se encuentran en esta situación como conejillos de indias. Las evaluaciones de

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

Sin embargo, todos los pacientes deben tener la opción de negarse a participar en un ensayo clínico o de rechazar un tratamiento de “última oportunidad” que tenga un balance riesgo-beneficio incierto. Aunque el cuidado paliativo, la atención y el tratamiento sintomático no pretenden curar la enfermedad subyacente o detener su empeoramiento, son elementos útiles para el cuidado del paciente.

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

### **108 medicamentos autorizados que son más peligrosos que beneficiosos**

Entre los medicamentos analizados por *Prescrire* entre 2010 y 2025, que están autorizados en Francia o en la Unión Europea, 108 son más peligrosos que beneficiosos en todas las indicaciones para las que están autorizados (a).

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

Los 108 medicamentos incluyen:

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

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

las referencias externas en las que se basó nuestro análisis. Cuando existen mejores opciones, se las menciona brevemente, al igual que los problemas (graves o no) para los que no existe un tratamiento adecuado.

Las diferencias entre la lista de este año y la del año pasado se detallan en el artículo “Cambios principales en la actualización de 2026 de la lista de medicamentos a evitar de *Prescrire*”.

### Cardiología

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

- No se ha demostrado que el *andexanet alfa*, un antídoto de los anticoagulantes de la clase de los inhibidores directos del factor Xa (xabanes), autorizado para pacientes tratados con un xabán que padecen hemorragias graves, mejore los desenlaces clínicos. Expone a los pacientes a un riesgo mayor de eventos tromboembólicos, en particular de ictus isquémico, y no se ha descartado que conlleve un exceso de mortalidad (*Prescrire Int* n°217, 271).

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

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

- La *ivabradina*, un inhibidor de la corriente If cardíaca, puede provocar alteraciones visuales, trastornos cardiovasculares (incluyendo infarto de miocardio), bradicardia posiblemente grave y otras arritmias. No ofrece ninguna ventaja sobre otras opciones disponibles para tratar la angina de pecho o la insuficiencia cardíaca (*Prescrire Int* n°88, 110, 111, 118, 155, 165; *Rev Prescrire* n°403, 413).

Los tratamientos establecidos que han demostrado ser eficaces para tratar la angina de pecho incluyen a los betabloqueantes o, como alternativa, a los bloqueantes de los canales de calcio, como el *amlodipino* y el *verapamilo*. También hay opciones mejores para la insuficiencia cardíaca, dependiendo de la situación del paciente, incluyendo el abstenerse de agregar otro medicamento a un tratamiento optimizado.

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

- El *olmesartán*, un bloqueador del receptor de angiotensina II (BRA o sartán) que se comercializa solo o en combinación con *hidroclorotiazida* o *amlodipino*, no es más eficaz que otros BRA para tratar las complicaciones cardiovasculares de la hipertensión. Sin embargo, puede provocar una enteropatía similar al esprúe que culmine en una diarrea crónica (posiblemente grave) y en pérdida de peso, hepatitis autoinmune y un posible aumento de la mortalidad cardiovascular (*Prescrire Int* n°148, 171, 242; *Rev Prescrire* n°324, 374). De todos los BRA disponibles, es mejor elegir el *losartán* o el *valsartán*, que no parecen tener estos efectos adversos.

- La *ranolazina*, autorizada como un antianginoso con un mecanismo poco comprendido, provoca efectos adversos que son desproporcionados dada su eficacia mínima para reducir la frecuencia de las crisis anginosas, entre los que se incluyen: trastornos gastrointestinales, trastornos neuropsiquiátricos, palpitaciones, bradicardia, hipotensión, prolongación del intervalo QT [Nota de SyF: el intervalo QT es un segmento del trazo electrocardiográfico y su prolongación es un signo de alteración eléctrica del corazón visible en el electrocardiograma - EKG- que es multicausal, y hay varios fármacos que la producen] y edema periférico (*Prescrire Int* n°102; *Rev Prescrire* n°350; *Interactions Médicamenteuses Prescrire*).

- La *trimetazidina*, un medicamento con propiedades inciertas que se usa para tratar la angina de pecho no tiene eficacia demostrada más allá de un efecto modesto sobre los síntomas, que se observa principalmente en las pruebas de esfuerzo. En un ensayo clínico aleatorizado y controlado con placebo en el que participaron 6.000 pacientes con cardiopatía coronaria a quienes se dio seguimiento durante varios años, no fue más eficaz que un placebo para prevenir las crisis anginosas. Sin embargo, la *trimetazidina* puede causar parkinsonismo, alucinaciones, trombocitopenia y reacciones medicamentosas con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome DRESS) (*Prescrire Int* n°84, 100, 106, 266; *Rev Prescrire* n°342, 357, 404, 457).

Es mejor elegir tratamientos para la angina de pecho que tengan un balance riesgo-beneficio mejor establecido, como algunos betabloqueantes o, como alternativa, bloqueantes de los canales de calcio, como el *amlodipino* o el *verapamilo*.

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

### Dermatología

#### Alergias

- La *finasterida* de 1 mg por vía oral y la *finasterida* tópica están autorizadas para tratar la alopecia androgénica. La *finasterida* es un inhibidor de la 5 alfa reductasa que tiene una eficacia muy modesta para este problema. La forma oral aumenta la densidad

capilar en la coronilla de la cabeza en aproximadamente un 10%, mientras que la forma tópica añade un promedio de 13 cabellos más por cm<sup>2</sup> en comparación con un placebo (densidad inicial de aproximadamente 200 cabellos por cm<sup>2</sup>).

El efecto persiste solo mientras se continúa el tratamiento, y la densidad capilar vuelve a los niveles iniciales cuando se lo interrumpe. Entre los efectos adversos notables se encuentran la disfunción sexual (disfunción eréctil, trastornos de la eyaculación, disminución de la libido), depresión, pensamientos suicidas y cáncer de mama. Estos efectos adversos también pueden ocurrir con la *finasterida* tópica (*Prescrire Int* n°175, 196, 248, 275; *Rev Prescrire* n°335, 503). Cuando se elige un tratamiento farmacológico, el *minoxidil* tópico, usado con precaución, es menos riesgoso (**b**).

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

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

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

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

## Diabetes y Nutrición

**Diabetes.** Varios hipoglucemiantes tienen un balance riesgo-beneficio desfavorable. Reducen levemente la glucosa en sangre,

pero no tienen una eficacia probada contra las complicaciones de la diabetes (episodios cardiovasculares, insuficiencia renal, trastornos neurológicos) y tienen muchos efectos adversos. El hipoglucemiante de elección para la diabetes tipo 2 es la *metformina*. Si la *metformina* sola no es suficientemente eficaz, se pueden considerar las siguientes opciones: seguir usando *metformina* y añadir un agonista de GLP-1 por vía subcutánea, como *dulaglutida* o *semaglutida*; añadir una gliflozina, como la *dapagliflozina*, para los pacientes con insuficiencia cardíaca o insuficiencia renal moderada con proteinuria; o añadir insulina si no es prioritario evitar el aumento de peso. Otra alternativa es aumentar ligeramente el nivel deseable de la HbA1c.

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

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

**Pérdida de peso.** El tratamiento para el exceso de peso se basa principalmente en que el paciente haga cambios en la actividad física y la dieta, junto con apoyo psicológico de ser necesario.

- La combinación de *bupropión* + *naltrexona* contiene un medicamento que se relaciona químicamente con algunas anfetaminas (*bupropión*) y un antagonista del receptor opioide (vea también *bupropión* en la sección “Dejar de fumar” de este artículo) (*Prescrire Int* n°164, 262).

- El *orlistat* solo tiene un efecto modesto y pasajero sobre el peso: los pacientes perdieron alrededor de 3,5 kg en comparación con un placebo durante un período de 12-24 meses, pero no hay evidencia de que sea eficaz a largo plazo. Los trastornos gastrointestinales son muy frecuentes, mientras que otros efectos adversos incluyen daño hepático, hiperoxaluria y fracturas en adolescentes.

El *orlistat* modifica la absorción gastrointestinal de varios nutrientes (vitaminas A, D, E y K liposolubles), lo que conlleva un riesgo de hipovitaminosis. También reduce la eficacia de algunos medicamentos (hormonas tiroideas, algunos antiépilépticos). La diarrea grave que provoca el *orlistat* puede reducir la eficacia de los anticonceptivos que se toman por vía oral (*Prescrire Int* n°57, 71, 107, 110; *Interactions Médicamenteuses Prescrire*).

## Gastroenterología

- Las arcillas medicinales, es decir, la *montmorillonita beidellita*, la *diosmectita*, la *hidrotalcita* y el *caolín*, solas o en productos que las combinan con varios ingredientes, se usan para tratar diferentes trastornos gastrointestinales, incluyendo diarrea, acidez y enfermedad por reflujo gastroesofágico, pero se deberían evitar porque están contaminadas de forma natural con

plomo. El plomo tiene toxicidad neurológica, hematológica, renal, cardiovascular y reproductiva, y la gravedad de la mayoría de estos efectos tóxicos aumenta con la dosis a la que se exponen los pacientes (*Prescrire Int* n°203; *Rev Prescrire* n°429, 430).

En los casos de diarrea, la arcilla altera la apariencia de las deposiciones sin reducir la pérdida de fluidos ni el riesgo de deshidratación. Para la enfermedad por reflujo gastroesofágico sin complicaciones, cuando el tratamiento farmacológico parece beneficioso, hay otros medicamentos con un balance riesgo-beneficio favorable, como los tratamientos cortos con dosis moderadas de antiácidos sin arcilla, por ejemplo, el *bicarbonato de sodio + alginato de sodio*.

- Los neurolépticos *domperidona*, *droperidol* y *metopimazina* conllevan un riesgo de arritmias y muerte súbita; la *domperidona* y la *metopimazina* conllevan al menos un riesgo de ictus isquémico. Estos efectos adversos son desproporcionados si se consideran los síntomas que deben tratar (náuseas y vómitos, y reflujo gastroesofágico en el caso de la *domperidona*) y su poca eficacia (*Prescrire Int* n°129, 144, 175, 176, 179, 193, 230, 243, 265; *Rev Prescrire* n°403, 404, 505).

Existen otros medicamentos con un balance riesgo-beneficio favorable para la enfermedad por reflujo gastroesofágico, como los antiácidos sin arcilla o, cuando los síntomas son graves o persistentes, el *omeprazol* durante un máximo de pocas semanas, siempre que se planee cómo discontinuarlo al iniciar el tratamiento y que el paciente entienda la importancia de cambiar de tratamiento si padece síntomas de abstinencia. Para los casos raros en los que el tratamiento con un neuroléptico antiemético parece justificado, la *metoclopramida* tiene un balance riesgo-beneficio más favorable.

La *metoclopramida* también provoca episodios cardíacos graves, pero tiene una eficacia probada para tratar las náuseas y los vómitos. Sin embargo, es esencial mantener la exposición del paciente al mínimo, evitar el uso continuo, controlar a los pacientes con frecuencia y tomar en cuenta las interacciones.

- La *prucaloprida*, un medicamento relacionado químicamente con los neurolépticos está autorizada para tratar el estreñimiento crónico, pero solo tiene una eficacia modesta y únicamente en alrededor de uno de cada seis pacientes. Su perfil de efectos adversos no está bien documentado e incluye, en particular, trastornos cardiovasculares (palpitaciones, episodios cardiovasculares isquémicos y una posible prolongación del intervalo QT), depresión, pensamientos suicidas y teratogénesis (*Prescrire Int* n°116, 137, 175).

No hay justificación para exponer a los pacientes con un simple estreñimiento a tales riesgos. Si las medidas dietéticas no tienen suficiente eficacia, los laxantes formadores de bolo, los osmóticos o, muy ocasionalmente, otros laxantes (lubricantes, estimulantes o preparados rectales), usados con cuidado y paciencia, son opciones más seguras que la *prucaloprida*.

- La *tintura de opio*, un “caldo” que contiene varios compuestos de la amapola *Papaver somniferum* L., está autorizada para tratar la diarrea grave. El opioide *loperamida* solo, como complemento de la rehidratación, es una elección más prudente para tratar este

problema que el uso de una multitud de sustancias derivadas de la amapola (*Rev Prescrire* n°466).

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

### Ginecología y Endocrinología

**Menopausia.** A comienzos de 2026, lo prudente para las mujeres que padecen síntomas menopáusicos muy molestos (incluyendo sofocos, sudores nocturnos, sequedad y atrofia vaginal) es recurrir únicamente a medidas no farmacológicas o considerar el tratamiento de reemplazo hormonal durante el tiempo más corto posible. Las mujeres con riesgo de padecer eventos tromboembólicos o con un riesgo mayor de padecer tumores dependientes de estrógenos, como cáncer de mama o de endometrio, no deben usar tratamientos de reemplazo hormonal.

- El *fezolinetant*, un medicamento usado para bloquear los receptores de neuroquinina 3 (NK3), que participan en la termorregulación, está autorizado para tratar los sofocos relacionados con la menopausia, pero su eficacia es muy modesta. Conlleva riesgos de hepatotoxicidad, trastornos gastrointestinales, trastornos neuropsiquiátricos y dolor en diferentes zonas. Se debe tener en cuenta un posible aumento del riesgo de cáncer (*Prescrire Int* n°277).

- La *tibolona*, una hormona esteroide sintética autorizada como tratamiento de reemplazo hormonal durante la menopausia, tiene propiedades androgénicas, estrogénicas y progestagénicas. Al igual que las combinaciones de estrógeno y progestágeno, conlleva un riesgo de efectos adversos cardiovasculares y de cáncer (sobre todo cáncer de mama y de endometrio), pero tiene más efectos adversos debido a sus propiedades androgénicas (*Prescrire Int* n°83, 111, 137; *Rev Prescrire* n°427).

### Enfermedades infecciosas

- La *moxifloxacina*, un antibiótico del grupo de las fluoroquinolonas que no es más eficaz que otros antibióticos de esta clase, puede causar necrólisis epidérmica tóxica y hepatitis fulminante, y también se ha asociado a un aumento del riesgo de trastornos cardíacos (*Prescrire Int* n°62, 103, 117; *Rev Prescrire* n°371). Otras fluoroquinolonas, como la *ciprofloxacina* o la *ofloxacina*, son mejores opciones.

### Neurología

**Enfermedad de Alzheimer.** Los inhibidores de la colinesterasa autorizados para tratar la enfermedad de Alzheimer y la *memantina* tienen una eficacia mínima y pasajera, y no se ha demostrado que enlentezcan la progresión hacia la dependencia. Tienen efectos adversos graves y, en ocasiones, mortales, y múltiples interacciones farmacológicas que pueden ser peligrosas y son especialmente problemáticas porque estos medicamentos se usan a largo plazo (*Prescrire Int* n°128, 150; *Rev Prescrire* n°363).

Al manejar los casos de Alzheimer, las prioridades consisten en ayudar a organizar la vida diaria del paciente, mantenerlo activo y proporcionar apoyo y ayuda a los cuidadores y a los miembros de su familia. En Francia, cuando el seguro médico nacional dejó de reembolsar estos medicamentos, no se observó un aumento del número de consultas ni de las tasas de exposición a psicotrópicos entre los pacientes que previamente se habían expuestos con regularidad a al menos uno de estos medicamentos a los que se retiró la cobertura (*Prescrire Int* n°228).

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

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

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

- El *alemtuzumab*, un anticuerpo monoclonal antilinfocitario, tiene una eficacia incierta y no ha demostrado aportar ventajas sobre el *interferón beta-1a*. Tiene muchos efectos adversos graves y, en ocasiones, mortales, en particular: reacciones relacionadas con la infusión (incluyendo fibrilación auricular e hipotensión), infecciones, trastornos autoinmunes frecuentes (incluyendo trastornos autoinmunes de la tiroides, púrpura trombocitopénica inmunitaria, citopenia, nefropatía y hepatitis), infarto de miocardio, hemorragia pulmonar, ictus y disección arterial cervicocéfálica (*Prescrire Int* n°158, 218, 276; *Rev Prescrire* n°384, 428).

- El *natalizumab*, otro anticuerpo monoclonal inmunosupresor, puede provocar infecciones oportunistas posiblemente mortales, incluyendo leucoencefalopatía multifocal progresiva, reacciones de hipersensibilidad que pueden ser graves y daño hepático (*Prescrire Int* n°122, 158, 182, 183, 276; *Rev Prescrire* n°330, 464).

- La *teriflunomida*, un inmunosupresor, tiene una eficacia incierta y no ha demostrado aportar ventajas sobre el *interferón beta-1a*. Tiene efectos adversos graves y posiblemente mortales, que incluyen daño hepático, leucopenia e infecciones. También conlleva un riesgo de neuropatía periférica (*Prescrire Int* n°158, 253, 276; *Rev Prescrire* n°482).

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

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

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

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

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

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

### Oncología y Hematología

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

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

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

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

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

- El *roxadustat*, autorizado para tratar la anemia asociada a la enfermedad renal crónica, no es más eficaz para corregir la anemia que las epoetinas, en términos generales, pero parece aumentar la mortalidad, sobre todo en pacientes en diálisis. Su perfil de efectos adversos parece ser similar al de las epoetinas, pero algunos efectos adversos posiblemente graves parecen ser más frecuentes, en particular, la trombosis de acceso vascular (esencial para la diálisis), la sepsis y los trastornos hepáticos (*Prescrire Int* n°245; *Rev Prescrire* n°475). La mejor opción sigue siendo una epoetina.

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

- No se ha demostrado que el *vandetanib* alargue la supervivencia de los pacientes con cáncer medular de tiroides metastásico o inoperable. Los efectos adversos (diarrea, neumonía, hipertensión) ocurren en alrededor de un tercio de los pacientes. También existe un riesgo de enfermedad pulmonar intersticial, *torsades de pointes* [Nota de SyF: en español significa torsión de puntas, que es un signo electrocardiográfico

de alteración eléctrica del corazón] y muerte súbita (*Prescrire Int* n°131; *Rev Prescrire* n°408).

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

## Dolor y Reumatología

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

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

- Los inhibidores del cox-2 (coxibs), es decir, el *celecoxib*, el *etoricoxib* y el *parecoxib* se han asociado a un exceso de episodios cardiovasculares (incluyendo infarto de miocardio y trombosis) y de reacciones cutáneas en comparación con otros AINE igual de eficaces (*Prescrire Int* n°167; *Rev Prescrire* n°344, 361, 374, 409).

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

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

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

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

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

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

**Artrosis.** Se deben evitar algunos medicamentos autorizados por su supuesto efecto sobre el proceso que provoca la artrosis, ya que no se ha demostrado su eficacia más allá de su efecto placebo, pero pueden provocar efectos adversos en ocasiones graves. A comienzos de 2026, no hay medicamentos conocidos por tener un balance riesgo-beneficio favorable para reducir, estabilizar o prevenir la degeneración articular.

- No se ha demostrado que la *condroitina*, un mucopolisacárido ácido presente en el cartílago, mejore los desenlaces clínicos de la artrosis. Puede provocar trastornos cutáneos y gastrointestinales, mareos y, en casos raros, angioedema (*Rev Prescrire* n°496).

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

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

**Osteoporosis.** Dos medicamentos que se usan para tratar la osteoporosis tienen un balance riesgo-beneficio desfavorable. Cuando las medidas no farmacológicas junto con los suplementos de *calcio* y *vitamina D* no tienen suficiente eficacia, el *ácido alendrónico*, el *raloxifeno* o la *teriparatida* son las alternativas con un mejor balance riesgo-beneficio para reducir la incidencia de las fracturas, a pesar de sus considerables limitaciones. No se conoce un tratamiento farmacológico satisfactorio para la “pérdida ósea”.

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

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

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

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

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

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

### Psiquiatría y Adicción

**Medicamentos para la depresión.** Algunos medicamentos autorizados para tratar la depresión provocan más efectos adversos graves que otros, pero no son más eficaces. Por lo general, los antidepresivos solo tienen una eficacia modesta y suelen tardar en hacer efecto. Es mejor elegir uno de los antidepresivos con un historial más largo de uso y un perfil de efectos adversos mejor documentado, tomando en cuenta las características de cada paciente (*Rev Prescrire* n°479, 489, 504).

- La *agomelatina* no tiene eficacia probada más allá de su efecto placebo, pero puede causar hepatitis y pancreatitis, suicidio y comportamiento agresivo, rabdomiólisis y reacciones adversas cutáneas, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson (*Prescrire Int* n°104, 136, 270; *Rev Prescrire* n°397, 419, 432).

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

- La *duloxetina*, el *milnaciprán* y la *venlafaxina* son inhibidores de la recaptación de la serotonina y la noradrenalina (norepinefrina) (IRSN) que, además de provocar los efectos adversos de los antidepresivos ISRS, conllevan un riesgo de trastornos cardíacos debido a su actividad noradrenérgica,

incluyendo hipertensión, taquicardia, arritmias y prolongación del intervalo QT.

En comparación con los ISRS, la *venlafaxina* conlleva un riesgo mayor de síntomas de abstinencia al discontinuarla, y un riesgo mayor de paro cardíaco en caso de sobredosis (*Prescrire Int* n°131, 170, 206, 250, 270; *Rev Prescrire* n°338; *Interactions Médicamenteuses Prescrire*). La *duloxetine* también puede causar hepatitis y reacciones de hipersensibilidad con efectos adversos cutáneos graves, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson (*Prescrire Int* n°85, 100, 111, 142; *Rev Prescrire* n°489).

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

- La *esketamina* en aerosol nasal está autorizada para tratar la depresión “resistente al tratamiento” y la depresión con riesgo alto de suicidio, pero su eficacia es muy incierta. Sus efectos adversos neuropsiquiátricos son frecuentes e incluyen síntomas disociativos. Se notificó un aumento del riesgo de suicidio en las semanas posteriores al tratamiento. La adicción y el uso indebido son probables (*Prescrire Int* n°222, 238; *Rev Prescrire* n°494).

Para ambos problemas clínicos complejos, es más prudente considerar otras opciones menos riesgosas, incluso si su eficacia es incierta, por ejemplo: psicoterapia, en ocasiones con hospitalización; aumentar la dosis del antidepresivo; o cambiar el tratamiento por un antidepresivo de otra clase farmacológica.

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

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

- La *dapoxetine*, un antidepresivo inhibidor “selectivo” de la recaptación de serotonina (ISRS), se usa para la insatisfacción sexual relacionada con la eyaculación precoz. Sus efectos adversos son desproporcionados en relación con su modesta eficacia e incluyen agresividad, síndrome serotoninérgico y síncope (*Prescrire Int* n°105; *Rev Prescrire* n°355).

Para tratar este problema, las mejores opciones son el tratamiento psicológico y conductual o aplicar la combinación de los anestésicos *lidocaína* + *prilocaina* sobre el glande (*Prescrire Int* n°197).

- La *etifoxina* no tiene eficacia probada contra la ansiedad más allá de su efecto placebo, pero puede provocar hepatitis y reacciones de hipersensibilidad graves, incluyendo síndrome DRESS (reacciones medicamentosas con eosinofilia y síntomas sistémicos), síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica (*Prescrire Int* n°136, 242; *Rev Prescrire* n°349, 376, 445, 458).

Cuando se justifica el uso de un ansiolítico, una benzodiazepina, usada durante la menor cantidad de tiempo posible, es una mejor opción. Es aconsejable conversar con el paciente desde el inicio sobre cuándo y cómo se discontinuará el medicamento, para reducir los riesgos asociados al uso prolongado.

### Neumología y Otorrinolaringología

**Tos.** Si bien la tos a veces es muy molesta, por lo general es una afección leve. Diferentes medicamentos que se usan para aliviar la tos tienen efectos adversos desproporcionados si se tiene en cuenta su eficacia limitada. Cuando parece que se justifica el tratamiento farmacológico para la tos, el opioide *dextrometorfano* es una opción, a pesar de sus limitaciones (*Rev Prescrire* n°358, 391). Para la tos crónica refractaria o idiopática, a falta de una mejor alternativa, lo prudente es enfocarse en analizar la causa de la tos y optimizar las medidas no farmacológicas.

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

- El *gefapixant* es un antagonista de los receptores purinérgicos P2X3 y P2X2/3 que está autorizado para tratar la tos crónica refractaria o idiopática, y tiene una eficacia incierta y como mucho modesta para estos problemas. Conlleva un riesgo de alteraciones del gusto muy frecuentes, así como de infecciones de las vías respiratorias, en particular neumonía, y urolitiasis (*Prescrire Int* n°275).

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

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

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

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

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

- Los anticongestivos orales o nasales *efedrina*, *nafazolina*, *oximetazolina*, *pseudoefedrina* y *tuaminoheptano*, al igual que la *fenilefrina* y la *xilometazolina*, son vasoconstrictores simpaticomiméticos (g). Pueden provocar trastornos cardiovasculares graves que llegan a poner en riesgo la vida (crisis hipertensiva, ictus y arritmias, incluyendo fibrilación auricular), así como colitis isquémica y neuropatía óptica isquémica.

También se han reportado casos de “síndrome de encefalopatía posterior reversible” (SEPR) y “síndrome de vasoconstricción cerebral reversible” (SVCR) con la *pseudoefedrina*. Estos efectos adversos son inaceptables para los medicamentos indicados para tratar síntomas leves que se resuelven rápidamente y por sí solos, como los asociados al resfriado (*Prescrire Int* n°136, 172, 178, 183, 208, 231, 262; *Rev Prescrire* n°312, 342, 345, 348, 361, 424).

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

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

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

### Dejar de fumar

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

### Urología

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

### Poner al paciente primero

Nuestro análisis mostró que el balance riesgo-beneficio de los medicamentos en esta lista es desfavorable para todas las indicaciones para las que fueron autorizados (salvo algunas excepciones explicadas en las notas). Aun así, algunos llevan años en el mercado y se usan habitualmente.

Desde la perspectiva del paciente, ¿qué justificación existe para exponerlos a medicamentos que tienen más efectos adversos que otros que pertenecen a la misma clase farmacológica u otros que son igual de eficaces? ¿Y cómo se puede justificar la exposición a un medicamento con efectos adversos graves si no se ha demostrado que sea más eficaz que un placebo o que mejore los resultados clínicos que son relevantes para el paciente?

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

No existen motivos válidos para que estos medicamentos, que son más peligrosos que beneficiosos, conserven sus permisos de comercialización y permanezcan en el mercado.

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

**a-** En esta revisión, se menciona al *nintedanib* dos veces, para el cáncer pulmonar (*Vargetef*) y para la fibrosis pulmonar idiopática (*Ofev*), pero se lo cuenta como uno de los 108 medicamentos que se deben evitar.

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

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

**d-** La *rivastigmina* también tiene un balance riesgo-beneficio desfavorable para la demencia asociada a la enfermedad de Parkinson (*Prescrire Int* n°265).

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

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

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

### Lectura adicional

1. Prescrire Editorial Staff “Towards better patient care: drugs to avoid in 2025” Prescrire Int 2025; **34** (267): 52-55.

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

## Principales cambios en la actualización 2026 de la lista de medicamentos a evitar de Prescrire

(Main changes in the 2026 update of Prescrire’s drugs to avoid)

Prescrire International 2026; 35 (278): 55

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2026; 29(2)

**Tags:** *andexanet alfa, condroitina, fezolinetant, gefapixant, ácido obeticólico, piracetam, xabanés*

Cada año, *Prescrire* actualiza su revisión de medicamentos a evitar con el objetivo de mejorar la atención al paciente. Las principales diferencias entre las versiones de 2025 y 2026 se describen a continuación.

### Cuatro medicamentos nuevos a evitar: *andexanet alfa, condroitina, fezolinetant y gefapixant*

Agregamos estos cuatro medicamentos a la edición 2026 de medicamentos a evitar de *Prescrire* debido a que conllevan efectos adversos desproporcionados, dado que no tienen eficacia clínica demostrada o que su eficacia es incierta o mínima en comparación con un placebo.

El *andexanet alfa* (Ondexxya), un antídoto de los anticoagulantes de la clase de inhibidores directos del factor Xa (xabanes), autorizado para pacientes tratados con un xabán que padecen hemorragia grave, conlleva un mayor riesgo de eventos tromboembólicos graves que el tratamiento habitual (*Prescrire Int*, junio de 2025).

**Nota de Salud y Fármacos:** Amplíe aquí la información sobre *andexanet alfa*:

[https://www.saludyfarmacos.org/boletin-farmacos/boletines/feb202601/02\\_an/](https://www.saludyfarmacos.org/boletin-farmacos/boletines/feb202601/02_an/)

[https://www.saludyfarmacos.org/boletin-farmacos/boletines/ago202505/04\\_an/](https://www.saludyfarmacos.org/boletin-farmacos/boletines/ago202505/04_an/)

[https://www.saludyfarmacos.org/boletin-farmacos/boletines/ago202505/04\\_an/](https://www.saludyfarmacos.org/boletin-farmacos/boletines/ago202505/04_an/)

La *condroitina* (varias marcas), un mucopolisacárido ácido que se utiliza en algunos países europeos para tratar la artrosis no tiene eficacia clínica demostrada, pero provoca efectos adversos en ocasiones graves, entre ellos reacciones de hipersensibilidad (eritema, urticaria o angioedema) (*Rev Prescrire*, febrero de 2025).

El *fezolinetant* (Veoza) es un fármaco que bloquea los receptores de neuroquinina-3 (NK3) que participan en la termorregulación. Está autorizado para tratar los sofocos relacionados con la menopausia, pero tiene efectos adversos desproporcionados que incluyen hepatotoxicidad, trastornos gastrointestinales y neuropsiquiátricos, así como dolor en varios sitios (*Prescrire Int*, enero de 2026).

**Nota de Salud y Fármacos:** la revisión completa de *Prescrire International* sobre *fezolinetant* se encuentra disponible en español en esta misma sección.

El *gefapixant* (Lyfnua), un antagonista de los receptores purinérgicos P2X3 y P2X2/3, es el primer fármaco autorizado en la Unión Europea para tratar a pacientes con tos crónica refractaria o idiopática. Conlleva un riesgo muy frecuente de alteraciones del gusto, así como de neumonía y urolitiasis (*Prescrire Int*, noviembre de 2025).

**Nota de Salud y Fármacos:** Acceda aquí a la revisión completa de *Prescrire International* sobre *gefapixant* en español:

[https://www.saludyfarmacos.org/boletin-farmacos/boletines/feb202605/07\\_ge/](https://www.saludyfarmacos.org/boletin-farmacos/boletines/feb202605/07_ge/)

### Dos medicamentos que ya no están en la lista de medicamentos a evitar de *Prescrire*: *ácido obeticólico y piracetam*

El *ácido obeticólico*, un derivado del ácido biliar autorizado previamente en la Unión Europea para tratar la colangitis biliar primaria, bajo la marca Ocaliva, se ha eliminado de la edición 2026 de medicamentos a evitar porque se revocó su permiso de comercialización. No mejora el estado de salud de los pacientes con este problema, ya sea que se use solo o en combinación con *ácido ursodesoxicólico*. A menudo exacerba los síntomas principales de la enfermedad (prurito y fatiga) y al parecer conlleva un riesgo de efectos adversos hepáticos graves y, en ocasiones, mortales (*Prescrire Int*, octubre de 2018).

El *piracetam* (varias marcas), un “psicoestimulante”, está autorizado en algunos países europeos para tratar diferentes problemas clínicos, como vértigo, deterioro cognitivo y neurosensorial en adultos mayores, dislexia en niños y mioclonía de origen cortical. Al reexaminar su balance riesgo-beneficio para la mioclonía cortical en 2025, los datos de las evaluaciones mostraron que, para este problema, era posible que aportara un beneficio clínico, pero incierto (*Rev Prescrire*, octubre de 2025).

Como nuestra revisión de medicamentos a evitar solo incluye medicamentos que son más peligrosos que beneficiosos en todas las indicaciones para las que fueron aprobados, eliminamos al *piracetam* de la edición de este año. Sin embargo, su balance riesgo-beneficio sigue siendo desfavorable en sus otras indicaciones autorizadas: no se ha establecido su eficacia clínica, pero conlleva un riesgo de hemorragia, nerviosismo, intranquilidad y aumento de peso (*Rev Prescrire*, septiembre de 2020).

**Fezolinetant (Veoza) para los sofocos relacionados con la menopausia** (*Fezolinetant (Veoza<sup>o</sup>) for menopause-related hot flushes*)  
*Prescrire International* 2026; 35 (277): 5-8

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2026; 29(2)

**Tags:** *fezolinetant* y toxicidad embriofetal, Veoza y muerte fetal, reducción del peso fetal, menopausia y *fezolinetant*

### Demasiado riesgoso

### No es aceptable

Se realizaron tres ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo de 12 o 24 semanas en los que participaron un total de aproximadamente 1.500 mujeres que habían estado padeciendo un promedio de aproximadamente 11 sofocos relacionados con la menopausia cada 24 horas. El *fezolinetant* previno, en promedio, alrededor de dos a tres sofocos cada 24 horas en comparación con un placebo. Los efectos adversos del *fezolinetant* incluyen hepatotoxicidad, trastornos gastrointestinales, trastornos neuropsiquiátricos y dolor en diferentes zonas.

Al igual que con cualquier principio activo nuevo, aún no se sabe mucho sobre sus efectos adversos. Sin embargo, se debe tener en cuenta que se ha observado una mayor incidencia de cáncer con el *fezolinetant*. En resumen, no hay justificación para exponer a las mujeres a los riesgos desproporcionados del *fezolinetant*, sobre todo porque su eficacia suele ser modesta.

Para las mujeres posmenopáusicas que padecen sofocos muy molestos, es más prudente elegir un tratamiento hormonal para la menopausia durante el tiempo más corto posible o utilizar medidas no farmacológicas, especialmente cuando el tratamiento hormonal no es adecuado.

VEOZA - *fezolinetant* comprimidos

• **45 mg** de *fezolinetant* por comprimido

Astellas Pharma

■ **Antagonista del receptor de neuroquinina 3 (NK3)**

■ **Indicación:** “síntomas vasomotores de moderados a graves asociados a la menopausia”. [Procedimiento centralizado UE]

■ **Dosis:** 45 mg una vez al día.

### Comparar antes de decidir

De cada cinco mujeres, aproximadamente entre dos y cuatro experimentan sofocos (también llamados síntomas vasomotores) durante la transición menopáusica (es decir, el período antes del último período menstrual) y la etapa posmenopáusica temprana. Para las mujeres que padecen sofocos muy molestos relacionados con la menopausia, el tratamiento hormonal para la menopausia puede ser una opción, en la dosis eficaz más baja y con la duración más corta posible.

Los eventos adversos de este tratamiento incluyen una mayor incidencia de eventos cardiovasculares y de cáncer de mama. No se debe usar en mujeres con mayor riesgo de desarrollar tumores dependientes de estrógenos (incluido el cáncer de mama o de endometrio) o de eventos tromboembólicos venosos o arteriales. Aproximadamente un 10% de las mujeres padecen síntomas menopáusicos después de suspender el tratamiento hormonal para la menopausia [1, 2].

### ¿Qué hay de nuevo?

#### Un antagonista del receptor NK3

El *fezolinetant* evita que la neuroquinina B se una al receptor de neuroquinina 3 (NK3), que participa en la actividad de las neuronas del centro termorregulador del hipotálamo. Los estrógenos inhiben estas neuronas y la neuroquinina B las estimula. La menopausia se asocia a una disminución de la producción de estrógenos por los ovarios, lo que altera este equilibrio e interfiere con la termorregulación. Se afirma que el *fezolinetant* restablece este equilibrio bloqueando los receptores NK3 [3].

La Unión Europea autorizó el *fezolinetant* para tratar los síntomas vasomotores de moderados a graves asociados a la menopausia [3].

Para este problema, ¿qué tan eficaz es el *fezolinetant* contra los sofocos en comparación con el tratamiento hormonal para la menopausia? ¿Es eficaz en las mujeres que no pueden recibir el tratamiento hormonal? Cuando se interrumpe el tratamiento con *fezolinetant*, ¿reaparecen los síntomas? ¿Y cuáles son sus efectos adversos?

#### ¿Es eficaz? Tres ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo

No se han hecho ensayos clínicos comparando al *fezolinetant* con el tratamiento hormonal para la menopausia. Su evaluación se basa en tres ensayos clínicos doble ciego, aleatorizados y controlados con placebo, en los que participaron mujeres posmenopáusicas de 40 a 65 años.

Dos ensayos clínicos con protocolos similares (“Skylight 1” y “Skylight 2”) incluyeron a un total de 1.022 mujeres que podrían haber recibido un tratamiento hormonal para la menopausia. Otro ensayo clínico (“Daylight”) incluyó a 452 mujeres que no podían o no querían recibir dicho tratamiento. En estos ensayos clínicos, el tratamiento se administró con doble enmascaramiento durante un máximo de 24 semanas [3-7].

En el momento de su inclusión, las mujeres refirieron padecer, en promedio, alrededor de 11 sofocos de moderados a graves cada 24 horas [3, 7].

**Aproximadamente de dos a tres sofocos menos por día que con un placebo.** En los ensayos clínicos Skylight 1 y Skylight 2, alrededor de un 20% de las mujeres ya habían recibido un tratamiento hormonal para los sofocos relacionados con la menopausia. Se las aleatorizó para recibir 30 mg de *fezolinetant*, 45 mg de *fezolinetant* (la dosis autorizada) o un placebo por día [3]. Este artículo solo informa los resultados de los grupos que recibieron 45 mg de *fezolinetant* o un placebo.

En ambos ensayos clínicos, después de 12 semanas de tratamiento, la disminución media del número de sofocos cada 24 horas (el criterio principal de valoración) fue de seis a siete en los grupos que recibieron *fezolinetant*, frente a cuatro a cinco en los grupos placebo, es decir, de dos a tres sofocos menos cada 24 horas con *fezolinetant* que con un placebo (diferencia

estadísticamente significativa). En el protocolo, el umbral que definió la trascendencia clínica fue dos sofocos menos cada 24 horas que los experimentados por las que recibieron un placebo. En un ensayo clínico, el número de sofocos por día se redujo al menos a la mitad en el 57% de las mujeres en el grupo *fezolinetant* frente al 30% en el grupo placebo, y en el 60% frente al 43% en el otro ensayo clínico (diferencias estadísticamente significativas) [3, 4].

En el ensayo clínico Daylight, el tratamiento hormonal para la menopausia se consideró inadecuado porque la paciente: lo rechazó después de hablar con el médico sobre su balance riesgo-beneficio (37% de las mujeres); tenía una afección concurrente que aumentaba el riesgo de efectos adversos, como diabetes (37%); ya había suspendido el tratamiento hormonal para la menopausia, por ejemplo, debido a la falta de eficacia o a efectos adversos intolerables (15%); o tenía una afección que impedía el uso de un tratamiento hormonal para la menopausia, como antecedentes de cáncer de mama (11%). Se las aleatorizó para recibir 45 mg de *fezolinetant* o un placebo por día durante 24 semanas. En relación con los sofocos, los resultados de este ensayo clínico fueron similares a los de los ensayos clínicos Skylight 1 y Skylight 2 [7].

**Síntomas menos molestos, según las pacientes.** Al responder a la pregunta “En comparación con el comienzo de este estudio, ¿cómo calificaría sus sofocos ahora?”, en los ensayos Skylight 1 y Skylight 2 alrededor de un 48% de las mujeres en los grupos *fezolinetant* respondieron “mucho mejor” después de 12 semanas, frente al 24% en los grupos placebo; ocurrió lo mismo con el 62% frente al 40% de las mujeres después de 24 semanas en el ensayo clínico Daylight ( $p < 0,001$ ) [4, 7].

Las mujeres de los tres ensayos clínicos puntuaron la calidad y la duración del sueño. El *fezolinetant* tuvo efectos beneficiosos en estas puntuaciones en dos de los ensayos clínicos [3, 4, 7].

### ¿Cuáles son sus daños?

#### Señales de seguridad preocupantes, entre ellas hepatotoxicidad y posiblemente cánceres

Como ocurre con cualquier principio activo nuevo, aún no se sabe mucho sobre los efectos adversos del *fezolinetant*. Dado que atraviesa la barrera hematoencefálica, cabe esperar que provoque efectos neuropsiquiátricos; en estudios con animales se han notificado convulsiones, y también hemorragias y anemia. Durante el desarrollo clínico del fármaco se observó una elevación de las enzimas hepáticas, especialmente en los estudios de búsqueda de dosis [3, 4].

Un ensayo clínico aleatorizado doble ciego controlado con placebo (“Skylight 4”) incluyó a 1.831 mujeres con sofocos relacionados con la menopausia. Se las aleatorizó para que recibieran diariamente 30 mg de *fezolinetant*, 45 mg de *fezolinetant* o un placebo durante 52 semanas. El objetivo principal de este ensayo clínico fue evaluar los efectos adversos del *fezolinetant*, pero no evaluó su eficacia. Según el número de pacientes incluidas y la duración, este es el ensayo clínico que proporcionó los datos más relevantes para evaluar los efectos adversos del *fezolinetant*. Los ensayos clínicos Skylight 1, Skylight 2 y Daylight proporcionan datos adicionales [3, 4, 7].

En el ensayo clínico Skylight 4, se notificaron eventos adversos graves en el 3,8% de las mujeres del grupo *fezolinetant*, frente al 2,3% en el grupo placebo [3].

#### Hepatotoxicidad.

Ciertos trastornos hepáticos se notificaron con mayor frecuencia en los grupos *fezolinetant*: elevaciones de la alanina transaminasa (ALT) hasta al menos tres veces el límite superior de lo normal en el ensayo clínico Skylight 4 (en el 1,9% de las mujeres tratadas, frente al 0,9% en el grupo placebo); y pruebas funcionales hepáticas anormales en el ensayo clínico Skylight 4 (5,3% frente a 4,9%), en el ensayo clínico Daylight (4,4% frente a 2,7%), y en los ensayos clínicos Skylight 1 y Skylight 2 (2,9% frente a 1,5%) [3, 7].

Una mujer que recibió 30 mg de *fezolinetant* presentó un aumento de los niveles de transaminasas hepáticas hasta más de 10 a 20 veces los límites superiores considerados normales — para los investigadores, se relacionó con el fármaco—. No hubo casos similares en los grupos placebo [3, 4].

Las mujeres con antecedentes de trastornos hepáticos fueron excluidas de los ensayos clínicos descritos anteriormente [3, 8].

Desde que se empezó a comercializar, se han notificado casos de lesión hepática grave con ictericia inducida por el *fezolinetant* [9, 10].

#### Trastornos gastrointestinales, dolor en diferentes zonas.

En el ensayo clínico Skylight 4, los eventos adversos notificados con mayor frecuencia en los grupos *fezolinetant* que en los grupos placebo incluyeron diarrea (3,9% frente a 2,6%), dorsalgia (3% frente a 2,1%) y dolor abdominal (2,1% frente a 0,8%). En el ensayo clínico Daylight, se notificó fatiga (5,8% frente a 0,4%), náuseas (2,7% frente a 1,8%) y dolor orofaríngeo (2,2% frente a 0,9%) con mayor frecuencia en el grupo que recibió *fezolinetant* [3, 7].

#### Trastornos neuropsiquiátricos.

Los trastornos neuropsiquiátricos notificados incluyen: insomnio (en el ensayo clínico Skylight 4, en el 3,9% de las mujeres en el grupo *fezolinetant* frente al 1,8% en el grupo placebo); y en el ensayo clínico Daylight, en el 2,7% frente al 0,4%); ansiedad (2,7% frente al 0,9% en el ensayo clínico Daylight); y mareos (1,2% frente al 0,6% en los ensayos clínicos Skylight 1 y Skylight 2) [3,4,7]. En los ensayos clínicos y, según los datos de los estudios con animales, interrumpir el *fezolinetant* no pareció provocar síntomas de abstinencia.

#### ¿Aumento del riesgo de cáncer?

En los ensayos clínicos Skylight 1, Skylight 2 y Skylight 4, se notificaron más cánceres tras un año de tratamiento con *fezolinetant* que con un placebo (17 casos frente a 1 caso). Casi un tercio de los casos fueron cánceres de piel, mientras que los demás incluían adenocarcinoma de endometrio (tres casos), cáncer de mama (dos casos) y cáncer de colon (dos casos) [4].

Un análisis de los datos de los tres ensayos clínicos Skylight, realizado por un equipo independiente, mostró un riesgo de cáncer entre cuatro y cinco veces mayor con 45 mg de *fezolinetant* que con un placebo: *odds ratio* (OR) 4,55 (intervalo de confianza [IC95] del 95%: 1,70-12,15;  $p = 0,003$ ) [11].

En los informes de evaluación europeos y estadounidenses que se hicieron públicos, los revisores consideraron que la mayor incidencia de cáncer observada en los ensayos clínicos con el *fezolinetant* era un descubrimiento casual, basándose principalmente en que no existía correlación entre el mecanismo de acción conocido del fármaco y la aparición del cáncer, y en que no se habían detectado efectos genotóxicos o carcinogénicos en los estudios [3, 4]. Sin embargo, en vista de los datos descritos anteriormente, es prudente tener en cuenta este riesgo, sobre todo en el tratamiento a largo plazo.

### ¿Interacciones farmacológicas? Interacciones farmacocinéticas

El *fezolinetant* es metabolizado principalmente por la isoenzima CYP1A2 del citocromo P450 y, en menor medida, por CYP2C9 y CYP2C19. Por lo tanto, cabe esperar que ocurran interacciones farmacocinéticas si se utiliza *fezolinetant* con inhibidores o inductores de esas isoenzimas [3,12]. Por ejemplo, el uso concomitante de *fezolinetant* con inhibidores de CYP1A2, como los estrógenos o el antidepresivo *fluvoxamina*, podría provocar una sobredosis de *fezolinetant* y aumentar la incidencia de efectos adversos o su gravedad [3, 12].

### ¿Y si la paciente está embarazada?

#### Anticoncepción durante la transición menopáusica

En estudios con animales, se demostró que dosis de *fezolinetant* muy superiores a las utilizadas para tratar a humanos conllevan toxicidad embriofetal, incluyendo la muerte fetal y la reducción del peso fetal [3, 9, 12].

No se dispone de datos provenientes de mujeres embarazadas tratadas con *fezolinetant*, aunque es posible que queden embarazadas durante la transición menopáusica. Por lo tanto, las mujeres tratadas con *fezolinetant* durante este periodo deben utilizar anticonceptivos no hormonales, tal como se recomienda en el resumen europeo de características del producto (RCP) [3, 12].

#### Evaluación en otros sitios

Los siguientes fragmentos proceden de las conclusiones a las que han llegado otros equipos que trabajan con independencia de la industria farmacéutica.

**Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (Alemania).** “En mujeres con síntomas vasomotores de gravedad similar, las que fueron tratadas con *fezolinetant* tuvieron una media de dos episodios menos al día que las tratadas con un placebo. Esta diferencia parece clínicamente insignificante. Sería necesario hacer un estudio de al menos un año para evaluar la eficacia a largo plazo. El riesgo de lesión hepática grave y de neoplasias no se puede evaluar con exactitud en este momento porque los estudios excluyeron a subgrupos importantes, en particular, a las mujeres con antecedentes de tumores dependientes de estrógenos. Se requieren estudios de al menos un año de duración con una selección menos restrictiva de pacientes” [13].

**Arznei-Telegramm (Alemania).** “El *fezolinetant* solo se debe utilizar en el marco de ensayos clínicos aleatorizados” [14].

**Ge-Bu (Países Bajos).** “El *fezolinetant* puede ser una alternativa a la terapia hormonal sustitutiva (THS) para tratar los sofocos

de moderados a graves en las mujeres menopáusicas que no deben recibir tratamiento con THS. Aunque se demostró una disminución clínicamente relevante de la frecuencia de los sofocos, no ocurrió lo mismo con su gravedad. No se han realizado investigaciones que comparen directamente al *fezolinetant* con la THS (...). El *fezolinetant* se tolera bien, pero se debe controlar la elevación de los valores de la química hepática antes del tratamiento y durante la fase inicial. Además, aún no se ha dilucidado el posible riesgo de neoplasias” [15].

**Pharma-Kritik (Suiza).** “Los estudios realizados en un número relativamente pequeño de mujeres han demostrado que el *fezolinetant* tiene una eficacia débil frente a los síntomas vasomotores. No se dispone de datos publicados sobre el uso de *fezolinetant* durante más de un año. El balance riesgo-beneficio del *fezolinetant* es incierto” [16].

**Worst Pills, Best Pills News (EE UU).** “Con base en los beneficios limitados y en los problemas de seguridad asociados al *fezolinetant*, el Grupo de Investigación de Salud de Public Citizen lo ha designado como un fármaco que ‘No se debe usar’” [17].

### En la práctica, demasiadas señales de seguridad preocupantes.

Tres ensayos clínicos en mujeres posmenopáusicas con sofocos molestos han mostrado una modesta reducción media de los síntomas tras 12 o 24 semanas de tratamiento con *fezolinetant* en comparación con un placebo, con entre dos y tres sofocos menos cada 24 horas en pacientes que, al inicio del estudio, padecían una media de unos 11 cada 24 horas. A pesar del corto seguimiento, los efectos adversos del *fezolinetant* ya son preocupantes, e incluyen hepatotoxicidad, trastornos gastrointestinales, trastornos neuropsiquiátricos, dolor en diferentes zonas y, posiblemente, un mayor riesgo de cáncer a largo plazo.

En la práctica, no hay justificación para exponer a las mujeres a los efectos adversos posiblemente graves del *fezolinetant*, sobre todo porque su eficacia suele ser modesta. Cuando los sofocos son muy molestos, es prudente seguir utilizando el tratamiento hormonal para la menopausia, durante el tiempo más corto posible, o adoptar medidas no farmacológicas, en particular cuando el tratamiento hormonal no es adecuado.

### Revisión producida de manera colectiva por el equipo editorial: sin conflictos de intereses

#### Búsqueda bibliográfica y metodología

Nuestra búsqueda bibliográfica se basó en un monitoreo prospectivo continuo de los contenidos de las principales publicaciones internacionales y de los boletines que también son miembros de la Sociedad Internacional de Boletines de Medicamentos (ISDB), realizado en la biblioteca de *Prescrire*, y en la consulta sistemática de los sitios en línea de la EMA y de la FDA de EE UU, hasta el 21 de julio de 2025.

También investigamos en las bases de datos Embase (1980-semana 28 de 2025), Medline (1950-15 de julio de 2025), la Biblioteca Cochrane (CDSR 2025 número 7 y Central 2025 número 6) y Reprotox, y consultamos el sitio en línea del NICE y los sitios de los registros de ensayos clínicos el 16 de julio de

2025. Esta revisión se preparó utilizando la metodología habitual de *Prescrire*, que incluye la verificación de la selección de los documentos y su análisis, la revisión externa y múltiples controles de calidad.

En respuesta a nuestra solicitud de información, Astellas Pharma nos proveyó información administrativa, documentos publicados y artículos relacionados con el empaquetado.

#### Referencias

1. Prescrire Rédaction “Troubles liés à la ménopause” Premiers Choix Prescrire, updated November 2023: 6 pages.
2. Prescrire Rédaction “Bouffées de chaleur de la ménopause. Quelques traitements non médicamenteux d’efficacité modeste, souvent de type placebo, sans risque particulier” *Rev Prescrire* 2019; **39** (428): 434-440.
3. EMA - CHMP “Public assessment report for Veoza. EMEA/H/C/005851/0000” 12 October 2023: 202 pages.
4. US FDA - CDER “Application number 216578Orig1s000. Clinical review(s)” 23 June 2023: 264 pages.
5. Lederman S et al. “Fezolinetant for treatment of moderate-to-severe vasomotor symptoms associated with menopause (Skylight1): a phase 3 randomised controlled study” *Lancet* 2023; **401** (10382): 1091-1102 + supplementary appendix: 15 pages.
6. Johnson KA et al. “Efficacy and safety of fezolinetant in moderate to severe vasomotor symptoms associated with menopause: A phase 3 RCT” *J Clin Endocrinol Metab* 2023; **108** (8): 1981-1997.
7. Schaudig K et al. “Efficacy and safety of fezolinetant for moderate-severe vasomotor symptoms associated with menopause in individuals unsuitable for hormone therapy: phase 3b randomised controlled trial” *BMJ* 2024; **387**: e079525, 10 pages + supplementary material: 2 pages.
8. “A study of fezolinetant to treat hot flashes in women going through menopause (Daylight). NCT05033886”. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) accessed 8 July 2025: 18 pages.
9. US FDA “Full prescribing information-Veoza” December 2024.
10. EMA “Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 25-28 November 2024” 29 November 2024: 9 pages.
11. Douxfils J et al. “Risk of neoplasm with the neurokinin 3 receptor antagonist fezolinetant” *Lancet* 2023; **402** (10413): 1623-1625.
12. EMA “SmPC-Veoza” 21 April 2025.
13. “Fezolinetant” *Neue Arzneimittel* 23 May 2024. [www.akdae.de](http://www.akdae.de) accessed 21 July 2025: 1 page.
14. “Nochmals: Leberschäden unter Fezolinetant (VEOZA)” *Arznei-Telegramm* 2025; **56** (8): 1 page.
15. “New drug: fezolinetant for hot flushes” *Gebu* 2025; **59** (6): 7 pages.
16. “Fezolinetant” *Pharma-Kritik* 2023; **45** (4): 28-29.
17. “Do not use fezolinetant (Veoza) for the treatment of hot flashes (vasomotor symptoms)” *Worst Pills, Best Pills News* 2024; **5**: 3 pages.

### Tadalafilo (Adcirca) para la hipertensión arterial pulmonar a partir de los dos años

(Tadalafil (ADCIRCA<sup>®</sup>) in pulmonary arterial hypertension from 2 years of age)

*Prescrire International* 2025; 34 (276): 288

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2026; 29(2)*

**Tags: Tadalafilo, Adcirca, bosentán, Tracleer, hipertensión arterial pulmonar en niños, sildenafil, inhibidor de fosfodiesterasa 5, Revatio, cefalea, enrojecimiento; trastornos visuales, trastornos cardiovasculares, accidentes cerebrovasculares, infartos de miocardio**

#### No es aceptable

El *bosentán* (Tracleer u otras marcas), un vasodilatador de la clase de los antagonistas de los receptores de endotelina, es un tratamiento de elección para los casos raros de niños con hipertensión arterial pulmonar [1]. El *sildenafil*, un inhibidor de la fosfodiesterasa 5 (Revatio u otras marcas), tiene un balance riesgo-beneficio incierto, debido a la preocupación por sus efectos a largo plazo sobre la mortalidad [2].

En la Unión Europea, se autorizó inicialmente otro inhibidor de la fosfodiesterasa 5, el *tadalafilo* (Adcirca - Lilly), para tratar a adultos con hipertensión arterial pulmonar, a pesar de que no se ha demostrado que represente un avance terapéutico. Ahora también está autorizado a partir de los dos años [3, 4]. Esta autorización se basa en un ensayo clínico doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo en 35 pacientes de 6 a 17 años. Todos recibieron un antagonista de los receptores de endotelina, que se continuó durante el ensayo [3].

El cambio promedio en la distancia recorrida en seis minutos en la semana 24 (el criterio principal de valoración, según el

protocolo, aunque su relevancia clínica es incierta) fue de +60 metros en el grupo *tadalafilo*, frente a +37 metros en el grupo placebo: no hubo una diferencia estadísticamente significativa. Se produjo un empeoramiento clínico de la hipertensión arterial pulmonar en un paciente de cada grupo. Se utilizaron estudios farmacocinéticos para extrapolar los resultados obtenidos en adultos a los niños de 2 a 6 años [3].

El *tadalafilo* tiene los efectos adversos que comparten los inhibidores de la fosfodiesterasa 5, en particular: efectos relacionados con la vasodilatación (cefalea, enrojecimiento); trastornos visuales; y, en ocasiones, trastornos cardiovasculares graves, como accidentes cerebrovasculares e infartos de miocardio [5]. Estos efectos adversos son desproporcionados si se comparan con la falta de eficacia clínica demostrada en niños y adolescentes.

#### Revisión de la literatura hasta el 9 de mayo de 2025

1. “Ambrisentan (Volibris<sup>®</sup> or other brands) in pulmonary arterial hypertension from 8 years of age” *Prescrire Int* 2024; **33** (256): 44.
2. “Sildenafil and pulmonary hypertension in children. First, do no harm” *Prescrire Int* 2012; **21** (129): 178.
3. EMA - CHMP “Public assessment report for Adcirca. EMEA/H/C/001021/X/0035/G” 15 December 2022: 101 pages.
4. “Tadalafil et hypertension artérielle pulmonaire (Adcirca<sup>®</sup>)” *Rev Prescrire* 2010; **30** (321): 491.
5. “Inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5” *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2025.

**Vacuna atenuada contra el chikungunya (IXCHIQ)** (*Attenuated chikungunya vaccine [IXCHIQ<sup>o</sup>]*)*Prescrire International* 2025; 34 (276): 285-288Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2026; 29(2)**Tags:** Vacuna atenuada contra chikungunya, IXCHIQ, virus chikungunya, efectos adversos IXCHIQ**No es aceptable**

En 2025, no hay evidencia de su eficacia clínica, y produce efectos adversos graves en las poblaciones con mayor riesgo

Esta *vacuna atenuada contra el chikungunya* provoca una respuesta serológica que persiste durante al menos tres años en los vacunados que nunca se han expuesto al virus del chikungunya. Sin embargo, en 2025 no se ha demostrado su eficacia clínica, incluyendo su capacidad para prevenir la enfermedad grave, y sus efectos adversos locales y sistémicos son frecuentes. Entre el 10% y el 20% de los vacunados padecen síntomas similares a los de la fase aguda del chikungunya, que a veces son graves y prolongados.

En algunos pacientes, se observó viremia durante las dos semanas posteriores a la inyección de la vacuna, por lo que es posible que el virus atenuado se contagie. Desde que se empezó a comercializar esta vacuna, se han notificado trastornos graves o incluso mortales en vacunados de 60 años o más que padecen una enfermedad crónica.

Según los datos disponibles en 2025, esta vacuna atenuada tiene un balance riesgo-beneficio desfavorable para las personas inmunodeprimidas y para las que tienen 60 años o más, a pesar de que estas son las poblaciones con mayor riesgo de padecer las complicaciones del chikungunya.

Para las personas menores de 60 años que nunca se han expuesto al virus, el balance riesgo-beneficio de la vacuna es incierto. La prioridad sigue siendo implementar medidas personales y colectivas para prevenir las picaduras de mosquitos.

**IXCHIQ - virus del chikungunya atenuado** polvo y disolvente para solución inyectable intramuscular

Cada dosis reconstituida de 0,5 ml contiene:

- al menos **3 log TCID<sub>50</sub>** de la cepa  $\Delta$ nsP3 del *virus del chikungunya atenuado*, (1 vial de polvo + 1 jeringa precargada que contiene 0,5 ml de agua para preparaciones inyectables [disolvente] por caja).

TCID<sub>50</sub> corresponde a la dosis requerida para infectar el 50% de las células en un cultivo tisular.

Valneva

**Vacuna atenuada contra el chikungunya**

- **Indicación:** “*inmunización activa para prevenir la enfermedad causada por el virus chikungunya en personas de entre 12 y 64 años*”. [Procedimiento centralizado UE]

- **Dosis:** una dosis única de 0,5 ml en el músculo deltoides. “*No se ha confirmado la necesidad de revacunación*”.

- **Condiciones de conservación:** “*2°C a 8°C. No congelar*”. “*Se ha demostrado que la estabilidad durante el uso de la vacuna reconstituida es de dos horas cuando se almacena refrigerada (2°C - 8°C) o a temperatura ambiente (15°C - 25°C)*”.

El chikungunya es una infección viral transmitida por mosquitos del género *Aedes*. La infección suele ser sintomática: se caracteriza sobre todo por poliartralgia, que en general se resuelve espontáneamente en unas pocas semanas. A veces, ciertos síntomas persisten durante varios meses [1-5].

Las complicaciones son poco frecuentes. Ocurren principalmente en pacientes de 65 años o más y en quienes padecen una enfermedad crónica. Si una mujer da a luz durante la fase aguda de la infección, cuando el virus está presente en la sangre, se puede transmitir de la madre al hijo, y el riesgo de que el recién nacido padezca la enfermedad grave o que incluso sea mortal es alto. La mortalidad estimada asociada al chikungunya es de una muerte por cada 1.000 infectados. La mayoría de las muertes ocurren en recién nacidos y adultos mayores o inmunodeprimidos [2-6].

La prevención de la infección se basa principalmente en medidas colectivas para controlar las poblaciones de mosquitos y en medidas personales para prevenir las picaduras. En 2025, no se conoce ningún tratamiento antiviral para el chikungunya [1, 4, 7].

**¿Qué hay de nuevo?****Una vacuna viva atenuada**

El virus del chikungunya tiene un genoma de ARN monocatenario, a partir del cual se sintetizan proteínas virales, entre ellas la proteína no estructural 3 (nsP3), que participa en la replicación viral [3].

En la Unión Europea, la primera vacuna contra el chikungunya se autorizó a mediados de 2024, para adultos y adolescentes a partir de los 12 años (a). Se trata de un virus vivo atenuado derivado de una cepa aislada en Isla Reunión en 2006. Se ha modificado genéticamente para atenuar su virulencia eliminando una parte de la secuencia de ARN que codifica a la nsP3. El nombre de esta cepa atenuada es  $\Delta$ nsP3 [3,8].

Esta *vacuna atenuada contra el chikungunya* ¿previene eficazmente las infecciones y sus complicaciones? ¿Disminuye la transmisión durante una epidemia? ¿Es útil para los viajeros que visitan una zona donde el chikungunya es endémico? ¿Y cuáles son sus efectos adversos?

**¿Es eficaz?****Inmunogénica, pero sin evaluaciones clínicas**

Esta *vacuna atenuada contra el chikungunya* no se ha evaluado en ningún ensayo clínico comparativo que haya utilizado criterios de valoración clínicos, como la incidencia de infecciones o sus complicaciones, en particular en zonas donde el chikungunya es endémico, ni en ensayos clínicos en viajeros que visitan de vez en cuando zonas donde es endémico [3, 6].

Los principales datos de las evaluaciones provienen de dos estudios aleatorizados, de doble ciego y controlados con placebo que evaluaron la inmunogenicidad y los efectos adversos de la vacuna, uno en adultos y el otro en adolescentes. No se ha evaluado el beneficio de una dosis de refuerzo [3, 6, 9-11].

A finales de 2025, está planificado el inicio de un ensayo clínico aleatorizado controlado con placebo para evaluar esta vacuna utilizando criterios de valoración clínicos. El objetivo es inscribir a unos 20.000 participantes, que viven en varios países donde el chikungunya no es endémico, pero donde existe un alto riesgo de futuros brotes epidémicos. Los resultados se esperan en 2029 [3, 5].

**En adultos: respuesta inmunogénica serológica mantenida durante al menos tres años.** El estudio en adultos se realizó en 4.128 participantes residentes en EE UU (donde la enfermedad no es endémica) que se consideraban sanos. La media de edad fue de aproximadamente 47 años, y el 11% tenía 65 años o más. Los adultos inmunodeprimidos y aquellos con afecciones articulares fueron excluidos del estudio. Algunos participantes tenían antecedentes de infección o de vacunación contra el chikungunya, el dengue, el virus de Zika o la fiebre amarilla, lo que indica que algunos de ellos viajaron a zonas donde estas enfermedades son endémicas [3, 6, 9].

El criterio principal de valoración fue la proporción de participantes con respuesta serológica 28 días después de recibir una dosis única de la vacuna, lo que significa que tenían un nivel de anticuerpos que se consideraba capaz de neutralizar el virus (el "título de anticuerpos neutralizantes") por encima de un umbral determinado, que se había establecido mediante varios estudios serológicos y epidemiológicos. Es un criterio de valoración indirecto, y se desconoce la correlación entre esta respuesta serológica y una posible reducción del riesgo de infección sintomática [3, 6].

Entre los 362 participantes que recibieron la vacuna o placebo, y cuya respuesta serológica fue evaluada, se informó una respuesta serológica en el 99% de los vacunados 28 días después de la vacunación, frente a ninguno en el grupo placebo (diferencia estadísticamente significativa). Esta respuesta serológica se mantuvo tres años después de la vacunación [3, 10].

El efecto protector de la vacuna frente a cepas distintas a la cepa atenuada se evaluó *in vitro*. Pero los datos son muy limitados (se probaron pocas muestras y cepas) y no resolvieron el interrogante sobre la posible eficacia clínica de la vacuna [3].

**En adolescentes: también es inmunogénica, pero no beneficia a quienes han estado previamente expuestos al virus.** El estudio en adolescentes de 12 a 17 años incluyó a 765 participantes que vivían en Brasil, donde la enfermedad es endémica. Se evaluó la respuesta serológica de 351 participantes, de los cuales 58 ya tenían anticuerpos antichikungunya, es decir, ya se habían expuesto al virus. Entre los 293 adolescentes sin antecedentes de infección, se informó una respuesta serológica en el 99% de los vacunados 28 días después de la vacunación, frente al 4,8% en el grupo placebo (diferencia estadísticamente significativa). Entre los 58 adolescentes que ya habían estado expuestos al virus, la respuesta serológica a los 28 días fue similar en los grupos que recibieron la vacuna y el placebo [3, 11].

### ¿Cuáles son sus daños?

**Reacciones locales y sistémicas, y síntomas similares a los del chikungunya** Alrededor de 4.100 personas recibieron al menos una dosis de esta vacuna viva atenuada durante su desarrollo

clínico. Tres cuartas partes de ellos se inscribieron en el estudio principal en adultos [3]. Cabe esperar que esta vacuna produzca los mismos efectos adversos que otras vacunas vivas atenuadas, principalmente reacciones locales en el lugar de la inyección y reacciones sistémicas, así como infección por el virus atenuado en vacunados inmunodeprimidos [12].

Se informaron eventos adversos en el 64% de los adultos en los grupos que recibieron la vacuna, frente al 45% en el grupo placebo, que fueron graves en el 1,4% frente al 0,8%. Se notificaron eventos adversos en el 78% de los adolescentes frente al 62%, y se consideraron graves en aproximadamente un 1,5% de los pacientes en cada grupo [3, 11].

**Reacciones sistémicas y locales.** Se notificaron eventos adversos sistémicos en el 51% de los adultos en los grupos que recibieron la vacuna, frente al 27% en el grupo placebo; y en el 64% de los adolescentes vacunados frente al 42%. Se notificaron reacciones en el lugar de la inyección en el 15% de los adultos en los grupos que recibieron la vacuna, frente al 11% en el grupo placebo, y en el 32% de los adolescentes vacunados, frente al 25%. Las principales reacciones en el lugar de la inyección fueron dolor, eritema, induración y edema [3].

**Síntomas similares a los del chikungunya en el 10% al 20% de los vacunados.** Se informó un conjunto de eventos adversos que se asemejan a los síntomas de la fase aguda de chikungunya en el 12% de los adultos vacunados, frente al 0,6% en el grupo placebo: un caso fue grave, frente a ninguno. En la mitad de los casos, estos síntomas se presentaron cuatro días o más después de la vacunación. Duraron unos 10 días en promedio. Algunos vacunados tuvieron síntomas que duraron más de un mes [3].

En el ensayo clínico en adolescentes, tales síntomas ocurrieron en el 23% de los vacunados, frente al 5% en el grupo placebo: un caso fue grave, frente a ninguno [3].

**¿Trastornos cardíacos graves?** En los estudios en adultos se notificaron siete trastornos cardíacos graves en los grupos que recibieron la vacuna, frente a ninguno en el grupo placebo: cuatro casos de fibrilación auricular (incluyendo tres episodios en un paciente con antecedentes de fibrilación auricular), un paro cardíaco, un caso de cardiomiopatía y un caso de coronariopatía. El plan de gestión de riesgos incluye actividades específicas de farmacovigilancia para monitorear los trastornos cardíacos [3, 6, 8].

**Viremia y riesgo de transmisión del virus atenuado.** Como esta vacuna contra el chikungunya es un virus vivo atenuado, la viremia es posible. En un estudio de búsqueda de dosis con 120 participantes, de los cuales 30 recibieron una dosis de la vacuna autorizada, se analizó la presencia del virus de la vacuna en sangre y orina al inicio del estudio, y posteriormente a los 3 días, 7 días y 14 días después de la vacunación. Se detectó viremia en el 90% de los vacunados tres días después de la vacunación. Se mantuvo hasta siete días en el 17% de los vacunados. Ya no era detectable el día 14 después de la vacunación. El virus se detectó en la orina de solo un vacunado. No se analizaron otros fluidos corporales para detectar la presencia del virus [3].

En el estudio principal en adultos, 8 días después de la vacunación, la viremia estuvo presente en el 13% de los 190

vacunados en los que se estudió. Ya no era detectable el día 29. Se observaron resultados similares en el estudio en adolescentes [3].

Aunque no se notificaron casos de transmisión del virus atenuado de los vacunados a sus contactos cercanos, este riesgo es posible durante las primeras semanas tras la vacunación [3].

#### **Datos posteriores a la comercialización: unos 20 eventos adversos graves, dos de los cuales fueron mortales.**

En mayo de 2025 se habían publicado algunos datos de farmacovigilancia obtenidos desde que se empezó a comercializar esta vacuna, recopilados por las autoridades de salud estadounidenses y francesas. Los casos notificados se referían a unos 20 pacientes que habían padecido un evento adverso grave tras recibir la vacuna atenuada contra el chikungunya en la isla Reunión durante la epidemia de 2025, o en EE UU o Europa. La mayoría de estos pacientes padecían una enfermedad crónica y eran mujeres mayores de 60 años.

Algunos de estos eventos son similares a las complicaciones graves del chikungunya y podrían deberse a la infección por el virus atenuado [13-16]. La cepa de la vacuna se detectó en los fluidos corporales de dos pacientes con complicaciones neurológicas. Uno de ellos murió de encefalopatía. Es posible que exista una relación causal con la vacuna [13, 17, 18].

También se notificaron trastornos cardíacos, incluyendo fibrilación auricular, así como un caso de microangiopatía trombótica, que podría tener una relación causal con la vacuna [5, 19].

**Riesgo de infección por el virus atenuado en pacientes inmunodeprimidos.** Esta vacuna contra el chikungunya no se ha evaluado en ensayos clínicos con pacientes inmunodeprimidos debido a una enfermedad o a un medicamento. Dado que esta vacuna contiene virus vivos atenuados, no se debe administrar a tales pacientes, debido al riesgo de infección grave por el virus atenuado [3, 8].

#### **¿Interacciones farmacológicas?**

##### **Administración simultánea con otras vacunas: no hay evaluaciones**

No se han publicado estudios para evaluar las posibles interacciones entre esta vacuna contra el chikungunya y otras vacunas administradas simultáneamente. A falta de esos datos, el resumen europeo de las características del producto (RCP) de Ixchiq recomienda no administrar esta vacuna al mismo tiempo que otras [3, 8].

#### **¿Y si la paciente está embarazada?**

##### **Riesgo de aborto espontáneo al principio del embarazo y de transmisión del virus atenuado al niño al final del embarazo.**

En estudios con animales, no se detectaron efectos teratogénicos o fetotóxicos de esta vacuna. Durante los estudios en adultos, 16 mujeres que recibieron la *vacuna atenuada contra el chikungunya* quedaron embarazadas.

Cinco embarazos culminaron en aborto espontáneo (uno de los cuales ocurrió más de tres meses después de la vacunación, y para dos de ellos no se identificó la causa), diez culminaron con el nacimiento de un niño sin anomalías congénitas, y una mujer se perdió en el seguimiento. El riesgo de aborto espontáneo

durante los tres meses posteriores a la vacunación parece mayor en las mujeres vacunadas que en la población general: alrededor de un 27% frente a entre el 11% y el 16% [3, 6].

En el ensayo clínico con adolescentes, dos quedaron embarazadas: ambas dieron a luz niños sin anomalías. En el momento de la evaluación había otro embarazo en curso. Estos datos limitados generan mucha incertidumbre sobre las consecuencias de la exposición a esta vacuna atenuada durante el embarazo [3, 8].

Vacunar a mujeres embarazadas durante el periodo próximo al parto podría provocar que se transmita el virus atenuado al recién nacido [8]. Teniendo en cuenta los riesgos al principio del embarazo, las incertidumbres durante el embarazo y la posible gravedad de las infecciones neonatales tras la vacunación durante el periodo próximo al parto, lo prudente es evitar esta vacuna en todas las etapas del embarazo [8].

A falta de datos sobre la excreción del virus en la leche materna, también es prudente evitar vacunar a mujeres que están amamantando [8].

#### **En la práctica, se debe evitar en las poblaciones con mayor riesgo de padecer chikungunya grave**

A falta de datos clínicos, se desconoce la eficacia de la *vacuna atenuada contra el chikungunya* para prevenir esta enfermedad y sus complicaciones. Al parecer, es inmunogénica en los vacunados que nunca han estado expuestos al virus, pero no ofrece ningún beneficio a los que ya han estado expuestos. Sus efectos adversos incluyen efectos adversos locales y sistémicos frecuentes, incluyendo síntomas similares a los de la fase aguda del chikungunya, que a veces persisten durante más de un mes.

Se debe tomar en cuenta la posibilidad de que el virus atenuado se transmita a otras personas durante las dos semanas posteriores a la vacunación. Es prudente evitar esta vacuna en pacientes inmunodeprimidos, debido al riesgo de infección por el virus atenuado, y en personas de 60 años o más, debido a los graves efectos adversos notificados en estos pacientes desde que se empezó a comercializar. Sin embargo, estas poblaciones son las que corren mayor riesgo de padecer formas graves de chikungunya.

En 2025, la prioridad sigue siendo implementar medidas personales y colectivas para prevenir las picaduras de mosquitos.

*a-* En la Unión Europea, a principios de 2025, se autorizó otra vacuna contra el chikungunya (*Vimkunya*) para adultos y adolescentes (ref. 20). Esta vacuna recombinante contiene partículas simiáviricas adsorbidas en hidróxido de aluminio (un adyuvante), y se suministra en una jeringa precargada. Su evaluación se tratará en un próximo número.

#### **Revisión elaborada colectivamente por el equipo editorial de Prescrire: sin conflictos de intereses**

##### **Búsqueda bibliográfica y metodología**

Nuestra búsqueda bibliográfica se basó en el monitoreo prospectivo continuo, en la biblioteca de *Prescrire*, de los contenidos de las principales publicaciones internacionales y de los boletines que son miembro de la Sociedad Internacional de Boletines de Medicamentos (ISDB), así como en la consulta

sistemática de los sitios en línea de la EMA y de la FDA de EE UU, hasta el 16 de junio de 2025. También investigamos en las bases de datos Embase (1980-semana 19 de 2025), Medline (1950-semana 5 de abril de 2025), la Biblioteca Cochrane (CDSR 2025 número 5, Central 2025 número 4) y Reprotox, y consultamos los sitios en línea de las organizaciones Agilio, CDC, eCDC, NICE, OMS, Santé Publique France y UK Health Security Agency, y el registro de ensayos clínicos ClinicalTrials.gov, hasta el 13 de mayo de 2025.

Esta revisión bibliográfica se preparó usando la metodología habitual de *Prescrire*, que incluye la verificación de la elección de los documentos y su análisis, revisión externa y múltiples controles de calidad.

En respuesta a nuestra solicitud de información, Valneva nos proveyó información administrativa, enlaces para acceder a documentación publicada y materiales promocionales, y elementos relacionados con el empaquetado.

### Referencias

1. Prescrire Rédaction “Chikungunya dans l’Océan indien” *Rev Prescrire* 2006; **26** (271): 293.
2. Wilson ME et al. “Chikungunya fever: Epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis” UpToDate. www.uptodate.com accessed 15 May 2025: 31 pages.
3. EMA CHMP “Public assessment report for Chikungunya vaccine (live). EMEA/H/C/005797/0000” 30 May 2024 + “Public assessment report for Chikungunya vaccine (live). EMEA/H/C/005797/II/0001” 27 February 2025: 414 pages.
4. HAS “Diagnostic biologique direct précoce du chikungunya par détection génomique du virus avec RT-PCR” January 2013: 96 pages.
5. HAS Commission de la Transparence “Avis-Ixchiqu” 19 March 2025: 27 pages.
6. US FDA CDER “STN125777/0. Clinical review memorandum” 8 November 2023: 105 pages.
7. Madariaga MG “Chikungunya virus infection” *BMJ Best Practice* 14 January 2025: 66 pages.
8. European Commission “SmPC-Ixchiqu” 16 May 2025.
9. Schneider M et al. “Safety and immunogenicity of a single-shot live-attenuated chikungunya vaccine: a double-blind, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial” *Lancet* 2023; **401** (10394): 2138-2147.
10. Valneva “Valneva annonce des données positives sur la persistance des anticorps à trois ans pour son vaccin à dose unique contre le chikungunya, IXCHIQ” 3 December 2024: 4 pages.
11. Buerger V et al. “Safety and immunogenicity of a live-attenuated chikungunya virus vaccine in endemic areas of Brazil: interim results of a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial in adolescents” *Lancet Infect Dis* 2025; **25** (1): 114-125.
12. Prescrire Rédaction “Dengue vaccine - Dengvaxia°. Not for large-scale use” *Prescrire Int* 2020; **29** (213): 66.
13. FDA “FDA and CDC recommend pause in use of Ixchiqu (chikungunya vaccine, live) in individuals 60 years of age and older while postmarketing safety reports are investigated” 9 May 2025: 2 pages.
14. EMA “EMA starts review of Ixchiqu (live attenuated chikungunya vaccine)” 7 May 2025: 6 pages.
15. ANSM “Lettre aux professionnels de santé Ixchiqu, poudre et solvant pour solution injectable vaccin contre le chikungunya (vivant) nouvelle contre-indication chez les patients âgés de 65 ans et plus, mise en place pendant la réévaluation européenne du vaccin” 15 May 2025: 2 pages.
16. ANSM “Campagne vaccinale contre le chikungunya: point de situation sur la surveillance du vaccin Ixchiqu” 13 June 2025: 5 pages.
17. EMA “PRAC-ETF considerations on the use of Ixchiqu live attenuated virus vaccine against chikungunya” 2 May 2025: 3 pages.
18. HAS “Avis n° 2025.0022/DC/SESPEV du 25 avril 2025 du collège de la Haute Autorité de santé portant réévaluation de la recommandation relative au vaccin IXCHIQ suite à des signalements de pharmacovigilance” 25 April 2025: 2 pages.
19. ANSM “Enquête vaccins contre le chikungunya. Synthèse périodique IXCHIQ n° 2” 13 June 2025: 25 pages.
20. HAS “Utilisation du vaccin IXCHIQ dans le contexte épidémique de chikungunya dans les territoires de La Réunion et de Mayotte” 27 February 2025: 54 pages.

## Innovación

### Aflibercept de 8 mg inyectable (EYLEA) para la DMAE neovascular o el edema macular diabético (*Aflibercept 8 mg per injection (EYLEA®) in neovascular AMD or diabetic macular oedema*)

*Prescrire International* 2025; 34 (276): 292-294

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2026; 29(2)*

**Tags:** Aflibercept, EYLEA, DMAE neovascular, edema macular diabético, inflamación intraocular

### Nada nuevo

El *aflibercept* de 8 mg inyectable (114,3 mg/ml) no aporta una mejora tangible de la agudeza visual en comparación con el *aflibercept* de 2 mg inyectable (40 mg/ml). Tampoco se ha demostrado que reduzca el número de inyecciones intravítreas que reciben los pacientes, porque los ensayos clínicos estuvieron sesgados. Algunos efectos adversos se notificaron con una frecuencia un poco mayor, entre ellos un posible aumento de la incidencia de inflamación intraocular. El sistema de dosificación OcuClick de la jeringa precargada es útil, ya que ofrece un medio más seguro para medir la dosis de 8 mg. Es una pena que este

tipo de sistema no esté disponible para administrar la dosis de 2 mg.

EYLEA - *aflibercept* solución para inyección intravítrea  
• **30,1 mg** de *aflibercept* en **0,263 ml** de solución (114,3 mg/ml) por vial

• **21 mg** de *aflibercept* en **0,184 ml** de solución (114,3 mg/ml) por jeringa precargada

Bayer

#### ■ Inhibidor de VEGF

■ **Indicación:** “degeneración macular neovascular (exudativa) asociada a la edad [y] alteración visual debida al edema macular diabético” en adultos (a). [Procedimiento centralizado UE]

■ **Dosis:** una inyección intravítrea de 8 mg de *aflibercept* (0,07 ml de solución) por ojo, una vez al mes durante los primeros tres

meses, posteriormente una vez cada dos a cinco meses, según la respuesta al tratamiento.

■ **Condiciones de conservación:** entre 2°C y 8°C.

Para los pacientes con la forma neovascular (o “exudativa”) de la degeneración macular asociada a la edad (DMAE), el tratamiento de elección son las inyecciones intravítreas de un inhibidor del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF). El *ranibizumab* es el inhibidor de VEGF de referencia para tratar este problema. No se ha demostrado que el *aflibercept* represente un avance terapéutico [1].

Para los pacientes con agudeza visual notablemente reducida debido al edema macular asociado a la retinopatía diabética, el *aflibercept* es la primera opción [1].

Para tratar ambos problemas clínicos, el inhibidor de VEGF generalmente se administra una vez por mes al inicio del tratamiento y, a menudo, a intervalos más largos a partir de entonces; la frecuencia de la inyección se basa en la respuesta al tratamiento [1,2].

En la Unión Europea, el *aflibercept* se autorizó por primera vez como una solución de 40 mg/ml, suministrada en viales o jeringas precargadas. Al inicio, la solución se administra una vez al mes en dosis 2 mg por inyección durante los primeros tres meses para la DMAE y durante los primeros cinco meses para el edema macular diabético. Posteriormente, si es necesario, se administran inyecciones cada uno a cuatro meses [3-5].

Ahora, el *aflibercept* también está autorizado como solución de 114,3 mg/ml, suministrada en viales y jeringas precargadas. Esta solución más concentrada se administra una vez al mes en una dosis de 8 mg por inyección durante los primeros tres meses, y posteriormente, si es necesario, cada dos a cinco meses [5]. Por lo tanto, las diferencias en la frecuencia de inyección entre las dos pautas posológicas son mínimas.

**¿Menos inyecciones? Ensayos clínicos sesgados.** El permiso de comercialización de las inyecciones de 8 mg de *aflibercept* se basa en dos ensayos clínicos aleatorizados, de doble ciego y de “no inferioridad” que duraron 96 semanas y las compararon con las inyecciones de 2 mg de *aflibercept*; los protocolos de ambos ensayos clínicos eran similares. Un ensayo clínico incluyó a 1.011 pacientes con DMAE neovascular. El otro ensayo clínico incluyó a 660 pacientes con diabetes (casi siempre diabetes tipo 2) y edema macular diabético [6,7].

En ambos ensayos clínicos, los pacientes tenían una agudeza visual inicial de aproximadamente 60 letras en la escala ETDRS (b). Los pacientes se asignaron al azar a uno de tres grupos. Después de recibir las dosis mensuales iniciales, recibieron 8 mg de *aflibercept* cada 12 semanas, 8 mg de *aflibercept* cada 16 semanas o 2 mg de *aflibercept* cada 8 semanas. En los grupos que recibieron 8 mg de *aflibercept*, se pudo prolongar el intervalo entre inyecciones consecutivas a partir del segundo año de tratamiento, en función de la respuesta al tratamiento. En los grupos que recibieron 2 mg de *aflibercept*, el intervalo entre las dosis fue fijo, no se permitieron ajustes [6]. Como no se podía ajustar la frecuencia de inyección en el grupo que recibió 2 mg de *aflibercept*, estos ensayos clínicos no se diseñaron para

mostrar si la dosis de 8 mg permite reducir el número de inyecciones.

Después de 48 semanas de tratamiento, se observó una mejora similar en la agudeza visual (el criterio principal de valoración), medida utilizando la escala ETDRS, en los grupos de 8 mg y 2 mg de *aflibercept*: un aumento de aproximadamente seis a siete letras en el ensayo clínico de la DMAE; y un aumento de aproximadamente siete a nueve letras en el ensayo clínico del edema macular diabético [6].

Después de 96 semanas de tratamiento, en ambos ensayos clínicos, en promedio, alrededor de un 45% de los pacientes en los grupos de 8 mg de *aflibercept* recibían el medicamento en intervalos de 20 semanas o más, según la respuesta al tratamiento. En promedio, los pacientes en los grupos tratados con 8 mg de *aflibercept* recibieron de 8 a 9 inyecciones, frente a 12 a 14 inyecciones en los grupos tratados con 2 mg de *aflibercept* [6, 7].

**Se notificaron efectos adversos con una frecuencia un poco mayor que con la dosis de 2 mg por inyección.** Los principales efectos adversos del *aflibercept* intravítreo son trastornos oculares que pueden ser graves, algunos de los cuales se deben a la vía de administración, en particular: dolor ocular, hemorragia ocular, aumento de la presión intraocular, miodesopsia, desprendimiento de vítreo, queratitis punteada y cataratas; y con menor frecuencia, uveítis, endoftalmitis, desprendimiento de retina y desgarro de retina. Los efectos adversos sistémicos de los inhibidores de VEGF, en particular los trastornos cardiovasculares, también pueden ocurrir cuando estos fármacos se administran como inyecciones intravítreas, porque se difunden más allá del ojo tratado [1, 3-5].

Durante el ensayo clínico de la DMAE, aproximadamente un 73% de los pacientes en los grupos que recibieron 8 mg de *aflibercept* padecieron al menos un evento adverso, frente al 70% en el grupo que recibió 2 mg de *aflibercept*: los eventos oculares ocurrieron en aproximadamente un 38% de los pacientes en cada grupo y los eventos sistémicos en aproximadamente un 53%.

Durante el ensayo clínico en pacientes con edema macular diabético, el 70% de los pacientes en los grupos que recibieron 8 mg de *aflibercept* padecieron al menos un evento adverso, frente al 63% en el grupo que recibió 2 mg de *aflibercept*: los eventos oculares ocurrieron en el 31% frente al 28% de los pacientes, y los eventos sistémicos en el 55% frente al 47%. Los efectos adversos del *aflibercept* de 8 mg que se notificaron en estos ensayos clínicos son los que se podían esperar y los que ya se han identificado con la dosis de 2 mg [6].

La evidencia de baja calidad que aportó un estudio retrospectivo con 41 pacientes que recibieron 8 mg de *aflibercept* por inyección intravítrea sugiere una mayor incidencia de inflamación intraocular no infecciosa con esta dosis (notificada en el 12% de los pacientes) que la notificada en los ensayos clínicos del *aflibercept* en una dosis de 2 mg por inyección [8].

**Sistema de dosificación OcuClick: útil para prevenir sobredosis con la jeringa precargada.**

El émbolo de la jeringa precargada que contiene la solución de 114,3 mg/ml se conecta a un dispositivo llamado OcuClick, que

ofrece un medio más seguro para medir la dosis recomendada, es decir, 8 mg de *aflibercept* por inyección, correspondiente a 0,07 ml de solución. Cuenta con un sistema de bloqueo que detiene la inyección una vez administrado el volumen requerido [5]. Es una pena que este práctico dispositivo no esté disponible para la dosis de 2 mg.

**En la práctica**, la solución más concentrada de *aflibercept* no representa un avance terapéutico tangible para los pacientes. Sin embargo, dado que se lanzarán biosimilares de la solución de 40 mg/ml, comercializar una solución de 114,3 mg/ml probablemente ayudará a la empresa farmacéutica a mantener su cuota de mercado [9].

#### Notas

**a-** La empresa farmacéutica ha presentado una solicitud de permiso de comercialización europeo para usar este producto para la oclusión de la vena retiniana, que analizaremos en un número futuro (ref. 10).

**b-** Los gráficos del Estudio sobre el Tratamiento Precoz de la Retinopatía Diabética (ETDRS, por sus siglas en inglés) consisten en letras de alto contraste, dispuestas en filas de 5, que se deben leer desde una distancia específica, con una progresión geométrica en el tamaño de la letra de una línea a la siguiente. La agudeza visual se considera normal cuando la persona identifica entre 80 y 100 letras. Un aumento de hasta 15 letras se considera una mejora en la agudeza visual, y un aumento de más de 15 letras se considera una mejora evidente (refs. 1, 4).

### **Amivantamab (Rybrevent) como tratamiento de primera línea del cáncer pulmonar no microcítico con mutaciones de inserción en el exón 20 del EGFR**

(*Amivantamab (RYBREVANT®) in first-line treatment for non-small cell lung cancer with EGFR exon 20 insertion mutations*)

*Prescrire International* 2026; 35 (278): 47

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2026; 29(2)

**Tags:** *Amivantamab*, Rybrevent, cáncer pulmonar no microcítico, cáncer de pulmón con mutaciones en el exón 20 del EGFR, mutaciones EGFR y cáncer de pulmón

#### Nada nuevo

En aproximadamente un 1% de los pacientes con cáncer pulmonar no microcítico, el tumor alberga una mutación “activadora” del gen *EGFR* por una inserción en el exón 20. Esta mutación bloquea el efecto antineoplásico de la mayoría de los inhibidores de la tirosina cinasa EGFR. Cuando el tumor es irreseccable, el tratamiento de elección es la quimioterapia citotóxica con platino [1, 2].

El *amivantamab* (Rybrevent - Janssen-Cilag) es un anticuerpo monoclonal dirigido contra los receptores EGFR y MET. Está autorizado en combinación con quimioterapia con platino para tratar a pacientes con cáncer pulmonar no microcítico avanzado, con mutaciones de inserción en el exón 20 del *EGFR* (vea también “*Amivantamab* (Rybrevent) como tratamiento de segunda línea del cáncer pulmonar no microcítico con mutaciones del exón 19 o del exón 21 del *EGFR*”) [1, 2].

Esta autorización se basa principalmente en un ensayo clínico aleatorizado sin enmascaramiento que comparó al *amivantamab* + quimioterapia frente a quimioterapia sola en 308 pacientes, la

#### Revisión de la literatura hasta el 13 de mayo de 2025

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

#### Referencias

1. Prescrire Editorial Staff “Faricimab (Vabysmo®) in age-related macular degeneration or diabetic macular oedema. Not shown to represent a therapeutic advance over VEGF inhibitors, not even in terms of injection frequency” *Prescrire Int* 2024; **33** (260): 145-148.
2. EMA “SmPC-Lucentis” 13 December 2024.
3. Prescrire Editorial Staff “Aflibercept and diabetic macular oedema. A first-choice VEGF inhibitor in case of marked visual loss” *Prescrire Int* 2015; **24** (163): 207.
4. Prescrire Rédaction “Aflibercept (Eylea®). Dégénérescence maculaire liée à l’âge: un autre anti-VEGF, sans plus” *Rev Prescrire* 2013; **33** (353): 170-173.
5. European Commission “SmPC-Eylea” 12 March 2025.
6. EMA - CHMP “Public assessment report for Eylea. EMEA/H/C/002392/0000” 9 November 2023: 235 pages.
7. HAS - Commission de la Transparence “Avis-Eylea 114,3 mg/ml. Dégénérescence maculaire liée à l’âge” + “Avis-Eylea 114,3 mg/ml. Œdème maculaire diabétique” 3 July 2024: 48 pages.
8. Blinder KE et al. “Noninfectious intraocular inflammation after intravitreal aflibercept” *JAMA Ophthalmol* 1 May 2025: 8 pages.
9. APM International “Maladies de la rétine: Bayer compte sur Eylea à haute dose pour rester leader” *APMnews* 20 February 2025: 2 pages.
10. Bayer “Bayer files for approval of aflibercept 8 mg for treatment of retinal vein occlusion in EU” 8 April 2025: 3 pages.

mayoría de los cuales presentaban cáncer metastásico. Cuando se había dado seguimiento a la mitad de los pacientes durante al menos 20 meses, el 27% de los pacientes en el grupo *amivantamab* había fallecido, frente al 33% en el grupo control (diferencia estadísticamente no significativa).

El 42% de los pacientes del grupo control recibieron *amivantamab* tras el empeoramiento de la enfermedad, lo que reduce las posibilidades de demostrar cualquier posible diferencia en la mortalidad entre los grupos. Tras una mediana de seguimiento de 15 meses, la mediana del plazo transcurrido hasta el empeoramiento del cáncer, determinado radiológicamente, o la muerte (el criterio principal de valoración) fue de 11,4 meses en el grupo *amivantamab*, frente a 6,7 meses en el grupo control ( $p < 0,0001$ ) [2, 3].

Los principales efectos adversos del *amivantamab* son reacciones a la infusión, reacciones cutáneas a veces graves e hipoalbuminemia con edema periférico [1].

Además de los numerosos efectos adversos, a veces graves, que ya se sabe que ocurren con el *amivantamab*, en el ensayo clínico descrito anteriormente también se notificó tromboembolismo venoso (en el 16% de los pacientes del grupo *amivantamab*, frente al 9% del grupo control), así como hemorroides (12% frente al 1,3%, respectivamente). Estos efectos adversos se han

añadido al resumen europeo de las características del producto (RCP) [2].

**Baricitinib (Olumiant) para la artritis idiopática juvenil** (*Baricitinib (OLUMIANT<sup>o</sup>) in juvenile idiopathic arthritis*)  
*Prescrire International* 2026; 35 (278): 40

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2026; 29(2)*

**Tags:** *Baricitinib*, *Olumiant*, *artritis idiopática juvenil*, *inhibidor de la Janus quinasa*, *JAK*, *Humira*; *tofacitinib*

**Nada nuevo**

Cuando se ha tomado la decisión de usar un inmunosupresor para tratar a niños o adolescentes con artritis idiopática juvenil, el fármaco de elección suele ser el *metotrexato* [1]. Si este fármaco no tiene suficiente eficacia o provoca efectos adversos inaceptables, una alternativa para los pacientes de dos años o más es usar un inhibidor del FNT alfa, como el *adalimumab* (Humira u otras marcas). No se ha demostrado que el inhibidor de la Janus quinasa (JAK) *tofacitinib* represente un avance terapéutico sobre los inhibidores del FNT alfa para tratar este problema [1].

El *baricitinib* (Olumiant - Lilly) es otro inmunosupresor de la clase de los inhibidores de la JAK [2]. Está autorizado para tratar ciertas formas de artritis idiopática juvenil (artritis poliarticular, artritis relacionada con entesitis y artritis psoriásica), a partir de los dos años, después del fracaso de otro inmunosupresor [2].

Para este problema, se evaluó al *baricitinib* en un ensayo clínico controlado con placebo de 32 semanas con 163 niños y adolescentes, el 80% de los cuales tenían 12 años o más. Alrededor de un 60% de los pacientes ya habían recibido *metotrexato*, y la mayoría continuó el tratamiento con este

**Revisión de la literatura hasta el 25 de julio de 2025**

1. “Amivantamab (Rybrevant<sup>o</sup>) in non-small cell lung cancer with an EGFR exon 20 insertion mutation” *Prescrire Int* 2024; 33 (257): 65.
2. EMA - CHMP “Public assessment report for Rybrevant. EMEA/H/C/005454/II/0010” 25 April 2024: 104 pages.
3. HAS - Commission de la Transparence “Avis-Rybrevant” 28 March 2025: 18 pages.

fármaco durante el ensayo clínico. Aproximadamente la mitad de ellos no habían recibido un tratamiento “biológico” previamente, ni siquiera un inhibidor del FNT alfa. Dado que no se ha comparado al *baricitinib* con otro inmunosupresor, no se sabe si este fármaco representa un avance terapéutico [2].

En comparación con los inhibidores del FNT alfa, los inhibidores de la JAK conllevan un mayor riesgo de: trastornos cardiovasculares y tromboembólicos, infecciones graves, cáncer y muerte. Son teratogénicos y fetotóxicos en animales [1, 3].

Ahora, el *baricitinib* está autorizado en la Unión Europea en comprimidos de 1 mg, además de las dosis de 2 mg y 4 mg. Los comprimidos de 1 mg son adecuados para la dosis diaria de 1 mg recomendada para algunos niños que pesan menos de 30 kg, como los que tienen tasas de filtrado glomerular reducidas [2, 3]. Los comprimidos de *baricitinib* se pueden dispersar en agua para obtener una suspensión oral [2].

**Revisión de la literatura hasta el 31 de julio de 2025**

1. “Tofacitinib (Xeljanz<sup>o</sup>) in juvenile idiopathic arthritis” *Prescrire Int* 2023; 32 (246): 66.
2. EMA - CHMP “Public assessment report for Olumiant. EMEA/H/C/004085/X/0035/G” 20 July 2023: 110 pages.
3. “Inhibiteurs de Janus kinases: ruxolitinib, tofacitinib, etc.” *Interactions Médicamenteuses*

**Danicopán (Voydeya) para la hemoglobinuria paroxística nocturna**

(*Danicopan (VOYDEYA<sup>o</sup>) in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria*)

*Prescrire International* 2025; 34 (276): 291-292

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2026; 29(2)*

**Tags:** *eculizumab*, *ravulizumab*, *pegcetacoplán*, *danicopán*, *Voydeya*, *hemoglobinuria paroxística nocturna*, *inhibidor del factor D del complemento*, *inhibidor del complemento C5*

**Nada nuevo**

Cuando un inhibidor del complemento C5 (*eculizumab* o *ravulizumab*) fracasa, no se ha demostrado que añadir *danicopán* al tratamiento continuo con uno de estos inhibidores de C5 sea más eficaz que el *pegcetacoplán* en monoterapia, ya que no se ha realizado una comparación directa. Es probable que la combinación de *danicopán* + un inhibidor del complemento C5 provoque más efectos adversos que el *pegcetacoplán* en monoterapia, en particular un mayor riesgo de infecciones graves debido a bacterias encapsuladas. El *danicopán* también conlleva un riesgo de pancreatitis y posiblemente de trastornos oculares.

VOYDEYA - *danicopán* comprimidos

• **50 mg o 100 mg** de *danicopán* por comprimido  
Alexion

■ **Inmunosupresor; inhibidor del factor D del complemento**

■ **Indicación:** “*como complemento del ravulizumab o el eculizumab, para tratar a pacientes adultos con hemoglobinuria paroxística nocturna que tienen anemia hemolítica residual*”.  
[Procedimiento centralizado UE - medicamento huérfano]

■ **Dosis:** “*150 mg tres veces al día administrados por vía oral (...). La dosis se puede aumentar a 200 mg tres veces al día después de un mínimo de cuatro semanas de tratamiento (...). Los comprimidos se deben tomar con alimentos (comida o tentempié)*”.

En el caso de los adultos con hemoglobinuria paroxística nocturna con anemia persistente a pesar del tratamiento con un inhibidor del complemento C5 por vía intravenosa (*eculizumab* o

*ravulizumab*), es más eficaz administrar *pegcetacoplán* por vía subcutánea (un inhibidor del complemento C3) para aumentar los niveles de hemoglobina y reducir la frecuencia de las transfusiones que continuar el tratamiento con *eculizumab*. No se demostró que el inhibidor oral del factor B del complemento *iptacopán* represente un avance terapéutico sobre el *pegcetacoplán* para tratar este problema (vea “Iptacopan (Fabhalta) para la hemoglobinuria paroxística nocturna”) [1, 2].

El *danicopán* inhibe el factor D del complemento y, al igual que el *iptacopán*, actúa proximalmente a C3 y C5 en una de las vías de activación del complemento. El *danicopán* se ha autorizado en la Unión Europea como formulación para uso oral, como complemento del *eculizumab* o el *ravulizumab*, cuando no han sido suficientemente eficaces frente a la anemia en adultos con hemoglobinuria paroxística nocturna [2, 3].

**No se lo comparó con el *pegcetacoplán*.** Los datos de las evaluaciones clínicas del *danicopán* para este problema provienen principalmente de un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en 86 adultos (mediana de edad de 54 años). La mitad de los pacientes tenían un valor inicial de hemoglobina inferior a 7,8 g/dl a pesar de haber sido tratados al menos seis meses con *eculizumab* o *ravulizumab*; este tratamiento se continuó durante el ensayo clínico. Casi todos los pacientes habían recibido transfusiones de glóbulos rojos durante los seis meses previos a la aleatorización, y la mitad de ellos habían recibido dos transfusiones o más [3].

Después de 12 semanas de tratamiento, la media del aumento de los niveles de hemoglobina (el criterio principal de valoración) fue de 2,8 g/dl en el grupo de *danicopán* + un inhibidor del complemento C5, frente a 0,5 g/dl en el grupo de placebo + un inhibidor del complemento C5 (diferencia estadísticamente significativa). Se notificó un aumento de la hemoglobina de al menos 2 g/dl en el 54% de los pacientes en el grupo *danicopán*, frente a ninguno en el grupo placebo. Alrededor de un 79% de los pacientes en el grupo *danicopán* no recibió transfusiones de sangre, frente al 28% en el otro grupo (diferencias estadísticamente significativas) [3].

Los pacientes evaluaron su grado de fatiga utilizando una escala de uso habitual que genera una puntuación que va de 0 (fatiga extrema) a 52 (sin fatiga). Según el protocolo del ensayo clínico, un cambio de 9 puntos es clínicamente significativo. La puntuación inicial media fue de aproximadamente 33 puntos. Los pacientes refirieron una mejora de 8,1 puntos en la fatiga en el grupo *danicopán*, frente a una mejora de 2,4 puntos en el grupo placebo. La diferencia es estadísticamente significativa, pero, de acuerdo con el protocolo, no tiene trascendencia clínica [2-4].

**Infecciones por bacterias encapsuladas: un riesgo mal evaluado.** El *eculizumab* y el *ravulizumab* inhiben la última parte de una de las vías de activación del complemento. Estos medicamentos parecen aumentar principalmente el riesgo de infecciones por *Neisseria meningitidis*. El *danicopán* y el *iptacopán* actúan en una etapa anterior de esta vía. Se cree que esto crea un riesgo mayor de infecciones provocadas por cualquier bacteria encapsulada, como *N. meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* [4].

No se notificaron muertes durante el ensayo clínico, que duró solo 12 semanas e incluyó a únicamente 57 pacientes en el grupo de *danicopán* + un inhibidor de C5. Según la empresa farmacéutica, tampoco se notificaron infecciones provocadas por bacterias encapsuladas. Sin embargo, hubo tres infecciones de las que no se identificó el microorganismo causante, y no se descartó una bacteria encapsulada: un caso de sinusitis y un caso de celulitis en el grupo de *danicopán* + un inhibidor de C5, y un caso de otitis en el grupo del placebo + un inhibidor de C5. Sigue existiendo una gran incertidumbre sobre los riesgos del tratamiento a largo plazo, debido a que se dispone de datos limitados [4].

Después de que finalizara el ensayo clínico, un paciente en el grupo *danicopán* murió de neumonía. Una vez más, no se descartó una bacteria encapsulada porque no se identificó el microorganismo causante [4].

El resumen europeo de las características del producto (RCP) del *danicopán* contiene una advertencia sobre el riesgo de infección por *N. meningitidis*, pero no menciona las infecciones provocadas por otras bacterias encapsuladas. En cambio, la información para la prescripción del *danicopán* en EE UU y el RCP europeo del *iptacopán* contienen advertencias sobre el riesgo de todas estas infecciones [5-7].

**Otros efectos adversos: los de los inhibidores del complemento, además de pancreatitis.** Además de las infecciones provocadas por bacterias encapsuladas, es probable que el perfil de efectos adversos del *danicopán* sea similar al de otros inhibidores del complemento, incluyendo en particular cefalea, trastornos gastrointestinales y un posible aumento del riesgo de cáncer a largo plazo [8].

En el ensayo clínico comparativo descrito anteriormente, durante el período de tratamiento de 12 semanas, se informó al menos un evento adverso en aproximadamente un 74% de los pacientes en el grupo *danicopán* + un inhibidor del complemento C5, frente a 62% de los pacientes en el grupo de placebo + un inhibidor del complemento C5.

Los eventos adversos notificados con mayor frecuencia en el grupo *danicopán* que en el grupo placebo fueron: vómitos (7% de los pacientes frente a ninguno), fiebre (7% frente a ninguno), dolor en las extremidades (5,3% frente a ninguno), hipertensión (5,3% frente a 3,4%) y pancreatitis (3,5% frente a ninguno) [3, 4].

Un paciente en el grupo *danicopán* padeció pancreatitis grave, que para los investigadores se relacionó con el *danicopán*, por lo que se suspendió el medicamento [3, 4].

**Alteraciones lipídicas, pruebas funcionales hepáticas anormales y posiblemente trastornos oculares.** En estudios con animales, la exposición al *danicopán* causó: hepatotoxicidad con trastornos de las vías biliares y lesión hepática; dislipidemia; y fototoxicidad ocular con degeneración de la retina [4]. Además, en los ensayos clínicos se informaron trastornos lipídicos con el *iptacopán* (vea “Iptacopan (Fabhalta) para la hemoglobinuria paroxística nocturna”).

En el ensayo clínico descrito anteriormente, se notificaron pruebas funcionales hepáticas anormales, en particular el aumento de la bilirrubina o de las enzimas hepáticas, con mayor frecuencia en el grupo *danicopán* que en el grupo placebo (14% frente a 10%) [3].

Las medias de los niveles de colesterol sérico y de colesterol LDL fueron más altas en el grupo *danicopán* que en el grupo placebo, y algunos pacientes necesitaron medicamentos hipolipemiantes [4].

No se detectó toxicidad ocular durante la evaluación clínica del *danicopán*, pero los ensayos clínicos duraron solo 12 semanas [4].

**Empaquetado que puede ocasionar errores.** Los pacientes que toman 150 mg de *danicopán* al día deben usar una caja que contiene dos frascos multidosis: uno con comprimidos de 50 mg y el otro con comprimidos de 100 mg. Los frascos y los comprimidos que corresponden a las dos dosis son demasiado similares, lo que aumenta el riesgo de administrar la dosis incorrecta. Se recomienda advertir a los pacientes sobre este riesgo al dispensar el producto.

### Dupilumab (Dupixent) para la esofagitis eosinofílica (*Dupilumab (Dupixent®) in eosinophilic oesophagitis*)

*Prescrire International* 2026; 35 (277):8-9

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2026; 29(2)*

**Tags:** *dupilumab*, Dupixent, esofagitis eosinofílica, Dupixent y efectos adversos

#### En adultos: Puede ser de ayuda

En dos ensayos clínicos aleatorizados de 24 semanas en los que participaron 240 adultos y adolescentes, la mayoría de los cuales habían recibido tratamiento previo con un corticosteroide que no tuvo suficiente eficacia, el *dupilumab* redujo notablemente la disfagia en aproximadamente un 25% más de pacientes que el placebo. Pero aún hay mucho por conocer, en particular sobre sus efectos sobre las complicaciones a largo plazo de la enfermedad. El *dupilumab* también tiene efectos adversos graves.

#### En niños: No es aceptable

En niños, el *dupilumab* no tiene eficacia clínica demostrada, ni siquiera a corto plazo. Sus graves efectos adversos, que incluyen infecciones, reacciones anafilácticas, trastornos oculares y posiblemente cáncer, a largo plazo, hacen que su uso en estos pacientes sea demasiado peligroso.

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

■ Sanofi Winthrop

■ **Inmunosupresor; anticuerpo monoclonal dirigido contra los receptores de la interleucina 4 y la interleucina 13**

■ **Nueva indicación:** “*esofagitis eosinofílica en adultos, adolescentes y niños de 1 año o mayores, que pesan al menos 15 kg y que no están adecuadamente controlados con el tratamiento habitual, no lo toleran o no son candidatos para recibirlo*”.

[Procedimiento centralizado UE]

**En la práctica,** después del fracaso de un inhibidor del complemento C5, el *pegcetacoplán* es la primera opción, porque se usa solo, y no en combinación con otro fármaco, por lo que los pacientes se exponen a menos efectos adversos que con el *danicopán*.

#### Revisión de la literatura hasta el 14 de mayo 2025

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

#### Referencias

1. Prescrire Editorial Staff “Pegcetacoplan (Aspaveli®) for paroxysmal nocturnal haemoglobinuria after failure of a C5 complement inhibitor” *Prescrire Int* 2023; **32** (246): 72.
2. HAS - Commission de la Transparence “Avis-Voydeya” 9 October 2024: 31 pages.
3. EMA - CHMP “Public assessment report for Voydeya. EMEA/H/C/005517/0000” 22 February 2024: 196 pages.
4. US FDA - CDER “Application number 218037Orig1s000. Integrated review” 6 May 2024: 362 pages.
5. EMA “SmPC-Voydeya” 23 January 2025.
6. European Commission “SmPC-Fabhalta” 31 March 2025.
7. US FDA “Full prescribing information-Voydeya” March 2024.
8. Prescrire Rédaction “Pegcétacoplan (Aspaveli®) et hémoglobinurie paroxystique nocturne après échec d’un anti-protéine C5 du complément” *Rev Prescrire* 2013; **33** (353): 170-173.

#### ■ Nueva dosis:

- Pacientes que pesan de 15 kg a 29 kg: 200 mg cada dos semanas;
- Pacientes que pesan de 30 kg a 39 kg: 300 mg cada dos semanas;
- Pacientes que pesan 40 kg o más: 300 mg cada semana.

La esofagitis eosinofílica es una enfermedad crónica inmunomediada, caracterizada por la inflamación de la mucosa esofágica junto con una infiltración eosinofílica [1]. En todo el mundo, su tasa de incidencia se estima en un caso nuevo por cada 10.000 personas al año. Si bien puede ocurrir a cualquier edad, las personas de 30 años tienen la prevalencia máxima, y afecta principalmente a los hombres [1].

En adultos, los principales síntomas de la esofagitis eosinofílica son disfagia, acidez estomacal, molestias torácicas y dolor en la parte superior del abdomen [1]. En los niños, los síntomas varían según la edad. Los síntomas que se han notificado en bebés son: intolerancia a la alimentación, llanto, irritabilidad, vómitos y retraso del crecimiento. Los niños mayores presentan acidez estomacal, dolor torácico o abdominal, náuseas, vómitos, disfagia y evitan los alimentos [1-3].

Los síntomas pueden ser intermitentes o continuos. A menudo dificultan la alimentación de los pacientes y pueden afectar mucho la vida diaria [1-3]. En algunos casos, la esofagitis eosinofílica provoca una obstrucción total de alimentos en el esófago, y hay que hacer una endoscopia para eliminarla. A largo plazo, la inflamación puede causar estrechamiento del esófago y fibrosis. En casos raros, se ha observado ruptura o perforación esofágica [1-3].

**Tratamiento de primera línea con un corticosteroide.** Sin importar la edad del paciente, el tratamiento farmacológico de primera línea se basa principalmente en el uso de un corticosteroide, como los comprimidos bucodispersables de *budesonida* (autorizados solo para adultos), a menudo a largo plazo [1]. Estos medicamentos son eficaces principalmente para aliviar los síntomas, y no se ha demostrado que tengan un efecto sobre las complicaciones a largo plazo [1, 4].

Para tratar a niños, se usa —fuera de indicación— *budesonida* viscosa oral o un corticosteroide para pulverizar en la boca e ingerir [4,5]. Como los corticosteroides se absorben sistémicamente, es probable que provoquen efectos adversos generalizados [5, 6].

Otra opción que se usa fuera de indicación para tratar este problema es un inhibidor de la bomba de protones (IBP), y parece aliviar los síntomas en algunos pacientes [1, 3, 5].

**Dupilumab: evaluado en tres ensayos clínicos en los que participaron pacientes que no habían recibido tratamiento previo con un corticosteroide.** El *dupilumab* es un anticuerpo monoclonal que se dirige contra los receptores de las interleucinas 4 y 13 [7]. Este inmunosupresor ya estaba autorizado en la Unión Europea para tratar diversas enfermedades inflamatorias. Ahora también está autorizado para adultos, adolescentes y niños a partir de 1 año con esofagitis eosinofílica en los que los corticosteroides y los IBP no han tenido suficiente eficacia [4, 8, 9].

La evaluación del *dupilumab* para tratar la esofagitis eosinofílica se basa principalmente en tres ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo: dos ensayos clínicos en adultos y adolescentes, y uno en niños de 1 a 11 años [4, 8-10]. Al comienzo de los ensayos clínicos, los pacientes tenían síntomas graves (en particular disfagia en los adultos) que no lograron aliviar con un IBP.

**Redujo la disfagia en adultos.** Los dos ensayos clínicos en adultos y adolescentes incluyeron a un total de 240 pacientes (edad media de aproximadamente 30 años, incluyendo aproximadamente un 30% de adolescentes). Alrededor de un 75% de los pacientes habían recibido tratamiento previo con un corticosteroide, que en la mayoría de los casos no tuvo suficiente eficacia [4, 8, 10].

El criterio principal de valoración clínica fue el cambio en la disfagia, medido con una puntuación que iba de 0 (sin síntomas) a 84 (gravedad máxima de los síntomas): al inicio del estudio, la puntuación media era de aproximadamente 35. Según la FDA de EE UU, una diferencia de al menos 20 puntos en esta puntuación se considera clínicamente trascendente. Después de 24 semanas, la puntuación había disminuido de 22 a 24 puntos en los grupos *dupilumab* frente a 10 a 14 puntos en los grupos placebo.

Las diferencias entre los grupos fueron estadísticamente significativas, pero como eran de menos de 20 puntos, su trascendencia clínica es incierta. La proporción de pacientes cuya puntuación había mejorado en al menos 20 puntos fue del 48% en el grupo *dupilumab* frente al 26% en el grupo placebo en un ensayo clínico, y del 59% frente al 32% en el otro ensayo clínico (diferencias estadísticamente significativas) [4, 8, 10].

En los adolescentes (un grupo formado antes de la aleatorización), la puntuación media había disminuido 21 puntos con el *dupilumab* frente a 17 puntos con un placebo, lo que representa una diferencia de solo 4 puntos (diferencia estadísticamente insignificante) [8].

El *dupilumab* pareció tener más eficacia como tratamiento sintomático en los que ya habían recibido un corticosteroide que en los que no [4, 8]. Pero estos análisis aportan evidencia de baja calidad, ya que estos grupos de pacientes se formaron después de la aleatorización.

Como los ensayos clínicos duraron 24 semanas, no pudieron demostrar si el fármaco afecta las complicaciones clínicas que conlleva la enfermedad a largo plazo [4]. No se comunicaron datos sobre cambios en los síntomas tras la interrupción del tratamiento [4, 8-10].

#### **No se ha demostrado una mejoría clínica en niños.**

En un ensayo clínico aleatorizado doble ciego, 71 niños de 1 a 11 años (mediana de 7 años) recibieron *dupilumab* o un placebo. El 58% había sido tratado previamente con un corticosteroide que no tuvo suficiente eficacia [9].

En la evaluación clínica se investigaron diversos síntomas medidos con una puntuación que iba de 0 (sin síntomas) a 1 (máxima intensidad de los síntomas) [9]. No hubo una diferencia estadísticamente significativa en el cambio de esta puntuación entre los dos grupos: la reducción media fue de 0,28 puntos en el grupo *dupilumab*, frente a 0,18 puntos en el grupo placebo [9].

El criterio principal de valoración fue la proporción de pacientes que se consideró que “respondieron” según un criterio de valoración histológico (recuento de eosinófilos en la biopsia esofágica por debajo de un umbral predefinido). No se ha establecido ninguna correlación entre este criterio de valoración y los síntomas o las complicaciones a largo plazo de la enfermedad [4, 9].

Después de 16 semanas, se consideró que alrededor de un 68% de los pacientes del grupo *dupilumab* respondieron, frente al 3% en el grupo placebo (diferencia estadísticamente significativa) [9].

#### **Efectos adversos graves e incógnitas, en particular relacionadas con la dosis.**

El perfil conocido de efectos adversos del *dupilumab* consiste principalmente en: trastornos oculares a veces graves, como queratitis y perforación corneal; efectos inmunosupresores, en particular infecciones y posiblemente cáncer; reacciones de hipersensibilidad, como reacciones anafilácticas; hipereosinofilia, en algunos casos sintomática, con trastornos respiratorios, cardíacos o neuropáticos; reacciones en el lugar de inyección; cefalea; y artralgia [7, 9, 10].

Desde que se empezó a comercializar, también se han notificado casos de psoriasis y artritis psoriásica atribuidos al *dupilumab*. Estos efectos adversos se han añadido a la información para la prescripción de Dupixent en EE UU [11].

En los ensayos clínicos descritos anteriormente no se notificaron efectos adversos que hasta ahora fueran desconocidos [8-10].

Siguen existiendo incertidumbres sobre los efectos a largo plazo del fármaco, en particular debido a que la dosis utilizada es más alta que la usada para otros problemas clínicos [4, 9].

**En la práctica**, para los adultos con esofagitis eosinofílica que siguen padeciendo disfagia muy problemática a pesar de tomar un corticosteroide o un IBP, el *dupilumab* es una opción.

#### Revisión de la literatura hasta el 12 de junio de 2025

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

#### Referencias

1. Prescrire Editorial Staff “Budesonide (Jorveza<sup>o</sup>) orodispersible tablets in eosinophilic oesophagitis” *Prescrire Int* 2022; **31** (234): 39.
2. Bonis PAL et al. “Clinical manifestations and diagnosis of eosinophilic esophagitis (EoE)” UpToDate. www.uptodate.com accessed 28 January 2025.
3. Epstein J et al. “Eosinophilic oesophagitis” *BMJ Best Practice* 22 March 2024: 72 pages.
4. HAS Commission de la Transparence “AvisDupixent” 27 November 2024: 26 pages.

5. Centre de référence des affections chroniques et malformatives de l’œsophage “Protocole national de diagnostic et de soins. Œsophagite à éosinophiles chez l’enfant” July 2022: 43 pages.
6. Prescrire Rédaction “Corticoïdes par voie générale” *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2025.
7. Prescrire Rédaction “Dupilumab et tralokinumab” *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2025.
8. EMA-CHMP “CHMP extension of indication variation assessment report for Dupixent. EMEA/H/C/004390/II/0062” 15 December 2022: 179 pages.
9. EMA-CHMP “Public assessment report for Dupixent. EMEA/H/C/004390/II/0081” 19 September 2024: 143 pages.
10. US FDA CDER “Application number 761055Orig1s040. NDA review” 20 May 2022: 277 pages.
11. US FDA “Full prescribing information-Dupixent” April 2025.

**Nota de Salud y Fármacos:** Lea aquí la revisión de Prescrire sobre *dupilumab* indicado para algunas formas de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC): [https://www.saludyfarmacos.org/boletin-farmacos/boletines/nov202505/10\\_du/](https://www.saludyfarmacos.org/boletin-farmacos/boletines/nov202505/10_du/)

### **Enfortumab vedotina (Padcev) + pembrolizumab (Keytruda) para el carcinoma urotelial irresecable o metastásico** (*Enfortumab vedotin (PADCEV<sup>o</sup>) + pembrolizumab (KEYTRUDA<sup>o</sup>) in unresectable or metastatic urothelial carcinoma*) *Prescrire International* 2026; 35 (278): 41-42

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2026; 29(2)*

**Tags:** *enfortumab vedotina* más *pembrolizumab*, carcinoma urotelial irresecable, carcinoma urotelial metastásico, citotóxico conjugado con anticuerpo monoclonal anti-nectina-4, inhibidor del punto de control inmunitario, neumonitis, carcinoma urotelial y supervivencia

#### Ofrece una ventaja

En un ensayo clínico con 886 pacientes con carcinoma urotelial irresecable localmente avanzado o metastásico, la combinación de *enfortumab vedotina* + *pembrolizumab* alargó la mediana de supervivencia 18 meses en comparación con la quimioterapia de *gemcitabina* + un compuesto de platino. Sin embargo, este ensayo clínico tuvo ciertas limitaciones: no hubo enmascaramiento, y un número considerable de pacientes en el grupo control no recibió el tratamiento de mantenimiento con *avelumab*, a pesar de que su situación justificaba dicho tratamiento.

Además, se desconoce hasta qué punto la diferencia observada se debe al *enfortumab vedotina*, al *pembrolizumab* o a un posible efecto sinérgico de los dos fármacos. El beneficio se debe sopesar con los efectos adversos graves de esta combinación de fármacos y el hecho de que aproximadamente el doble de pacientes interrumpió el tratamiento durante el ensayo clínico debido a sus efectos adversos.

PADCEV - *enfortumab vedotina* polvo para concentrado para solución para infusión intravenosa

• **20 mg** o **30 mg** de *enfortumab vedotina* por vial  
Astellas Pharma

■ **Antineoplásico; citotóxico conjugado con un anticuerpo monoclonal anti-nectina-4**

KEYTRUDA - *pembrolizumab* concentrado para solución para infusión intravenosa

• **100 mg** de *pembrolizumab* por vial (25 mg/ml)  
MSD

■ **Inmunoestimulante; inhibidor del punto de control inmunitario (PD-1)**

■ **Nueva indicación:** “en combinación (...) para el tratamiento de primera línea del carcinoma urotelial irresecable o metastásico en adultos”. [Procedimientos centralizados de la UE]

■ **Nueva dosis:** hasta que la enfermedad empeore o se produzcan efectos adversos inaceptables:

- *enfortumab vedotina*: administrado los días 1 y 8 en ciclos de tres semanas; 1,25 mg/kg (hasta un máximo de 125 mg); la dosis se reduce a 0,5 mg/kg (hasta un máximo de 50 mg) si se producen ciertos efectos adversos;
- *pembrolizumab*: 200 mg cada tres semanas o 400 mg cada seis semanas.

En pacientes con carcinoma urotelial irresecable localmente avanzado o metastásico (con mayor frecuencia cáncer de vejiga), el tratamiento de elección suele ser la quimioterapia con un compuesto de platino y otro citotóxico, como la *gemcitabina*. Si el cáncer no ha empeorado después de la quimioterapia, generalmente se recomienda un tratamiento de “mantenimiento” con *avelumab* (un anticuerpo inmunoestimulante anti-PD-L1) [1-3].

Cuando el cáncer ha empeorado a pesar de la quimioterapia con platino, la monoterapia con *pembrolizumab* (un anticuerpo inmunoestimulante anti PD-1) alargó la mediana de supervivencia tres meses en un ensayo clínico, comparado con la quimioterapia [1, 2].

El *enfortumab vedotina* es un citotóxico conjugado con un anticuerpo monoclonal anti-nectina-4. Ya estaba autorizado en la Unión Europea como tratamiento de tercera línea para el cáncer

urotelial localmente avanzado o metastásico [2]. Para este problema, alargó la mediana de supervivencia algunos meses en un ensayo clínico [2]. Ahora, el *enfortumab vedotina* también está autorizado como tratamiento de primera línea en combinación con *pembrolizumab* [4, 5].

**En un ensayo clínico sin enmascaramiento, comparado con la quimioterapia, alargó la mediana de supervivencia.** Esta autorización se basa en un ensayo clínico aleatorizado sin enmascaramiento que lo comparó con una quimioterapia consistente en *gemcitabina* + un compuesto de platino en 886 pacientes [4, 5]. La mayoría de los pacientes tenían metástasis, pero su estado físico era relativamente bueno. En el grupo control (un total de 444 pacientes), 61 pacientes cuyo cáncer no había empeorado ni durante ni después de la quimioterapia no recibieron tratamiento de mantenimiento con *avelumab*. En otras palabras, es probable que estos pacientes no hayan recibido el mejor tratamiento disponible [4, 5].

Después de una mediana de seguimiento de aproximadamente 29 meses, la mediana estimada de supervivencia fue de 34 meses en el grupo *enfortumab vedotina* + *pembrolizumab*, frente a 16 meses en el grupo tratado con quimioterapia (diferencia estadísticamente significativa) [4]. Se desconoce hasta qué punto este resultado se debe al *enfortumab vedotina* o al *pembrolizumab*, o a un posible efecto sinérgico de los dos fármacos.

**Más pacientes interrumpieron el tratamiento debido a efectos adversos.** Los principales efectos adversos conocidos del *enfortumab vedotina* son: infecciones; neuropatía periférica; disminución del apetito; fatiga; diarrea; náuseas; alteraciones del gusto; trastornos oculares; reacciones a la infusión; hiperglucemia; neumonitis; trastornos de la piel (incluyendo necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de Stevens-Johnson); y alopecia [2, 6]. Los efectos adversos conocidos del *pembrolizumab* son principalmente trastornos autoinmunes que afectan a un amplio conjunto de órganos [7]. Durante el ensayo clínico no se descubrieron efectos adversos previamente desconocidos del *enfortumab vedotina* o el *pembrolizumab* [3, 4].

Se notificó un efecto adverso grave en el 28% de los pacientes en el grupo *enfortumab vedotina* + *pembrolizumab*, frente al 20% en el grupo que recibió quimioterapia [3]. La proporción de pacientes que suspendieron permanentemente el tratamiento de uno de los fármacos debido a efectos adversos fue del 35% en el

grupo *enfortumab vedotina* + *pembrolizumab*, frente al 19% en el grupo control [3, 4]. La neumonitis, un efecto adverso conocido tanto del *enfortumab vedotina* como del *pembrolizumab*, provocó la muerte de un paciente y que aproximadamente un 5% de los pacientes interrumpieran el tratamiento [3, 8].

La neumonitis se añadió al plan europeo de gestión de riesgos del *enfortumab vedotina* como un riesgo identificado importante [5].

**En la práctica,** la falta de enmascaramiento y el hecho de que un número considerable de pacientes en el grupo control no recibieran el tratamiento de mantenimiento que estaba justificado dada su situación, restan solidez a la evidencia que aporta el ensayo clínico. Sin embargo, estos datos sugieren que la combinación de *enfortumab vedotina* + *pembrolizumab* representa un avance terapéutico para pacientes con carcinoma urotelial irrecable localmente avanzado o metastásico. La posibilidad de una supervivencia más larga se debe sopesar con el mayor riesgo de efectos adversos graves.

#### Revisión de la literatura hasta el 5 de agosto de 2025

En respuesta a nuestra solicitud de información, Astellas Pharma nos proveyó artículos relacionados con el empaquetado y publicaciones científicas.

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

#### Referencias

1. Prescrire Editorial Staff "Avelumab (Bavencio<sup>o</sup>) as maintenance treatment for urothelial carcinoma" *Prescrire Int* 2022; **31** (233): 13.
2. Prescrire Editorial Staff "Enfortumab vedotin (Padcev<sup>o</sup>) as third, or subsequent, treatment line for urothelial carcinoma. An option, while taking into account its serious and sometimes fatal harms" *Prescrire Int* 2023; **32** (252): 235-237.
3. EMA - CHMP "Public assessment report for Keytruda. EMEA/H/C/003820/II/0150" 25 July 2024: 132 pages.
4. HAS - Commission de la Transparence "Avis-Keytruda" 18 December 2024: 25 pages.
5. HAS - Commission de la Transparence "Avis-Padcev" 18 December 2024: 25 pages.
6. EMA "SmPC-Padcev" 5 December 2024.
7. Prescrire Rédaction "Anti-PD-1 et anti-PD-L1: nivolumab, etc." *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2025.
8. EMA - CHMP "Public assessment report for Padcev. EMEA/H/C/005392/II/0013" 25 July 2024: 156 pages.

#### ***Iptacopán* (Fabhalta) para la hemoglobinuria paroxística nocturna** (*Iptacopan* (FABHALTA<sup>o</sup>) in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria) *Prescrire International* 2025; 34 (276): 289-290

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2026; 29(2)

**Tags:** *eculizumab*, *ravulizumab*, *pegcetacoplán*, *iptacopán*, hemoglobinuria paroxística nocturna, anemia hemolítica crónica

#### Nada nuevo

No se lo comparó con el *eculizumab* o el *ravulizumab* como tratamiento de primera línea, ni con el *pegcetacoplán* como tratamiento de segunda línea. El *iptacopán* expone a los

pacientes a los efectos adversos conocidos de los inhibidores del complemento, entre ellos infecciones que pueden ser mortales.

El hecho de que el *iptacopán* se administre por vía oral en lugar de subcutánea o intravenosa, como ocurre con los demás inhibidores del complemento, no es razón suficiente para cambiar la estrategia de tratamiento.

FABHALTA - *iptacopán* cápsulas duras

• **200 mg** de *iptacopán* por cápsula

Novartis

■ **Inmunosupresor; inhibidor del factor B del complemento**

■ **Indicación:** “como monoterapia, para tratar a pacientes adultos con hemoglobinuria paroxística nocturna que tienen anemia hemolítica”. [Procedimiento centralizado UE - medicamento huérfano]

■ **Dosis:** 200 mg dos veces al día.

La hemoglobinuria paroxística nocturna es una enfermedad rara que puede ser mortal, los pacientes con este problema de salud producen glóbulos rojos con una propensión inusual a la hemólisis cuando se activa el complemento. Se manifiesta como anemia hemolítica crónica, generalmente acompañada de hemoglobinuria intermitente, a menudo nocturna. Las principales complicaciones son infecciones, trombosis e insuficiencia renal [1].

Cuando el tratamiento se considera adecuado, se basa principalmente en transfusiones de sangre y en *eculizumab* o *ravulizumab* por vía intravenosa (anticuerpos monoclonales que inhiben la proteína del complemento C5). En los ensayos clínicos aleatorizados, estos fármacos redujeron, en particular, la frecuencia de las transfusiones. Evidencia de baja calidad sugiere que el *eculizumab* también alarga la supervivencia. Sus efectos adversos conocidos se relacionan principalmente con la inmunosupresión, incluyendo infecciones a veces mortales, sobre todo con bacterias encapsuladas, como el meningococo.

Según un ensayo clínico aleatorizado, si la anemia persiste a pesar del tratamiento con *eculizumab*, el *pegcetacoplán* subcutáneo (un inhibidor del complemento C3) es más eficaz que continuar con el *eculizumab* para aumentar los niveles de hemoglobina en sangre y reducir la frecuencia de las transfusiones (vea también “Pegcetacoplán como tratamiento de primera línea para la hemoglobinuria paroxística nocturna: no se demostró que represente un avance terapéutico”) [1-7].

El *iptacopán* inhibe el factor B del complemento, que actúa proximalmente a C3 y C5 en una de las vías de activación del complemento: inhibiendo la activación de C3 y C5. Se ha autorizado en la Unión Europea como tratamiento por vía oral para adultos con hemoglobinuria paroxística nocturna con anemia hemolítica [3, 6, 7].

**No hay ensayos clínicos comparativos como primera línea de tratamiento ni ninguna comparación versus pegcetacoplán como segunda línea de tratamiento.** Los datos de las evaluaciones clínicas del *iptacopán* provienen principalmente de dos ensayos clínicos. Estos ensayos clínicos no se diseñaron para evaluar su eficacia para reducir la mortalidad ni las complicaciones clínicas de la enfermedad, como los eventos tromboembólicos [3].

Un ensayo clínico no comparativo evaluó al *iptacopán* durante 24 semanas en 40 adultos que no habían recibido un inhibidor del complemento previamente. A falta de un control, este ensayo clínico no puede mostrar si el *iptacopán* representa un avance terapéutico respecto al *eculizumab* o al *ravulizumab* [3, 4, 6].

Se realizó un ensayo clínico comparativo aleatorizado sin enmascaramiento en 97 adultos con una media de hemoglobina

en sangre inferior a 10 g/dl durante al menos cuatro meses, a pesar de haber sido tratados al menos seis meses con *eculizumab* o *ravulizumab*. Tenían una mediana de hemoglobina inicial de 9 g/dl. Casi la mitad de los pacientes no habían recibido transfusiones de glóbulos rojos durante los seis meses previos a la aleatorización. Después de la aleatorización, los pacientes recibieron *iptacopán* o continuaron recibiendo el inhibidor del complemento C5 [3, 6].

Después de 24 semanas de tratamiento, aproximadamente un 68% de los pacientes en el grupo *iptacopán* tenían un nivel de hemoglobina de 12 g/dl o superior, frente a ninguno en el grupo control. El 95% de los pacientes en el grupo *iptacopán* no recibieron transfusiones, frente al 40% en el grupo control. Estas diferencias son estadísticamente significativas [3, 6].

A falta de una comparación directa, se desconoce si el *iptacopán* representa un avance terapéutico sobre el *pegcetacoplán* para tratar este problema [4].

**Infecciones que pueden ser mortales.** Se puede esperar que el *iptacopán* tenga un perfil de efectos adversos similar al de los otros inhibidores del complemento, que incluye infecciones que pueden ser mortales, cefalea, trastornos gastrointestinales y posiblemente un mayor riesgo de cáncer a largo plazo [1, 8].

En los ensayos clínicos descritos anteriormente, casi todos los pacientes recibieron vacunas contra *Neisseria meningitidis*, y la mayoría habían sido vacunados contra *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*. Durante el período de seguimiento, un paciente tratado con *iptacopán* murió por una infección causada por una bacteria encapsulada. Otros cuatro pacientes murieron durante los ensayos clínicos del *iptacopán*, incluyendo una muerte debido a un trastorno linfoproliferativo, que según los investigadores estaba posiblemente relacionado con el *iptacopán* [3, 6].

En el ensayo clínico versus un inhibidor del complemento C5, se notificaron eventos adversos en aproximadamente un 80% de los pacientes en cada grupo. En los ensayos clínicos, un total de 170 pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna se expusieron al *iptacopán*. Los protocolos de estos ensayos clínicos exigían o recomendaban que los pacientes se vacunaran contra *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* y *H. influenzae*, como se indica en el resumen europeo de las características del producto (RCP). De estos pacientes, 11 padecieron una infección grave, de las cuales 7 fueron provocadas por bacterias encapsuladas [3, 6, 7].

En estudios con animales, el *iptacopán* causó cambios en las concentraciones de hormona tiroidea. En el ensayo clínico versus un inhibidor del complemento C5, alrededor de un 14% de los pacientes en el grupo *iptacopán* presentaban aumentos de los niveles de hormona tiroidea, en comparación con ninguno en el grupo control, mientras que alrededor de un 11% de los pacientes en cada grupo presentaba niveles inferiores. Ninguno de los pacientes presentó signos clínicos relacionados con estos cambios hormonales [3].

En el ensayo clínico frente a un inhibidor del complemento C5, se informaron trastornos lipídicos (aumento de los niveles de triglicéridos, colesterol total y colesterol LDL, en particular) en el 6,5% de los pacientes en el grupo *iptacopán*, frente a ninguno

en el grupo control. La incidencia de trombocitopenia también fue mayor con el *iptacopán* (6,5% de los pacientes frente a ninguno). No se notificaron eventos hemorrágicos graves [3, 4, 6].

**Numerosas interacciones farmacocinéticas.** Los estudios in vitro mostraron que el *iptacopán* es metabolizado principalmente por la isoenzima CYP2C8 del citocromo P450. El *iptacopán* es un sustrato de los transportadores OATP1B. También es un inductor de CYP3A4 y un inhibidor de CYP2C8, de la glicoproteína P y de los transportadores OATP. Por lo tanto, es probable que ocurran numerosas interacciones farmacocinéticas [3, 6, 7].

**Pocos datos durante el embarazo.** No se detectó toxicidad embrionofetal en los estudios del *iptacopán* en animales. Sin embargo, se notificó un aumento de pérdida embrionaria con dosis altas, así como de anomalías del sistema reproductor masculino en estudios de fertilidad (degeneración tubular testicular y residuos celulares en el epidídimo), sin consecuencias evidentes [3, 6, 7, 9].

Debido a la escasez de datos de mujeres embarazadas, no se pueden evaluar los riesgos de la exposición en el útero [3, 6, 7, 9].

**En la práctica,** en 2025, según las evaluaciones, los inhibidores del complemento C5 o C3 inyectables (*eculizumab*, *ravulizumab* y *pegcetacoplán*) son mejores para tratar la hemoglobinuria

paroxística nocturna con anemia hemolítica que el *iptacopán*, y siguen siendo los fármacos de elección. El hecho de que el *iptacopán* se tome por vía oral no es razón suficiente para cambiar la estrategia de tratamiento.

#### Revisión de la literatura hasta el 11 de marzo de 2025

En respuesta a nuestra solicitud de información, Novartis nos envió documentos administrativos relevantes y elementos relacionados con el empaquetado.

#### Referencias

- 1.Prescrire Editorial Staff “Ravulizumab (Ultomiris<sup>o</sup>) in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria” *Prescrire Int* 2022; **31** (242): 267.
- 2.Brodsky RA et al. “Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Treatment and prognosis” UpToDate. www.uptodate.com accessed 4 March 2025: 43 pages.
- 3.US FDA - CDER “Application number 218276Orig1s000. Integrated review” 27 December 2023: 349 pages.
- 4.HAS Commission de la Transparence “Avis-Fabhalta” 9 October 2024: 40 pages.
- 5.Peffault de Latour R et al. “Hemolytic paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: 20 years of medical progress” *Semin Hematol* 2022; **59** (1): 38-46.
- 6.EMA CHMP “Public assessment report for Fabhalta. EMEA/H/C/005764/0000” 21 March 2024: 184 pages.
- 7.EMA “SmPC-Fabhalta” 20 February 2025.
- 8.Prescrire Editorial Staff “Pegcetacoplan (Aspaveli<sup>o</sup>) for paroxysmal nocturnal haemoglobinuria after failure of a C5 complement inhibitor” *Prescrire Int* 2023; **32** (246): 72.
- 9.EMA “Safety risk management plan-Fabhalta” 8 February 2024: 67 pages.

### **Letermovir (Prevymis) para prevenir la infección por CMV tras un trasplante de riñón** (*Letermovir (PREVYMIS<sup>o</sup>) in the prevention of CMV infection following kidney transplantation*) *Prescrire International* 2026; 35 (277):13

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2026; 29(2)

**Tags:** *Letermovir*, PREVYMIS, *valganciclovir*, *ganciclovir*, infección por CMV, manejo post trasplante de riñón, citomegalovirus

#### Puede ser de ayuda

En un ensayo clínico aleatorizado con doble enmascaramiento en aproximadamente 600 pacientes, el *letermovir* tuvo una eficacia similar a la del *valganciclovir*. Las diferencias entre sus efectos adversos hacen que el *letermovir* sea una opción para algunos pacientes, siempre que se gestionen cuidadosamente sus numerosas interacciones farmacológicas previsible.

PREVYMIS - *letermovir* comprimidos o concentrado para solución para infusión intravenosa

• **240 mg** o **480 mg** de *letermovir* por comprimido o por vial MSD

■ **Antiviral; inhibidor del CMV**

■ **Nueva indicación:** “profilaxis de la enfermedad por citomegalovirus (CMV) en pacientes adultos seronegativos para CMV (...) que han recibido un trasplante de riñón de un donante seropositivo para CMV [D+/R-]”. [Procedimiento centralizado de la UE - medicamento huérfano]

■ **Dosis:** 480 mg (administrados en comprimidos o en infusión intravenosa durante 1 hora) una vez al día, hasta 200 días después del trasplante. Si se utiliza al mismo tiempo que la

*ciclosporina*, hay que disminuir la dosis de *letermovir* a 240 mg una vez al día.

Las infecciones por citomegalovirus (CMV) son muy frecuentes y suelen ser asintomáticas. Una vez resuelta la infección aguda, el virus persiste en el organismo en forma latente [1].

El riesgo de contraer una infección por CMV tras recibir un trasplante de riñón, sobre todo durante los primeros meses, es especialmente alto si el receptor es seronegativo para CMV y el donante de riñón es seropositivo para CMV [2, 3]. La infección puede ser asintomática o presentarse con fiebre, neutropenia, linfadenopatía o trombocitopenia. También puede afectar a uno o más órganos, que pueden incluir o no el injerto, pudiendo provocar hepatitis citolítica, colangitis, enfermedad pulmonar intersticial, colitis, gastritis, pancreatitis, nefritis, coriorretinitis o incluso meningoencefalitis. La infección por CMV también aumenta la incidencia de rechazo del injerto y de infecciones secundarias bacterianas y fúngicas [2].

El fármaco de elección para prevenir la enfermedad por CMV en estos pacientes es el *valganciclovir* [1, 2, 4]. Conlleva un riesgo de citopenias a veces graves, y el ajuste de la dosis puede ser difícil cuando la función renal es inestable [3, 4].

El *letermovir* es un antiviral que tiene un mecanismo de acción diferente al del *valganciclovir* [1, 2]. A diferencia del *valganciclovir*, no es efectivo en el tratamiento del virus del herpes simple ni el del virus de la varicela-zóster. También tiene un perfil de efectos adversos diferente al del *valganciclovir*, que incluye arritmias, pero menos trastornos hematológicos [1]. No hay que ajustar la dosis de *letermovir* en función de la tasa de filtrado glomerular del paciente [5].

Inicialmente, el *letermovir* se había autorizado para tratar a algunos receptores de trasplantes de células madre hematopoyéticas. Ahora también está autorizado para prevenir la enfermedad por CMV en adultos seronegativos para CMV que hayan recibido un trasplante renal de un donante seropositivo para CMV (a) [1, 2].

Esta autorización se basa principalmente en un único ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, de “no inferioridad” en 589 adultos que recibieron o bien *letermovir* (+ *aciclovir*) para prevenir la reactivación del virus del herpes simple o el de la varicela-zóster) o *valganciclovir* (+ un placebo parecido al *aciclovir*), durante 28 semanas [2, 4].

Como era de esperar, la leucopenia y la neutropenia se produjeron con mucha menos frecuencia en el grupo *letermovir* que en el *valganciclovir*. Algunos de los profesionales de la salud o de los pacientes pudieron saber qué fármaco habían utilizado durante el ensayo clínico, lo que debilitaría sus resultados [4].

Durante las 52 semanas posteriores al trasplante renal, aproximadamente un 11% de los pacientes de cada grupo experimentó una infección por CMV que provocó resultados de laboratorio anormales o trastornos clínicos (se demostró la no inferioridad, según el protocolo); en seis pacientes (2,1%) del grupo *letermovir* se notificó daño orgánico, frente a un paciente (0,3%) [4].

### **Maralixibat (Livmarli) para la colestasis intrahepática familiar progresiva** (*Maralixibat (LIVMARLI)* in progressive familial intrahepatic cholestasis)

*Prescrire International* 2026; 35 (278): 46

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacias y Utilización* 2026; 29(2)

**Tags:** *odevixibat*, *Bylvay*, *maralixibat*, *Livmarli*, colestasis intrahepática familiar progresiva, acumulación de derivados biliares, hepatotoxicidad

#### **Nada nuevo**

La colestasis intrahepática familiar progresiva es un trastorno genético con complicaciones hepáticas graves que pueden ser mortales. Provoca una acumulación de derivados biliares que causa prurito, a veces muy intenso [1]. En ocasiones, el inhibidor del transportador ileal de ácidos biliares *odevixibat* (*Bylvay*) es una opción útil para pacientes de seis meses o más con prurito muy molesto a pesar de recibir otros tratamientos [1].

El *maralixibat* (*Livmarli* - Mirum Pharmaceuticals) es otro inhibidor del transportador ileal de ácidos biliares [2]. Ahora está autorizado en la Unión Europea para tratar la colestasis intrahepática familiar progresiva a partir de los tres meses [2].

Todos los pacientes con lesiones orgánicas fueron tratados con éxito con *valganciclovir* o *ganciclovir*. Se notificó rechazo del injerto en el 8,0% de los pacientes del grupo *letermovir*, frente al 6,7% [4].

Los datos sobre los efectos adversos son difíciles de interpretar, ya que los pacientes tratados con *letermovir* también recibieron *aciclovir*. En este ensayo clínico no se descubrieron otros efectos adversos del *letermovir* desconocidos hasta ese momento [4].

Dado que el *letermovir* es un inductor e inhibidor enzimático, y también un sustrato de muchos transportadores, es probable que presente un perfil complejo de interacciones farmacocinéticas [1].

El *letermovir* es teratogénico en modelos animales, y no se ha evaluado en mujeres embarazadas [1, 5].

#### **Notas**

*a-* A finales de 2025, también se había autorizado el uso de *letermovir* para tratar a algunos niños. Esta indicación se analizará en un próximo número.

#### **Revisión de la literatura hasta el 3 de julio de 2025**

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

#### **Referencias**

1. Prescrire Editorial Staff “Letermovir - Prevymis°. To prevent cytomegalovirus reactivation: different adverse effect profile from that of other anti-CMV drugs” *Prescrire Int* 2019; **28** (204): 119.
2. HAS - Commission de la Transparence “Avis-Prevymis” 14 February 2024: 21 pages.
3. Santos CAQ et al. “Prevention of cytomegalovirus disease in kidney transplant recipients” UpToDate. www.uptodate.com accessed 17 April 2025: 12 pages.
4. EMA - CHMP “Public assessment report for Prevymis. EMEA/H/C/004536/II/0033/G” 12 October 2023: 113 pages.
5. European Commission “SmPC-Prevymis” 25 April 2025.

Ningún ensayo clínico ha comparado al *maralixibat* con el *odevixibat* para tratar este problema [2, 3].

Los datos de las evaluaciones clínicas se obtuvieron en un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo que inscribió a 64 niños y adolescentes (edad media: 4,6 años). Ninguno de los participantes tenía menos de un año. Utilizando una escala de puntuación que evaluaba el prurito de 0 (sin prurito) a 4 (peor prurito posible), se observó una reducción estadísticamente significativa de aproximadamente 1 punto en el grupo *maralixibat* en comparación con el grupo placebo tras 26 semanas de seguimiento [2, 3].

En este ensayo clínico, los eventos adversos notificados con más frecuencia en el grupo *maralixibat* fueron principalmente trastornos gastrointestinales, entre ellos diarrea (en el 58% de los

pacientes frente al 16%) y dolor abdominal (24% frente al 7%) [2].

La hepatotoxicidad del *maralixibat* se debe investigar más. Durante el ensayo clínico se notificó una elevación de las enzimas hepáticas con el *maralixibat* [2]. El *maralixibat* también conlleva un riesgo de deficiencias de vitaminas liposolubles [4]. Su perfil conocido de efectos adversos es similar al del *odevixibat* [1].

El *maralixibat* se comercializa en solución oral. Esto puede facilitar su administración en comparación con el *odevixibat*, autorizado para usar solo en forma de cápsulas [1]. Sin embargo,

la solución de *maralixibat* contiene niveles altos de propilenglicol, que puede causar trastornos renales, cardíacos, neurológicos y hepáticos [2, 4].

### Revisión de la literatura hasta el 11 de julio de 2025

1. "Odevixibat (Bylvay<sup>®</sup>) in progressive familial intrahepatic cholestasis. Less pruritus, but only short-term follow-up" *Prescrire Int* 2023; 32 (247): 89-90.
2. EMA - CHMP "Public assessment report for Livmarli. EMEA/H/C/005857/II/0003/G" 30 May 2024: 154 pages.
3. HAS - Commission de la Transparence "Avis-Livmarli" 9 October 2024: 20 pages.
4. European Commission "SmPC-Livmarli" 28 June 2024.

## Momelotinib (Omjjara) para la mielofibrosis (*Momelotinib [OMJJARA] in myelofibrosis*)

*Prescrire International* 2026; 35 (277):10-11

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2026; 29(2)*

**Tags:** *momelotinib*, hemorragias digestivas, mielofibrosis, *ruxolitinib*, *fedratinib*, inhibidores de la Janus quinasa, trombocitopenia esencial, policitemia vera, mielofibrosis secundaria, ensayo Simplify-2, *danazol*

### Nada nuevo

Probablemente es menos eficaz que el *ruxolitinib* para aliviar los síntomas, y no se ha demostrado que represente un avance terapéutico como tratamiento de segunda línea.

No se ha demostrado que el *momelotinib* alargue la supervivencia de los pacientes con mielofibrosis. En un ensayo clínico con pacientes que previamente no habían recibido tratamiento con un inhibidor de la Janus quinasa, el *momelotinib* pareció ser menos eficaz para aliviar los síntomas que el *ruxolitinib*.

En dos ensayos clínicos comparativos en pacientes que ya habían sido tratados con *ruxolitinib*, no se demostró que el *momelotinib* representara un avance terapéutico tangible sobre los otros medicamentos disponibles. El *momelotinib* tiene los mismos efectos adversos que los otros inhibidores de la Janus quinasa, pero conlleva un menor riesgo de anemia grave y un mayor riesgo de trombocitopenia grave que el *ruxolitinib*. Además, se han notificado hemorragias digestivas graves y a veces mortales con el *momelotinib*, así como necrólisis epidérmica tóxica.

OMJJARA - *momelotinib* comprimidos

• **100 mg, 150 mg o 200 mg** de *momelotinib* por comprimido GlaxoSmithKline

■ **Inmunosupresor; inhibidor de varias quinasas, incluidas las Janus quinasas**

■ **Indicación:** "esplenomegalia o síntomas relacionados en pacientes adultos con anemia de moderada a grave que tienen mielofibrosis primaria, mielofibrosis secundaria a policitemia vera o mielofibrosis secundaria a trombocitemia esencial y que no han sido tratados previamente con un inhibidor de la Janus quinasa o que han recibido tratamiento con *ruxolitinib*".

[Procedimiento centralizado UE - medicamento huérfano]

■ **Dosis:** 200 mg una vez al día; hay que reducir la dosis diaria en los pacientes con insuficiencia hepática grave o si se producen ciertos efectos adversos.

### Comparar antes de decidir

La mielofibrosis es una enfermedad mieloproliferativa rara. Se puede presentar como enfermedad primaria o secundaria a la policitemia vera o la trombocitemia esencial [1-3]. La mielofibrosis es una fibrosis de la médula ósea con hematopoyesis medular desordenada y hematopoyesis extramedular que provoca principalmente esplenomegalia.

Las principales manifestaciones clínicas de la mielofibrosis son: síntomas inespecíficos, como fatiga, pérdida de peso, sudores nocturnos, prurito y fiebre; hemorragia; trastornos relacionados con la anemia; y dolor y trastornos gastrointestinales relacionados con la esplenomegalia. La mielofibrosis se presenta principalmente después de los 60 años. El pronóstico para los pacientes con mielofibrosis es variable: la mediana de supervivencia oscila entre dos y 10 años [1-3].

A principios de 2026, el objetivo principal del tratamiento farmacológico de la mielofibrosis es aliviar los síntomas e incluye, en particular, fármacos citotóxicos, inmunosupresores (incluyendo corticosteroides) y, a veces, el androgénico *danazol*, que sirve principalmente para tratar la anemia [1-3].

El *ruxolitinib* es un inmunosupresor que inhibe las Janus quinasas (JAK), un grupo de enzimas que participan en la producción de células sanguíneas y en la inmunidad. En los ensayos clínicos, el *ruxolitinib* redujo el volumen del bazo en aproximadamente la mitad de los pacientes mientras siguieron el tratamiento, alivió los síntomas al menos a corto plazo y probablemente alargó la supervivencia. Sin embargo, alrededor de un tercio de los pacientes interrumpieron el tratamiento debido a los numerosos efectos adversos graves del fármaco. No se demostró que el *fedratinib*, otro inhibidor de la JAK autorizado para tratar la mielofibrosis, represente un avance clínico [1-3].

### ¿Qué hay de nuevo?

El inmunosupresor *momelotinib* inhibe varias quinasas, incluidas las JAK [2,4]. La Unión Europea lo ha autorizado para tratar a pacientes con mielofibrosis primaria, mielofibrosis secundaria a policitemia vera o mielofibrosis secundaria a trombocitemia esencial [2].

El *momelotinib*, ¿alarga la supervivencia de esos pacientes? ¿Es superior a los medicamentos disponibles, en particular el *ruxolitinib* para aliviar los síntomas? ¿Y cuáles son sus efectos adversos?

**En pacientes que no han recibido tratamiento previo con un inhibidor de la JAK el *momelotinib* es probablemente menos eficaz para aliviar los síntomas que el *ruxolitinib*.** Los datos de las evaluaciones clínicas del *momelotinib* en pacientes que no habían recibido tratamiento con un inhibidor de la JAK provienen principalmente de un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, de “no inferioridad” (“Simplify-1”) que lo comparó con el *ruxolitinib*. El ensayo incluyó a 432 pacientes con una edad media de 65 años [2, 3].

Todos los pacientes tenían anemia al inicio del estudio, pero el 58% tenía niveles de hemoglobina de al menos 10 g/dl. Esto significa que más de la mitad de los pacientes tenían anemia leve [2, 3]. Después de 24 semanas, que dado el curso clínico habitual de la enfermedad es un período de seguimiento breve, aproximadamente un 7,5% de los pacientes de cada grupo habían muerto [2, 3]. El volumen del bazo, evaluado mediante imágenes, había disminuido al menos un 35% (el criterio principal de valoración) en el 27% de los pacientes en el grupo *momelotinib*, frente al 30% en el grupo *ruxolitinib* (se demostró la no inferioridad, según el protocolo).

La mejoría de los síntomas, definida como una reducción del 50% o más en una puntuación de síntomas referidos por el paciente con respecto al inicio se notificó en el 28% de los pacientes en el grupo *momelotinib*, frente al 42% en el grupo *ruxolitinib*. Según el protocolo, no se demostró la no inferioridad del *momelotinib* respecto a este criterio de valoración. En otras palabras, es probable que el *momelotinib* sea menos eficaz que el *ruxolitinib* para el alivio de los síntomas de la mielofibrosis. Además, no se demostró que el *momelotinib* redujera la necesidad de transfusiones de sangre en comparación con el *ruxolitinib* [2, 3].

**En pacientes tratados previamente con *ruxolitinib*: dos ensayos clínicos que utilizaron controles poco adecuados.** Un ensayo clínico aleatorizado doble ciego de seis meses de duración (“Momentum”) comparó al *momelotinib* con el *danazol* en 195 pacientes con una edad promedio de 70 años [2, 3]. Todos los pacientes ya habían recibido *ruxolitinib* y habían interrumpido el tratamiento por eficacia insuficiente o efectos adversos inaceptables.

Utilizar *danazol* en el grupo control de un ensayo clínico para evaluar si el *momelotinib* mejora los síntomas o reduce el volumen del bazo parece ser una mala elección, ya que su principal efecto en la mielofibrosis es tratar la anemia y no los otros trastornos relacionados con la enfermedad. Hubiera sido más esclarecedor compararlo con un inmunosupresor o con un fármaco citotóxico. Todos los pacientes tenían niveles de hemoglobina inferiores a 10 g/dl, y aproximadamente la mitad de ellos tenían niveles de hemoglobina inferiores a 8 g/dl.

Después de 24 semanas, no se detectaron diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad entre los grupos *momelotinib* y *danazol* [2, 3]. Se reportó una mejoría de los síntomas, definida nuevamente como una reducción del 50% o

más en una puntuación de síntomas referidos por el paciente (un criterio coprincipal de valoración) respecto al inicio en el 25% de los pacientes en el grupo *momelotinib*, frente al 9% en el grupo *danazol* ( $p=0,0095$ ).

Durante las últimas 12 semanas del ensayo, el 30% de los pacientes del grupo *momelotinib* no recibieron transfusiones de sangre y tenían niveles de hemoglobina de al menos 8 g/dl (el otro criterio coprincipal de valoración), frente al 20% en el grupo *danazol*. Esta diferencia no es estadísticamente significativa. Alrededor de un 22% de los pacientes del grupo *momelotinib* presentaron una reducción del volumen del bazo de al menos el 35%, frente al 3% de los pacientes en el grupo *danazol* ( $p=0,0011$ ) [2, 3].

Un ensayo clínico aleatorizado sin enmascaramiento (“Simplify-2”) comparó al *momelotinib* con el “mejor tratamiento disponible” elegido por el investigador en 156 pacientes que ya habían recibido *ruxolitinib*, que no había sido lo suficientemente eficaz o había provocado efectos adversos inaceptables. La edad promedio era de 67 años [2-4]. Alrededor de un 89% de los pacientes del grupo control fueron asignados a continuar con *ruxolitinib*, como el “mejor tratamiento disponible”, en la mayoría de los casos por debajo de la dosis generalmente recomendada. Dado que todos los pacientes ya habían experimentado un fracaso terapéutico con el *ruxolitinib* antes de su inscripción, esta elección sesga los resultados del ensayo clínico [2, 3].

Tras 24 semanas, no hubo diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad entre los grupos: 14% en el grupo *momelotinib*, frente a 21% ( $p=0,24$ ) [2-4]. Se observó una reducción del volumen del bazo de al menos un 35% (el criterio principal de valoración) en aproximadamente un 6,5% de los pacientes de ambos grupos ( $p=0,9$ ). Dado que el ensayo clínico Simplify-2 no fue enmascarado y que la gran mayoría de los pacientes del grupo control recibieron *ruxolitinib* como el “mejor tratamiento disponible”, este ensayo clínico no demuestra que el *momelotinib* mejore otros resultados, como los síntomas de la mielofibrosis.

**Menos casos de anemia que con el *ruxolitinib*, pero más casos de trombocitopenia y un historial de uso más corto.** Cabe esperar que el *momelotinib* tenga los mismos efectos adversos que otros inhibidores de la JAK, en particular: infecciones y cánceres debido a su efecto inmunosupresor, trombosis venosa y arterial, hipertensión, trastornos hematológicos (incluyendo anemia, trombocitopenia y neutropenia), hemorragias (en particular hemorragia intracraneal y hemorragia digestiva), trastornos neurológicos, enfermedad pulmonar intersticial y lesión hepática [5].

En general, los efectos adversos observados en los tres ensayos clínicos comparativos descritos anteriormente coincidieron con este perfil de efectos adversos [2, 4].

En el ensayo clínico Simplify-1, hubo menos casos de anemia grave en el grupo *momelotinib* que en el *ruxolitinib* (6% de los pacientes frente al 23%, respectivamente), pero más casos de trombocitopenia grave (7% frente al 4,6%) [2-4]. En el ensayo clínico Momentum, se notificó trombocitopenia grave en el 22% de los pacientes del grupo *momelotinib*, frente al 12% de los

pacientes del grupo *danazol*. En los tres ensayos clínicos comparativos, se notificaron cinco casos de hemorragia digestiva grave (uno de ellos mortal) en los grupos *momelotinib*, frente a ninguno en los grupos control [2-4].

En el ensayo clínico Simplify-1, se notificaron algunos eventos tromboembólicos graves y eventos cardiovasculares graves en el grupo *momelotinib*, frente a ninguno en el grupo *ruxolitinib* [4].

En el ensayo clínico Simplify-1, se notificó neuropatía periférica en el 10% de los pacientes del grupo *momelotinib*, frente al 6% en el grupo *ruxolitinib*; y en el ensayo clínico Momentum, en el 4% de los pacientes en el grupo *momelotinib*, frente al 2% en el grupo *danazol* [4].

Desde que se empezó a comercializar en ciertos países, entre los efectos adversos del *momelotinib* también se han notificado reacciones adversas cutáneas graves, incluyendo necrólisis epidérmica tóxica [6].

**Interacciones farmacocinéticas previsible.** Dado que el *momelotinib* es metabolizado por varias isoenzimas del citocromo P450 (CYP), se pueden esperar interacciones con inductores o inhibidores de CYP [4, 7]. El *momelotinib* también es un inhibidor de varios transportadores de membrana, en particular la BCRP, lo que significa, por ejemplo, que el fármaco puede potenciar los efectos de ciertas estatinas, en particular de la *rosuvastatina* [4, 7].

### Nerandomilast. La FDA aprueba el *nerandomilast* (Jascayd) para dos tipos de fibrosis pulmonar (FDA Approves Nerandomilast [JASCAYD] for Two Fibrotic Pulmonary Diseases)

*Worst Pills, Best Pills*, marzo de 2026

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2026; 29(2)*

**Tags:** *nerandomilast*, *Jascayd*, **fibrosis pulmonar idiopática**, **fibrosis pulmonar progresiva**, **tratamientos antifibróticos**, *nintedanib*, *Ofev*, *pirfenidona*, *Esbriet*

#### No usar durante siete años

En octubre de 2025, la FDA aprobó el *nerandomilast* (*Jascayd*) para la fibrosis pulmonar idiopática, una enfermedad pulmonar rara, grave y progresiva para la que existen escasas opciones de tratamiento [1].

En diciembre de 2025, la FDA amplió la autorización para incluir la fibrosis pulmonar progresiva, una enfermedad crónica que conduce gradualmente a una cicatrización irreversible en los pulmones [2].

El *nerandomilast* es un medicamento oral que se toma dos veces al día, con o sin comida.

#### Antecedentes sobre las enfermedades pulmonares

La fibrosis pulmonar idiopática y la fibrosis pulmonar progresiva son enfermedades pulmonares intersticiales incurables. Estas enfermedades se caracterizan por la inflamación, la fibrosis o ambas, de los tejidos que rodean los alvéolos (sacos de aire) de los pulmones. En ambas enfermedades, los tejidos que rodean los alvéolos se vuelven gruesos y rígidos por causas desconocidas [3].

#### En la práctica

A principios de 2026, cuando se tome la decisión de utilizar un inhibidor de la JAK, a pesar de sus efectos adversos, para tratar a pacientes con mielofibrosis primaria o secundaria, el fármaco de elección sigue siendo el *ruxolitinib*. Si el *ruxolitinib* no es suficientemente eficaz, no se ha demostrado que el *momelotinib* represente un avance terapéutico con respecto a otras opciones farmacológicas.

#### Revisión de la literatura hasta el 3 de junio de 2025

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

#### Referencias

1. Prescrire Editorial Staff “Fedratinib (Inrebic®) in myelofibrosis” *Prescrire Int* 2023; **32** (247): 97.
2. EMA CHMP “Public assessment report for Omjjara. EMEA/H/C/005768/0000” 9 November 2023: 216 pages.
3. HAS Commission de la Transparence “Avis-Omjjara” 4 September 2024: 29 pages.
4. US FDA CDER “Application number 216873Orig1s000. Integrated review” 17 October 2023: 470 pages.
5. Prescrire Rédaction “Inhibiteurs de Janus kinases: ruxolitinib, tofacitinib, etc.” *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2025.
6. US FDA “Full Prescribing information-Ojjaara” April 2025.
7. EMA “SmPC-Omjjara” 27 March 2025.

El término, fibrosis pulmonar progresiva se utiliza para describir las enfermedades pulmonares intersticiales fibrosantes distintas a la fibrosis pulmonar idiopática. Con el tiempo, ambas enfermedades provocan tos crónica y dificultad para respirar; los pacientes pueden experimentar una intensificación aguda de los síntomas.

Por lo general, la fibrosis pulmonar idiopática se diagnostica en adultos que tienen entre 60 y 70 años; el riesgo es mayor en las personas que fuman o tienen antecedentes familiares de la enfermedad.

Dos tratamientos antifibróticos, el *nintedanib* (*Ofev*) y la *pirfenidona* (*Esbriet* y genéricos), pueden ralentizar el deterioro de la función pulmonar, pero no detienen la progresión de la enfermedad [4]. El *nintedanib*, aprobado por primera vez en 2014, está indicado para ambas enfermedades. La *pirfenidona*, también aprobada por primera vez en 2014, solo está indicada para la fibrosis pulmonar idiopática. Estos medicamentos tienen efectos adversos gastrointestinales que limitan su uso. Algunos pacientes que toman *nintedanib* también pueden presentar fotosensibilidad.

#### Nerandomilast

El *nerandomilast* inhibe la fosfodiesterasa 4B, una enzima implicada en la vía de señalización inflamatoria y fibrótica de los pulmones. Las reacciones adversas frecuentes incluyen diarrea,

infección del tracto respiratorio superior, depresión, pérdida de peso, disminución del apetito, náuseas y mareos. Un suministro para 30 días cuesta unos US\$16.000 [5].

### Estudios clínicos que respaldan la autorización

La autorización otorgada por la FDA para el *nerandomilast* para la fibrosis pulmonar idiopática se basó en los resultados de dos ensayos de doble ciego. En el ensayo de fase III de mayor tamaño [6], se asignó aleatoriamente a 1.177 adultos elegibles, para recibir 9 mg o 18 mg de *nerandomilast* o un placebo, dos veces al día. Aproximadamente tres cuartas partes de los pacientes también tomaban *nintedanib* o *pirfenidona*; se permitió que estos tratamientos antifibróticos de base se siguieran consumiendo durante el ensayo.

A las 52 semanas, las variaciones medias ajustadas con respecto al valor inicial, en la capacidad vital forzada (una medida de la cantidad máxima de aire que una persona puede exhalar energicamente, después de inhalar lo más profundamente posible), con la dosis de 18 mg, la dosis de 9 mg, y el placebo, fueron de -114,7 mililitros (ml), -138,6 ml y -183,5 ml, respectivamente. Aunque el *nerandomilast* ralentizó moderadamente la tasa de deterioro de la función pulmonar, en comparación con el placebo, no redujo el riesgo de exacerbaciones agudas, hospitalización por causas respiratorias o muerte.

La autorización del *nerandomilast* para la fibrosis pulmonar progresiva se basó en los resultados de un ensayo de doble ciego de fase III [7]. Al igual que en los ensayos sobre la fibrosis pulmonar idiopática, los adultos elegibles fueron asignados aleatoriamente a recibir 9 mg o 18 mg de *nerandomilast*, o un placebo, dos veces al día, durante al menos 52 semanas. Los participantes podían continuar con el tratamiento de base con *nintedanib*.

En los 1.176 participantes que recibieron al menos una dosis del fármaco o del placebo, la variación media ajustada de la capacidad vital forzada, en la semana 52, fue de -98,6 ml, -84,6 ml y -165,8 ml, en los grupos de 18 mg, 9 mg y placebo, respectivamente. Al igual que en el caso de la fibrosis pulmonar idiopática, aunque el *nerandomilast* ralentizó moderadamente la tasa de deterioro de la función pulmonar, no se estableció una disminución en la incidencia de una primera exacerbación aguda de la enfermedad pulmonar intersticial, hospitalización por

causas respiratorias o muerte.

En ambos ensayos, el efecto adverso notificado con mayor frecuencia fue la diarrea, que fue más frecuente en los grupos tratados con *nerandomilast*, que en los grupos de placebo.

### ¿Qué hacer?

Si padece una enfermedad pulmonar intersticial, acuda a un neumólogo. Consulte con su médico las opciones de tratamiento, incluyendo los efectos sobre la función pulmonar y los efectos adversos gastrointestinales asociados a los medicamentos disponibles. El *nerandomilast* es un medicamento nuevo; aún no se sabe si su uso a largo plazo se asocia a efectos adversos graves.

Además, aún no se ha demostrado si el medicamento puede reducir el riesgo de exacerbación aguda, hospitalización por motivos respiratorios, o muerte por fibrosis pulmonar idiopática o fibrosis pulmonar progresiva. El Grupo de Investigación en Salud de Public Citizen ha clasificado el *nerandomilast* como "No usar durante siete años".

### Referencias

1. Food and Drug Administration. FDA approves drug to treat idiopathic pulmonary fibrosis. October 7, 2025. <https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/fda-approves-drug-treat-idiopathic-pulmonary-fibrosis>. Accessed January 20, 2026.
2. Food and Drug Administration. FDA approves drug to treat chronic, progressive lung disease. December 19, 2025. <https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/fda-approves-drug-treat-chronic-progressive-lung-disease>. Accessed January 20, 2026.
3. National Institute of Health. What is idiopathic pulmonary fibrosis? <https://www.nhlbi.nih.gov/health/idiopathic-pulmonary-fibrosis>. Accessed January 7, 2026.
4. Richeldi L, Azuma A, Cottin V, et al. Nerandomilast in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. May 18, 2025. 2025; 392:2193-2202. Accessed January 5, 2026.
5. Nerandomilast (Jascayd) for idiopathic pulmonary fibrosis. *Medical Letter*. 2025;67(1744): 207-208. December 22, 2025.
6. Richeldi L, Azuma A, Cottin V, et al. Nerandomilast in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. May 18, 2025. 2025; 392:2193-2202. Accessed January 5, 2026.
7. Maher TM, Assassi S, Azuma A, et al. Nerandomilast in patients with progressive pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. May 19, 2025. 2025; 392:2203-2214. Accessed January 5, 2026.

### **Nirsevimab (Beyfortus) como prevención para ciertos bebés durante la exposición a su segunda temporada de VRS**

(*Nirsevimab (BEYFORTUS®) as prophylaxis for certain infants during exposure to their second RSV season*)

*Prescrire International* 2026; 35 (278): 45-46

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2026; 29(2)

**Tags:** *Nirsevimab*, *Beyfortus*, *palivizumab*, prevención de la exposición a Virus Respiratorio Sincitial, VRS, infección de vías respiratorias bajas en niños, enfermedad grave por VRS en niños

### Nada nuevo

La eficacia parece ser similar a la del *palivizumab*, pero es posible que la incidencia de efectos adversos graves sea mayor en los lactantes que recibieron *nirsevimab* durante la exposición a su primera temporada del VRS.

BEYFORTUS - *nirsevimab* solución para inyección intramuscular

• 50 mg de *nirsevimab* en 0,5 ml de solución o 100 mg en 1 ml de solución

Sanofi Winthrop

■ **Antiviral; anticuerpo monoclonal dirigido contra la proteína F del VRS**

■ **Nueva indicación:** "prevención de la enfermedad de las vías respiratorias bajas provocada por el virus respiratorio sincitial (VRS) en (...) niños de hasta 24 meses que siguen siendo

vulnerables a la enfermedad grave por VRS durante su segunda temporada del VRS”. [Procedimiento centralizado de la UE]

■ **Nueva dosis:** una dosis de 200 mg, en dos inyecciones de 100 mg, antes del inicio de la segunda temporada del VRS.

El virus respiratorio sincitial (VRS) provoca la mayoría de los casos de bronquiolitis y neumonía en lactantes. La mayoría de los casos de bronquiolitis en niños sanos nacidos a término se resuelven sin tratamiento. Ciertos lactantes corren el riesgo de padecer la enfermedad grave por el VRS, en particular los prematuros que nacieron antes de las 35 semanas de gestación o aquellos con enfermedad pulmonar crónica, cardiopatía congénita o inmunodeficiencia. Las formas graves requieren hospitalización —donde a veces se requieren tratamientos invasivos, como la intubación y la ventilación asistida— y pueden ser mortales [1, 2].

En lactantes menores de dos años con factores de riesgo para padecer la enfermedad grave por el VRS, el *palivizumab*, un anticuerpo monoclonal dirigido contra la proteína de fusión (proteína F) del VRS, reduce el riesgo de hospitalización debido a la infección por el VRS. El *palivizumab* se administra una vez al mes mediante inyección intramuscular durante las temporadas pico del VSR [1-3].

El *nirsevimab* es otro anticuerpo monoclonal dirigido contra la proteína F del VRS. Inicialmente, en la Unión Europea, se autorizó para prevenir la infección por el VRS en recién nacidos y lactantes poco antes o durante la exposición a su primera temporada del VRS. En los lactantes con riesgo de padecer la enfermedad grave, su eficacia parece ser similar a la del *palivizumab* [1, 3].

Ahora, se ha autorizado al *nirsevimab* para tratar a los lactantes con riesgo de padecer la enfermedad grave por el VRS tras la exposición durante su segunda temporada del VRS [2, 4]. Antes del inicio de la temporada, se administra en una dosis única, que es más conveniente que las inyecciones mensuales de *palivizumab*.

**Datos que proporcionan evidencia de baja calidad.** Los datos que se han obtenido de las evaluaciones clínicas del *nirsevimab* para tratar este problema provienen principalmente de un ensayo clínico aleatorizado doble ciego que lo comparó con el *palivizumab* (“Medley”) (los datos sobre la primera temporada del VRS ya se han presentado en *Prescrire* y *Prescrire International*); y un ensayo clínico no comparativo (“Music”). El objetivo principal de estos ensayos clínicos fue evaluar los efectos adversos del *nirsevimab*. La evaluación de la eficacia se consideró un criterio secundario y se presentó sin un análisis estadístico [2-4].

En el ensayo clínico Medley, se evaluó la eficacia del *nirsevimab* durante la segunda temporada del VRS en 262 lactantes con enfermedad pulmonar crónica por prematuridad o cardiopatía congénita. 180 lactantes recibieron *nirsevimab* para la primera y segunda temporada del VRS (grupo *nirsevimab/nirsevimab*), 40 recibieron *palivizumab* para la primera temporada y *nirsevimab* para la segunda temporada (grupo *palivizumab/nirsevimab*) y 42 recibieron *palivizumab* para ambas temporadas (grupo *palivizumab/palivizumab*).

Durante el año siguiente a la administración del fármaco para la segunda temporada del VRS, no se notificaron casos de infección de las vías respiratorias bajas relacionados con el VRS entre los lactantes en el grupo *nirsevimab/nirsevimab*, frente a un caso en cada uno de los otros dos grupos. El lactante con una infección por VRS en el grupo *palivizumab/palivizumab* fue hospitalizado [2, 4].

El ensayo clínico Music incluyó a 52 lactantes inmunodeficientes (mediana de edad: 18 meses) que entraban en su segunda temporada del VRS cuando se les administró *nirsevimab*. En los 150 días posteriores a la administración, no se notificaron casos de infección de las vías respiratorias bajas u hospitalización relacionados con el VRS [2,4].

#### **La información sobre el perfil de efectos adversos sigue siendo limitada, e incluye en particular reacciones de hipersensibilidad.**

El perfil de efectos adversos del *nirsevimab* a corto plazo parece ser similar al del *palivizumab*: incluyendo, en particular, reacciones de hipersensibilidad, reacciones en el lugar de la inyección y trombocitopenia. No se detectaron otros efectos adversos del *nirsevimab* en ninguno de los ensayos clínicos descritos anteriormente [3-5].

En el ensayo clínico Medley, durante la segunda temporada del VRS se notificaron eventos adversos graves —sobre todo infecciones de las vías respiratorias— con más frecuencia en los grupos *nirsevimab/nirsevimab* y *palivizumab/nirsevimab* que en el grupo *palivizumab/palivizumab*: 9% y 10% respectivamente, frente a ninguno [4]. No hay información sobre los lactantes que recibieron *nirsevimab* durante la primera temporada y *palivizumab* en la segunda temporada; por lo tanto, se desconoce el resultado de esta estructura de tratamiento.

En el ensayo clínico Music, los investigadores notificaron tres casos de reacciones cutáneas y un caso de hipersensibilidad, que atribuyeron al *nirsevimab* [4].

**En la práctica,** para los lactantes con riesgo de padecer la enfermedad grave por el VRS que recibieron *palivizumab* durante su primera temporada del VRS, es más prudente continuar con *palivizumab* durante la segunda temporada, a pesar de que las inyecciones son más frecuentes, debido a que es posible que el *nirsevimab* aumente la incidencia de efectos adversos graves.

#### **Revisión de la literatura hasta el 12 de junio de 2025**

En respuesta a nuestra solicitud de información, Sanofi Winthrop nos proveyó enlaces para acceder a documentos publicados en línea.

#### **Referencias**

- 1.Prescrire Editorial Staff “RSVpreF vaccine (Abrysvo®) during pregnancy to prevent RSV infection in the woman’s child after birth” *Prescrire Int* 2024; **33** (258): 89-92.
- 2.HAS Commission de la Transparence “Avis-Beyfortus” 23 October 2024: 55 pages.
- 3.Prescrire Editorial Staff “Nirsevimab (Beyfortus®) to prevent RSV infection in infants. For infants at risk of developing severe disease: more convenient than palivizumab” *Prescrire Int* 2023; **32** (254): 285-287.
- 4.EMA CHMP “Public assessment report for Beyfortus. EMEA/H/C/005304/IL/0005” 27 June 2024: 113 pages.

5.Prescrire Editorial Staff “Adverse effects of nirsevimab: limited data after one season of use in infants” *Prescrire Int* 2025; 35 (277): 20-22.

**Pegcetacoplán como tratamiento de primera línea para la hemoglobinuria paroxística nocturna: no se demostró que represente un avance terapéutico**

*(Pegcetacoplan as first-line treatment for paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: not shown to represent a therapeutic advance)*

*Prescrire International* 2025; 34 (276): 290

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2026; 29(2)

**Tags:** *eculizumab*, *ravulizumab*, *pegcetacoplán*, **inhibidor del complemento C3**, **iptacopán**, **hemoglobinuria paroxística nocturna**, **anemia hemolítica crónica**

El *pegcetacoplán*, un inhibidor del complemento C3, fue autorizado inicialmente en la Unión Europea como tratamiento de segunda línea para adultos con hemoglobinuria paroxística nocturna con anemia persistente a pesar de haber sido tratados con un inhibidor del complemento C5 durante al menos tres meses. Para este problema, la eficacia del *pegcetacoplán* para aumentar los niveles de hemoglobina y reducir la necesidad de transfusiones es mayor que si se continúa con el *eculizumab* [1].

Ahora, el *pegcetacoplán* también está autorizado como tratamiento de primera línea. Esta autorización se basa principalmente en un ensayo clínico aleatorizado sin enmascaramiento frente al tratamiento sintomático (transfusiones, inmunosupresores, antagonistas de la vitamina K, *hierro*, etc.), en 53 adultos. Los pacientes en el grupo de tratamiento sintomático no recibieron un inhibidor del complemento C5. A falta de una comparación directa, este

ensayo clínico no se diseñó para mostrar si el *pegcetacoplán* representa un avance terapéutico sobre los fármacos de elección para tratar este problema, es decir, el *eculizumab* o el *ravulizumab* (vea también “Iptacopan (Fabhalta) para la hemoglobinuria paroxística nocturna”) [2, 3].

El *pegcetacoplán* expone a los pacientes a los daños conocidos de los inhibidores del complemento, entre ellos infecciones que en ocasiones son mortales, cefalea, trastornos gastrointestinales y reacciones a la infusión. Los efectos adversos notificados en el ensayo clínico descrito anteriormente y después de su comercialización ya eran conocidos para estos medicamentos [1, 2].

**Referencias**

- 1.Prescrire Editorial Staff “Pegcetacoplan (Aspaveli®) for paroxysmal nocturnal haemoglobinuria after failure of a C5 complement inhibitor” *Prescrire Int* 2023; 32 (246): 72.
- 2.EMA - CHMP “Public assessment report for Aspaveli. EMEA/H/C/005553/ II/0011” 25 January 2024: 127 pages.

**Pembrolizumab (Keytruda) después de la cirugía, o tanto antes como después de la cirugía, para ciertos tipos de cáncer de pulmón** (*Pembrolizumab (KEYTRUDA®) after surgery, or both before and after surgery, in certain types of lung cancer*)

*Prescrire International* 2026; 35 (278): 39-40

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2026; 29(2)

**Tags:** *pembrolizumab* y **cáncer pulmonar**; **supervivencia cáncer de pulmón**; **inhibidor de los puntos de control inmunitario**, **tratamiento adyuvante para carcinoma pulmonar no microcítico**

**Como tratamiento adyuvante: Nada nuevo**

En un ensayo clínico aleatorizado controlado con placebo con 1.177 pacientes, no se demostró que el tratamiento con *pembrolizumab* después de la cirugía y la quimioterapia citotóxica alargara la supervivencia tras una mediana de seguimiento de cuatro años, aunque provocó una mayor incidencia de efectos adversos graves.

**Como tratamiento neoadyuvante y adyuvante: Puede ser de ayuda**

En un ensayo clínico aleatorizado controlado con placebo con 797 pacientes, añadir *pembrolizumab* a la quimioterapia antes de la cirugía y continuarlo en monoterapia después de la cirugía redujo la mortalidad tras una mediana de seguimiento de 2,5 años (28% frente al 36%). Sin embargo, causó una mayor incidencia de eventos adversos graves (42% frente a 33%), con un exceso de mortalidad al inicio del tratamiento. No se demostró que administrar este tratamiento tanto antes como después de la cirugía sea más eficaz que administrarlo solo antes de la cirugía,

aunque expone a los pacientes a los efectos adversos del *pembrolizumab* durante un período más largo.

KEYTRUDA - *pembrolizumab* concentrado para solución para infusión intravenosa

MSD

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

■ **Nuevas indicaciones:**

- “*en monoterapia (...) como tratamiento adyuvante para adultos con carcinoma pulmonar no microcítico con riesgo alto de recaída tras la resección completa y la quimioterapia basada en platino*”.

- “*en combinación con quimioterapia que incluya platino, como tratamiento neoadyuvante, y posteriormente administrado en monoterapia como tratamiento adyuvante (...) para tratar el carcinoma pulmonar no microcítico resecable con riesgo alto de recaída en adultos*”. [Procedimientos centralizados de la UE]

El tratamiento de elección para los pacientes con cáncer pulmonar no microcítico operable es la extirpación quirúrgica. El riesgo de recaída aumenta con el grado de diseminación del cáncer. La quimioterapia citotóxica con platino administrada

antes de la cirugía (tratamiento neoadyuvante) o después de la cirugía (tratamiento adyuvante) aumenta la proporción de pacientes que siguen vivos a los cinco años en aproximadamente 5 puntos porcentuales, a costa de efectos adversos graves y a veces mortales [1-5].

En el tratamiento neoadyuvante, añadir *nivolumab* (un inmunoestimulante inhibidor de PD-1) a la quimioterapia citotóxica parece alargar la supervivencia (a). En el tratamiento adyuvante, no se ha demostrado que el *atezolizumab* (un inmunoestimulante inhibidor de PD-L1) reduzca la mortalidad [1, 2, 6, 7].

La Unión Europea autorizó el inhibidor de PD-1 *pembrolizumab* para dos indicaciones en pacientes con cáncer pulmonar no microcítico operable con alto riesgo de recaída: como tratamiento adyuvante tras la quimioterapia; y como tratamiento neoadyuvante en combinación con quimioterapia, administrado después como monoterapia adyuvante [3, 5].

**Únicamente después de la cirugía: no se ha demostrado que alargue la supervivencia.** Un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo evaluó al *pembrolizumab* como tratamiento adyuvante en 1.177 pacientes. El estado físico de estos pacientes era bueno, y la mediana de edad era de 65 años. La mayoría había recibido quimioterapia citotóxica tras la cirugía. Se les empezó a administrar *pembrolizumab* o un placebo durante los tres meses siguientes a la quimioterapia citotóxica, y este tratamiento se continuó durante un año [5].

Tras una mediana de seguimiento de 47 meses, la mortalidad fue de aproximadamente un 25% en ambos grupos. La mediana del plazo transcurrido hasta la recaída del cáncer (según la evaluación radiológica) o la muerte (el criterio principal de valoración) fue de 54 meses en el grupo *pembrolizumab*, frente a 43 meses en el grupo placebo (diferencia estadísticamente significativa) [5].

**Tanto antes como después de la cirugía: en un ensayo clínico, menor mortalidad a los 30 meses, pero exceso de mortalidad en una fase más temprana.** El *pembrolizumab* se ha evaluado como tratamiento combinado neoadyuvante y adyuvante en un ensayo clínico aleatorizado doble ciego con 797 pacientes. Estos pacientes se encontraban en buen estado físico, y la mediana de edad era de 64 años. Tras la aleatorización, recibieron o bien la combinación de *pembrolizumab* + quimioterapia citotóxica como tratamiento neoadyuvante (durante cuatro ciclos de tres semanas) seguido de *pembrolizumab* solo como tratamiento adyuvante (durante un máximo de 13 ciclos), o bien la combinación de placebo + quimioterapia como tratamiento neoadyuvante seguido de placebo solo tras la cirugía [3, 4].

Basándose en esta comparación, es imposible aislar el efecto de *pembrolizumab* como tratamiento neoadyuvante de su efecto como tratamiento adyuvante. Según la asesoría científica proporcionada por la EMA, esto habría sido posible si el diseño del estudio hubiera incorporado una segunda ronda de aleatorización [3].

Tras una mediana de seguimiento de 30 meses, la mortalidad fue del 28% en el grupo *pembrolizumab* frente al 36% en el grupo placebo (diferencia estadísticamente significativa). Sin embargo,

el análisis de las curvas de supervivencia muestra que no se observó un efecto beneficioso del *pembrolizumab* hasta el mes 16, y hubo un exceso de mortalidad antes de este período [3].

El análisis de estos resultados junto con los del ensayo clínico del *pembrolizumab* únicamente como tratamiento adyuvante sugiere que la eficacia observada es atribuible principalmente a su uso como tratamiento neoadyuvante. Pero a falta de un ensayo clínico específico, no se puede confirmar esta hipótesis.

No hubo diferencias entre los grupos en cuanto al cambio en las puntuaciones de la calidad de vida [3].

**Mayor incidencia de efectos adversos graves, a veces mortales.** En estos dos ensayos clínicos no surgieron efectos adversos previamente desconocidos del *pembrolizumab*. Sus principales efectos adversos consisten en trastornos autoinmunes que afectan varios órganos, incluyendo trastornos endocrinos irreversibles [3, 5, 8].

En ambos ensayos clínicos se produjeron más eventos adversos graves en los grupos *pembrolizumab* que en los grupos placebo: en el 24,5% frente al 15% en el ensayo clínico como tratamiento adyuvante, y en el 42% frente al 33% en el ensayo clínico que lo combinó como tratamiento neoadyuvante y adyuvante. La incidencia de efectos adversos mortales fue del 1,9% frente al 1% en el ensayo clínico como tratamiento adyuvante, y del 6,6% frente al 3,8% en el otro ensayo clínico [3-5].

**En la práctica,** añadir *pembrolizumab* a la quimioterapia antes de la cirugía y continuarlo después de la cirugía como monoterapia (durante aproximadamente un año en total) es una opción para los pacientes con cáncer pulmonar operable. Pero a falta de una comparación directa, no se sabe si esta opción aporta o no un beneficio en comparación con la administración de *pembrolizumab* únicamente antes de la cirugía (durante unos tres meses).

*a-* En un próximo número, retomaremos el análisis final del ensayo clínico que evaluó al *nivolumab* como complemento de la quimioterapia con platino en el tratamiento neoadyuvante de pacientes con cáncer pulmonar no microcítico [ref. 2, 6].

#### Revisión de la literatura hasta el 22 de julio de 2025

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

1. Prescrire Editorial Staff "Atezolizumab (Tecentriq®) as adjuvant treatment for certain non-small cell lung cancers" *Prescrire Int* 2024; **33** (255): 13.
2. Prescrire Editorial Staff "Nivolumab (Opdivo®) as neoadjuvant treatment in certain lung cancers at high risk of recurrence" *Prescrire Int* 2024; **33** (263): 240- 241.
3. EMA - CHMP "Public assessment report for Keytruda. EMEA/H/C/003820/ II/0134" 22 February 2024: 112 pages.
4. HAS - Commission de la Transparence "Avis-Keytruda" 29 January 2025: 28 pages.
5. EMA - CHMP "Public assessment report for Keytruda. EMEA/H/C/003820/ II/0121" 14 September 2023: 116 pages.
6. Forde PM et al. "Overall survival with neoadjuvant nivolumab plus chemotherapy in lung cancer" *N Engl J Med* 2 June 2025: 12 pages + supplementary appendix: 66 pages.
7. Felip E et al. "Overall survival with adjuvant atezolizumab after chemotherapy in resected stage II-III non-small-cell lung cancer

(IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase III trial”  
*Ann Oncol* 2023; 34 (10): 907-919.

8.Prescrire Rédaction “Anti-PD-1 et anti-PD-L1: nivolumab, etc.”  
 Interactions

### **Pembrolizumab (Keytruda) en ciertos tipos de cáncer renal, después de la cirugía**

*(Pembrolizumab (KEYTRUDA®) after surgery in certain renal cancers)*

*Prescrire International* 2026; 35 (278):41-42

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2026; 29(2)

**Tags:** *pembrolizumab* y cáncer renal; supervivencia cáncer renal; lesión hepática, insuficiencia suprarrenal, colitis

**En 2023: Se reserva la valoración**

**En 2025: Ofrece una ventaja**

El *pembrolizumab* (Keytruda - MSD) es un anticuerpo monoclonal de la clase de los inhibidores de puntos de control inmunitario (ICI), autorizado para tratar diversos tipos de cáncer [1].

En 2023, no sabíamos muy bien cómo interpretar los datos de las evaluaciones clínicas del *pembrolizumab* como tratamiento adyuvante tras la cirugía de carcinoma renal de células claras en pacientes con mayor riesgo de recidiva. Esta evaluación se basó en un análisis “preliminar” de un ensayo clínico aleatorizado doble ciego en el que 994 pacientes, con un estado físico relativamente bueno, recibieron una infusión de *pembrolizumab* o un placebo cada tres semanas durante un año (es decir, 17 infusiones).

Tras una mediana de seguimiento de 30 meses, hubo menos recaídas entre los pacientes en el grupo *pembrolizumab*, pero no se demostró que los pacientes de este grupo sobrevivieran más tiempo, posiblemente porque el periodo de seguimiento fue demasiado corto o debido a los numerosos efectos adversos graves del *pembrolizumab*. El 21% de los pacientes del grupo *pembrolizumab* interrumpieron el tratamiento debido a un evento adverso (como lesión hepática, insuficiencia suprarrenal o colitis), frente al 2% en el grupo placebo [1, 2].

Desde entonces se dispone de nuevos datos sobre los pacientes que participaron en este ensayo clínico, que muestran una reducción estadísticamente significativa de la mortalidad en el grupo *pembrolizumab* tras una mediana de seguimiento de 56 meses: 11% de mortalidad frente al 17% (p=0,0024) [2].

Teniendo en cuenta estos resultados, merece la pena hablar con los pacientes sobre este tratamiento, teniendo en cuenta que es problemático, a menudo hasta el punto de tener que interrumpirlo prematuramente.

#### **Revisión de la literatura hasta el 1 de julio de 2025**

1.“Pembrolizumab (Keytruda®) after surgery in certain renal cancers”  
*Prescrire Int* 2024; 33 (259): 125.

2.HAS - Commission de la Transparence “Avis-Keytruda” 11 September 2024: 15 pages.

### **Opinión de los editores de Prescrire (EDITORS’ OPINION)**

#### **Atajos**

Si hacemos varias modificaciones en una receta al mismo tiempo (por ejemplo, agregando o eliminando ingredientes, o modificando el tiempo o el método de cocción), ¿cómo podemos saber qué cambios influyeron en el resultado final? En cambio, hacer una modificación a la vez probablemente nos permitiría entender mejor lo que estamos haciendo y reproducir los resultados exitosos.

En la investigación clínica se debería aplicar el mismo principio, pero no siempre es así. Por ejemplo, hasta ahora, el tratamiento de primera línea de elección para ciertos tipos de cáncer urotelial ha sido la quimioterapia con platino.

En un ensayo clínico reciente, se observó que la combinación de *enfortumab vedotina* (Padcev) + *pembrolizumab* (Keytruda) era más eficaz que al tratamiento de elección para alargar la mediana de supervivencia (vea “Enfortumab vedotina (Padcev) + pembrolizumab (Keytruda) para el carcinoma urotelial irreseccable o metastásico”). Pero, dado que no se ha evaluado a estos principios activos en monoterapia ni se ha evaluado la adición de *pembrolizumab* a la quimioterapia con platino, no se conoce la contribución de cada fármaco a este resultado. En la práctica, este ensayo clínico fomenta el uso combinado de los dos medicamentos, aunque tal vez no sea la mejor opción.

Otro ejemplo incluido en este número se refiere al uso de *pembrolizumab* para ciertos tipos de cáncer de pulmón no microcítico (vea “*Pembrolizumab* (Keytruda) después de la cirugía, o tanto antes como después de la cirugía, para ciertos tipos de cáncer de pulmón”).

La evaluación inicial de la administración de este fármaco antes y después de la cirugía no muestra si esta estrategia de tratamiento representa realmente un avance terapéutico sobre la administración únicamente antes de la cirugía. En la práctica, esto fomenta el uso de *pembrolizumab* tanto antes como después de la cirugía, lo que puede provocar un sobretratamiento.

Al permitir que las empresas farmacéuticas tomen atajos realizando ensayos clínicos de este tipo en pos de sus intereses a corto plazo, las autoridades de salud socavan la calidad de la atención y no protegen el interés público.

**Rucaparib (Rubraca) para el cáncer de ovario “avanzado”, como tratamiento de “mantenimiento” después de la quimioterapia de primera línea**

(*Rucaparib (RUBRACA<sup>o</sup>) in “advanced” ovarian cancer, as “maintenance” treatment after first-line chemotherapy*)  
*Prescrire International* 2026; 35 (277):12

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2026; 29(2)

**Tags:** *rucaparib*, Rubraca y cáncer de ovario “avanzado”, tratamiento de “mantenimiento” para cáncer de ovario; *olaparib*; *niraparib*; inhibidores de PARP y riesgo de mielodisplasia; leucemia secundaria a *rucaparib*; iPARP y neoplasias secundarias

**Nada nuevo**

En un ensayo clínico aleatorizado controlado con placebo en el que participaron 538 pacientes, después de una mediana de seguimiento de aproximadamente tres años, no se demostró que el *rucaparib*, como tratamiento de “mantenimiento” después de la cirugía y la quimioterapia, alargara la supervivencia. Además, tiene efectos adversos graves.

RUBRACA - *rucaparib* comprimidos

• **200 mg, 250 mg o 300 mg** de *rucaparib* por comprimido  
 Pharmaand

■ **Antineoplásico; inhibidor de PARP**

■ **Nueva indicación:** “como monoterapia, para el tratamiento de mantenimiento de las pacientes adultas con cáncer epitelial de ovario, de trompa de Falopio o peritoneal primario, de alto grado y avanzado (estadios III y IV de FIGO) que respondan (completa o parcialmente) después de completar la quimioterapia de primera línea basada en platino”.

[Procedimiento centralizado UE]

■ **Dosis:** 600 mg dos veces al día, comenzando a más tardar ocho semanas después de la última dosis de quimioterapia, hasta que la enfermedad empeore o la toxicidad sea inaceptable, durante un máximo de dos años.

El tratamiento de referencia para las pacientes con cáncer epitelial de ovario, de trompa de Falopio o peritoneal primario que se ha diseminado fuera de la pelvis, es decir, estadio III o IV de la clasificación FIGO (cáncer “avanzado”), es la cirugía precedida o seguida de quimioterapia con fármacos citotóxicos que combine un compuesto de platino y un taxano [1-3].

A pesar de recibir este tratamiento, dos de cada tres pacientes recaen en menos de tres años [3]. En un ensayo clínico controlado con placebo en 391 pacientes con una mutación del gen *BRCA*, el tratamiento para prevenir las recaídas (tratamiento de “mantenimiento”) con *olaparib*, un fármaco citotóxico que inhibe las enzimas PARP, alargó varios años la mediana del plazo hasta la recaída y la exposición a otro fármaco antineoplásico. Es probable que alargue la supervivencia varios meses [4]. En esas pacientes, el tratamiento de mantenimiento con *niraparib*, otro inhibidor de PARP, no demostró aportar ventajas terapéuticas sobre el *olaparib* [5].

En 2019, la Unión Europea autorizó el inhibidor de PARP *rucaparib* como tratamiento de mantenimiento en las pacientes con cáncer de ovario recidivante que ya habían recibido dos líneas de quimioterapia [1]. Ahora también está autorizado como tratamiento de mantenimiento para pacientes con respuesta parcial o completa después de la quimioterapia de primera línea, sea que el tumor presente una mutación *BRCA* o no [2, 6].

**No se lo comparó con otro inhibidor de PARP.**

No se ha comparado al *rucaparib* con el *olaparib* o el *niraparib* para tratar este problema.

Su permiso de comercialización se basa en un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego controlado con placebo en 583 pacientes [2, 3, 6]. Un análisis preliminar después de una mediana de seguimiento de 37 meses no mostró ninguna diferencia estadísticamente significativa en la mortalidad entre los grupos *rucaparib* y placebo (34% frente a 38%), ni siquiera en los subgrupos de pacientes con ciertas características genéticas, como una mutación *BRCA*.

La mediana del plazo hasta la progresión (determinada con análisis de laboratorio o evaluación radiológica) o la muerte (el criterio principal de valoración) fue de aproximadamente 20 meses en el grupo *rucaparib*, frente a nueve meses en el grupo placebo ( $p < 0,0001$ ). El análisis “final” de los resultados sobre la supervivencia se espera para 2027 [2, 3, 6].

**Modificaciones frecuentes del tratamiento debido a efectos adversos.**

Los principales efectos adversos conocidos de los inhibidores de PARP son náuseas y vómitos, disgeusia, estomatitis, trastornos hematológicos que afectan a los tres linajes de células sanguíneas, fatiga, reacciones de fotosensibilidad, erupción cutánea, enfermedad pulmonar intersticial y transaminasas elevadas [1, 7].

En el ensayo clínico descrito anteriormente, la proporción de pacientes que padecieron al menos un evento adverso grave fue de aproximadamente un 21% en el grupo *rucaparib*, frente al 6% en el grupo placebo [2, 3].

El 67% de las pacientes en el grupo *rucaparib* interrumpieron o suspendieron el tratamiento, o tomaron una dosis más baja debido a un evento adverso, frente al 22% en el grupo placebo. El 2% de las pacientes en el grupo *rucaparib* padecieron obstrucción intestinal, frente a ninguna en el grupo placebo. Los otros efectos adversos del *rucaparib* que se notificaron en este ensayo clínico fueron los que ya se conocían [2, 3].

Los inhibidores de PARP también conllevan un riesgo de síndrome mielodisplásico y leucemia secundaria [7]. En el ensayo clínico, se notificó un caso de cada uno de estos trastornos en el grupo *rucaparib* (que consideraron que se relacionó con el fármaco), frente a ninguno en el grupo placebo [2, 3].

**Revisión de la literatura hasta el 3 de junio de 2025**

En respuesta a nuestra solicitud de información, Intsel Chimos (representante de Pharmaand en Francia) no nos proveyó ninguna documentación.

## Referencias

1. Prescrire Rédaction “Rucaparib (Rubraca<sup>o</sup>) et cancer de l’ovaire. Un autre inhibiteur de PARP, sans plus” *Rev Prescrire* 2020; **40** (443): 647 (full digital version, in French: 3 pages).
2. HAS Commission de la Transparence “Avis-Rubraca” 27 March 2024: 23 pages.
3. EMA CHMP “Public assessment report for Rubraca. EMEA/H/C/004272/II/0036” 12 October 2023: 138 pages.

4. Prescrire Editorial Staff “Olaparib (Lynparza<sup>o</sup>) as ‘maintenance’ therapy for certain advanced ovarian cancers after first-line chemotherapy” *Prescrire Int* 2024; **33** (256): 37-38.
5. Prescrire Rédaction “Niraparib (Zejula<sup>o</sup>) et cancer de l’ovaire, en traitement d’entretien après une première ligne de chimiothérapie” *Rev Prescrire* 2021; **41** (455): 655-656.
6. European Commission “SmPC-Rubraca” 23 January 2025.
7. Prescrire Rédaction “Inhibiteurs des enzymes PARP” Interactions Médicamenteuses *Prescrire* 2025.

### Tenecteplasa. Viales de 5.000 unidades de *tenecteplasa* (Metalyse) para el ictus isquémico agudo (*Tenecteplase 5000 unit vials (METALYSE<sup>o</sup>) in acute ischaemic stroke*)

*Prescrire International* 2026; 35 (278): 44

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2026; 29(2)*

**Tags:** *alteplasa*, *tenecteplasa*, Metalyse, ictus isquémico agudo, accidente cerebrovascular, Actilyse, trombolíticos, infarto de miocardio

#### Puede ser de ayuda

La trombólisis con *alteplasa* por vía intravenosa (i. v.) (Actilyse) reduce el riesgo de secuelas neurológicas que provoquen dependencia en los pacientes que han sufrido un ictus isquémico —aunque no tiene efecto sobre la mortalidad—, siempre que el tratamiento con el fármaco se inicie hasta 4,5 horas después de la aparición de los síntomas [1].

La *tenecteplasa* (Metalyse - Boehringer Ingelheim, que también comercializa Actilyse), otro trombolítico, ya estaba autorizada en la Unión Europea para tratar a pacientes que han sufrido un infarto de miocardio. Ahora, también se autorizó su uso poco después de un ictus isquémico agudo, en una dosis máxima de 5.000 unidades (25 mg) para este problema clínico. Se ha autorizado una nueva dosis de 5.000 unidades por vial únicamente para tratar el ictus. La dosis de 10.000 unidades (50 mg) por vial, que ya estaba disponible, está autorizada únicamente para tratar el infarto de miocardio [2].

La evaluación clínica de la *tenecteplasa* para tratar el ictus isquémico se basa principalmente en dos ensayos clínicos aleatorizados que la compararon con la *alteplasa* en un total de 3.089 pacientes. En la evaluación de los pacientes 90 días después de la trombólisis, se observó que los dos trombolíticos tenían una eficacia similar tanto sobre la mortalidad como sobre la recuperación completa de la independencia funcional [3-5].

En estos ensayos clínicos se observaron tasas similares de hemorragias y reacciones de hipersensibilidad en ambos grupos [3-5].

Los productos que contienen *alteplasa* y *tenecteplasa* se comercializan en viales de polvo para reconstituir. El polvo de *alteplasa* se reconstituye con agua para preparaciones inyectables, que se suministra en la caja, y se administra en dos pasos: el 10% de la dosis total se administra en inyección intravenosa rápida, seguido del resto de la dosis en infusión intravenosa durante una hora.

La nueva dosis de *tenecteplasa* también es un polvo para reconstituir con agua para preparaciones inyectables, que no se incluye en el envase. La solución se administra en una única infusión intravenosa rápida durante 5 a 10 segundos, lo que resulta más práctico para su uso en urgencias [2, 3]. Sin embargo, una jeringa precargada con disolvente, como la que se suministra con la dosis de 10.000 unidades, facilitaría la preparación del medicamento en situaciones de emergencia.

#### Revisión de la literatura hasta el 16 de julio de 2025

1. “Accident vasculaire cérébral ischémique. Thrombectomie mécanique dans les premières heures” *Rev Prescrire* 2017; **37** (404): 450-452.
2. European Commission “SmPC-Metalyse” 12 January 2024 + ANSM “RCP-Actilyse” 6 September 2024.
3. HAS - Commission de la Transparence “Avis-Metalyse” 23 October 2024: 37 pages.
4. EMA - CHMP “Public assessment report for Metalyse. EMEA/H/C/000306/II/0070G” 14 December 2023: 99 pages.
5. Meng X et al. “Tenecteplase vs alteplase for patients with acute ischemic stroke: The ORIGINAL randomized clinical trial” *JAMA* 2024; **332** (17): 1437-1445.

### Tofersén para la esclerosis lateral amiotrófica: “beneficio terapéutico insuficiente”

(*Tofersen in amyotrophic lateral sclerosis: “insufficient therapeutic value”*)

*Prescrire International* 2025; 34 (276): 296

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2026; 29(2)*

**Tags:** Tofersén, esclerosis lateral amiotrófica, mutación en el gen de la superóxido dismutasa 1, *riluzol*, Rilutek

- La postura de la Autoridad de Salud de Francia (HAS) coincide con los datos de las evaluaciones: en 2025, no se ha demostrado que el *tofersén* sea más eficaz que un placebo, pero conlleva un riesgo de trastornos neurológicos graves.

El *tofersén* (Qalsody) es un oligonucleótido antisentido. En la Unión Europea está autorizado desde mediados de 2024 para uso intratecal en adultos con esclerosis lateral amiotrófica (ELA) “asociada a una mutación en el gen de la superóxido dismutasa 1”. Alrededor de un 2% de los pacientes con ELA presentan esta mutación [1].

Según el informe de la evaluación que realizó la EMA y que luego puso a disposición del público, la EMA examinó detenidamente los datos presentados, que no eran suficientemente sólidos, antes de recomendar que se otorgara el permiso de comercialización “*bajo circunstancias excepcionales*”, con la condición de que la empresa farmacéutica proporcionara datos adicionales de diversos tipos [2].

**En un ensayo clínico, no fue más eficaz que un placebo.** A finales de 2024, la Autoridad de Salud de Francia (HAS) concluyó que el *tofersen* aportaba un “beneficio terapéutico insuficiente” para tratar la ELA, lo que perjudica su inclusión en la lista de medicamentos de uso hospitalario financiados por el sistema nacional de seguro médico francés [4].

La evaluación de la HAS tomó en cuenta que el *tofersen* no se había comparado con el *riluzol* (Rilutek u otras marcas), el único medicamento autorizado para tratar la ELA. También señaló que, en un ensayo clínico de 28 semanas, el *tofersen* no fue más eficaz que un placebo para mejorar una puntuación que toma en cuenta las funciones motoras, bulbares y respiratorias de los pacientes (el criterio principal de valoración) [3].

La HAS también destacó que se habían notificado eventos neurológicos graves en el 5,6% de los pacientes que recibieron *tofersen*, frente a ninguno en el grupo placebo. Estos eventos incluyeron mielitis, meningitis aséptica y radiculopatía lumbar. También se notificaron casos de papiledema y aumento de la presión intracraneal. Además, la HAS llamó la atención sobre los efectos adversos, muy frecuentes, de la punción lumbar realizada antes de la administración del tratamiento: cefalea pospunción dural, dorsalgia e infecciones [3].

**Se rechazó la solicitud de acceso temprano.** En octubre de 2024, el “Comité de Transparencia” de la HAS ya había recomendado al Consejo de la HAS que rechazara la solicitud de la empresa farmacéutica para que el *tofersen* estuviera disponible

a través del programa de acceso temprano de Francia. Una condición del programa es el “presunto carácter innovador” del medicamento (en el sentido de que es probable que suponga un avance terapéutico). Este Comité consideró que el *tofersen* no cumplía este requisito, ya que no se ha demostrado que ofrezca ningún beneficio clínico a los pacientes [3].

Posteriormente, el Consejo siguió la recomendación del Comité. A raíz de las críticas de un grupo de apoyo a los pacientes, la HAS declaró que es “*consciente de las consecuencias y de las expectativas*” y que “*lamentaba no disponer de datos convincentes que le permitieran responder favorablemente*” a la solicitud de acceso temprano, al tiempo que solicitó a la empresa farmacéutica que proporcionara dichos datos [3, 4].

**En resumen,** la postura y los argumentos de la HAS concuerdan con los datos de las evaluaciones. La falta de un tratamiento que cure la ELA, o que ralentice su evolución de manera continua, explica por qué la sociedad, los pacientes y sus familias ponen tantas esperanzas en cada tratamiento nuevo en este campo. Pero, fuera de las condiciones de los ensayos clínicos rigurosos que son útiles para avanzar el conocimiento, no existe justificación para exponer precipitadamente a los pacientes a un medicamento con efectos adversos graves, y sin eficacia demostrada.

#### Referencias

1. European Commission “SmPC-Qalsody” 29 May 2024.
2. EMA-CHMP “Public assessment report for Qalsody. EMEA/H/C/005493/0000” 22 February 2024: 181 pages.
3. HAS-Commission de la Transparence “Avis-Qalsody” 20 November 2024 + “Décision n° 2024.0268/DC/SEM du 10 octobre 2024 du collège de la Haute Autorité de santé portant refus d'accès précoce de la spécialité Qalsody (tofersen)” 22 October 2024 + “Qalsody: mise au point de la HAS” 8 November 2024: 28 pages.
4. APM International “La HAS se justifie après le refus d'accès précoce pour Qalsody dans la maladie de Charcot” *APMnews* 8 November 2024: 2 pages.

### **Sotatercept (Winrevair) para la hipertensión arterial pulmonar** (*Sotatercept (WINREVAIR®) in pulmonary arterial hypertension*) *Prescrire International* 2026; 35 (278): 33-35

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2026; 29(2)

**Tags:** *sotatercept*, Winrevair, hipertensión arterial pulmonar, *sotatercept* y efectos adversos, infecciones bacterianas y *sotatercept*, reacciones de hipersensibilidad y Winrevair, aumento de los niveles de hemoglobina, ensayo clínico Zenith

#### Puede ser de ayuda

A veces es una opción como complemento de otros medicamentos

Dos ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo, con un total de aproximadamente 500 pacientes mostraron que, en los pacientes con hipertensión arterial pulmonar muy problemática a pesar de recibir tratamiento con una combinación de varios vasodilatadores, el tratamiento complementario con *sotatercept* parece aliviar los síntomas y reducir el riesgo de hospitalización.

Sin embargo, el *sotatercept* tiene muchos efectos adversos, a veces graves, que incluyen: infecciones bacterianas, reacciones de hipersensibilidad, telangiectasia y aumento de los niveles de hemoglobina (que conlleva un riesgo de trastornos tromboembólicos); así como trombocitopenia y eventos hemorrágicos.

**En la práctica,** el *sotatercept* es una opción para pacientes sin otras opciones de tratamiento, cuando los vasodilatadores no son suficientemente eficaces.

WINREVAIR - *sotatercept* polvo y disolvente para solución inyectable subcutánea

• 45 mg o 60 mg de *sotatercept* por vial  
MSD

■ **Inhibidor de la señalización de activina**

■ **Indicación:** “*en combinación con otros tratamientos para la hipertensión arterial pulmonar (HAP) (...) para tratar la HAP*”

en pacientes adultos con clase funcional II a III de la OMS, para mejorar la capacidad de realizar ejercicio". [Procedimiento centralizado de la UE - medicamento huérfano]

■ **Dosis:** dosis inicial de 0,3 mg/kg, posteriormente 0,7 mg/kg cada tres semanas. El tratamiento se inicia, interrumpe o suspende en función de los niveles de hemoglobina y el recuento de plaquetas.

■ **Condiciones de conservación:** entre 2°C y 8°C, protegido de la luz.

### Comparar antes de decidir

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) es una enfermedad rara, caracterizada por un aumento anormal de la presión en la circulación arterial pulmonar [1-4]. Se presenta principalmente como disnea de esfuerzo y evoluciona, a un ritmo variable, hacia la insuficiencia cardíaca ventricular derecha. Alrededor de un 50% de los pacientes afectados mueren entre cinco y siete años después de ser diagnosticados [1-4].

En los pacientes con HAP clasificada como clase funcional III de la OMS, es decir, aquellos que presentan una limitación considerable de la actividad física, pero se encuentran cómodos en reposo, el medicamento de elección es el vasodilatador *bosentán* por vía oral, un antagonista de los receptores de la endotelina [1-3,5].

Una alternativa es un vasodilatador administrado por vía oral de la clase de los inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5, como el *sildenafil*. El análogo de la prostaciclina *epoprostenol*, administrado en infusión intravenosa continua, es el vasodilatador inyectable de referencia. No se ha demostrado que los vasodilatadores aporten un beneficio clínico a los pacientes con HAP de clase funcional II de la OMS, es decir, que presentan una limitación leve de la actividad física y se encuentran cómodos en reposo. [1-3, 5].

A veces también se ofrece un tratamiento combinado, ya sea como tratamiento de primera línea o si la monoterapia no fue suficientemente eficaz [3, 4, 6]. No se ha demostrado que el tratamiento combinado alargue la supervivencia en comparación con la monoterapia, pero expone a los pacientes a un mayor riesgo de efectos adversos graves [3, 4, 6].

El trasplante pulmonar o cardiopulmonar es una opción para los pacientes que siguen gravemente afectados o los que tienen más riesgo de morir a pesar de seguir un tratamiento farmacológico [3].

### ¿Qué hay de nuevo?

El *sotatercept* es una proteína recombinante que se une a diferentes ligandos, en particular los de la superfamilia del factor de crecimiento transformante beta (TGF-beta), incluyendo la activina A [4]. La activina A interviene, en particular, en la inflamación, la proliferación celular y la apoptosis. En los pacientes con HAP, su nivel de expresión es elevado. Se cree que participa en la remodelación de la pared arterial pulmonar, que estrecha las arterias. Se afirma que el *sotatercept* inhibe la señalización de la activina A, lo que reduce la presión en la circulación arterial pulmonar [4].

El *sotatercept* pertenece a la misma clase farmacológica que el *luspatercept*, que se presenta como un fármaco de maduración

eritroide y en la Unión Europea está autorizado para tratar la anemia asociada al síndrome mielodisplásico o a la betatalasemia [6-8].

En la Unión Europea se ha autorizado el uso de *sotatercept* para tratar a adultos con HAP, como complemento de otros fármacos [4]. ¿Alarga el *sotatercept* la supervivencia de estos pacientes? ¿Reduce el deterioro funcional y ralentiza la progresión de la enfermedad? ¿Y cuáles son sus efectos adversos?

**Clases funcionales II o III de la OMS: mejoría de los síntomas en un ensayo clínico.** El permiso de comercialización del *sotatercept* para tratar la HAP se basa principalmente en un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego controlado con placebo en 323 adultos con una edad media de 48 años ("Stellar") [4].

Al inicio del estudio, los pacientes presentaban síntomas durante la actividad física, a pesar de usar al menos un vasodilatador. Aproximadamente la mitad tenía HAP de clase funcional III de la OMS, y la otra mitad, de clase funcional II. Casi todos los pacientes tomaban al menos dos vasodilatadores, que siguieron utilizando a dosis estables durante el ensayo clínico [4].

Un criterio secundario de valoración "compuesto" tomó en cuenta una serie de eventos graves y otros mucho menos graves, como: muerte; inscripción en una lista de espera para un trasplante de pulmón; inicio de un tratamiento de "rescate"; hospitalización por empeoramiento de la HAP; y empeoramiento de los síntomas [4-6].

Tras una mediana de seguimiento de 33 semanas, se había producido al menos uno de estos eventos en aproximadamente un 7% de los pacientes en el grupo *sotatercept*, frente al 26% en el grupo placebo ( $p < 0,001$ ). Esta diferencia se debe principalmente a que menos pacientes iniciaron un tratamiento de "rescate" y hubo menos casos de empeoramiento de los síntomas y, en menor medida, menos hospitalizaciones por empeoramiento de la HAP. Dos pacientes (1,2%) del grupo *sotatercept* fallecieron, frente a siete pacientes (4,4%) del grupo placebo (sin análisis estadístico) [4-6].

El criterio principal de valoración fue una prueba que evaluaba la distancia que los pacientes podían caminar en seis minutos. La distancia media al inicio era de unos 400 metros. Después de 24 semanas, la media del cambio respecto al valor inicial notificado en el grupo *sotatercept* fue de 40 metros adicionales, frente a una disminución de 1,4 metros en el grupo placebo ( $p < 0,001$ ). El 29% de los pacientes del grupo *sotatercept* mejoraron al menos una clase funcional de la OMS, frente al 14% en el grupo placebo ( $p < 0,001$ ) [4]. Este ensayo clínico no se diseñó para demostrar si el *sotatercept* ofrece una ventaja como sustituto de un fármaco poco eficaz.

**En pacientes con clases funcionales III o IV de la OMS: menos hospitalizaciones en un ensayo clínico.** Otro ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo evaluó al *sotatercept* en 172 pacientes ("Zenith") [9]. El 74% de estos pacientes tenían HAP de clase funcional III de la OMS, y el resto, de clase funcional IV (es decir, HAP que provoca incapacidad para realizar cualquier actividad física, a menudo con molestias en reposo) a pesar del tratamiento con al menos dos vasodilatadores, que los pacientes siguieron tomando durante

el ensayo. El 72% de los pacientes ya recibían tratamiento con tres medicamentos [3, 9].

El criterio principal de valoración fue una combinación de muerte, trasplante de pulmón y hospitalización por empeoramiento de la HAP [9]. En un análisis preliminar planificado en el protocolo y realizado tras una mediana de seguimiento de nueve meses, se había producido al menos uno de estos eventos en el 17% de los pacientes del grupo *sotatercept*, frente al 55% del grupo placebo (diferencia estadísticamente significativa). Esta diferencia se debe principalmente a un menor número de hospitalizaciones por empeoramiento de la HAP (9% frente al 50%). La mortalidad fue del 8% en el grupo *sotatercept*, frente al 15% en el grupo placebo. Esta diferencia no es estadísticamente significativa [9].

**Un perfil de efectos adversos problemático: infecciones, reacciones de hipersensibilidad, telangiectasia, etc.** Es probable que el *sotatercept* tenga los mismos efectos adversos que el *luspatercept*, que incluyen: trastornos tromboembólicos relacionados con el aumento de los niveles de hemoglobina; mareos; cefalea; confusión; trastornos gastrointestinales; infecciones; reacciones de hipersensibilidad; trastornos hepáticos y renales; taquiarritmia; hipertensión; y posiblemente cáncer [7].

La semivida plasmática del *sotatercept* es de aproximadamente 21 días, por lo que el riesgo de que los pacientes padezcan los efectos adversos del fármaco persiste varios meses después de interrumpir el tratamiento [10].

En el ensayo clínico Stellar, los eventos adversos que se notificaron con más frecuencia en el grupo *sotatercept* que en el grupo placebo incluyeron, en particular: cefalea (en el 25% de los pacientes frente al 18%, respectivamente); infecciones bacterianas (26% frente al 16%), incluyendo infecciones urinarias; reacciones de hipersensibilidad (24% frente al 17%), incluyendo erupción cutánea; diarrea (15% frente al 10%) y dolor abdominal (8% frente al 3%); mareos (18% frente al 13%); caídas (3% frente al 1%), fracturas (4% frente al 1%); hipertensión (4% frente al 1%); y reacciones en el lugar de la inyección (14% frente al 9%) [4, 6].

Se notificó telangiectasia, particularmente en la parte superior del cuerpo y en el rostro, en el 17% de los pacientes en el grupo *sotatercept*, frente al 4% en el grupo placebo [4, 6].

La mayoría de estos efectos adversos también se notificaron en el ensayo clínico Zenith [9].

**Aumento de los niveles de hemoglobina, posiblemente con eventos tromboembólicos.** En el ensayo clínico Stellar, se notificó un aumento de los niveles de hemoglobina en el 9% de los pacientes en el grupo *sotatercept*, frente al 1% en el grupo placebo. Este efecto se observó desde la primera inyección de *sotatercept* y, a menudo, provocó que se interrumpiera temporalmente el tratamiento o se redujera la dosis [4,6]. También se notificó aumento de la hemoglobina en el ensayo clínico Zenith [9].

Cabe esperar que los niveles elevados de hemoglobina aumenten el riesgo de eventos tromboembólicos. En el ensayo clínico Stellar, se notificaron eventos tromboembólicos en el 6% de los

pacientes en el grupo *sotatercept*, frente al 4% en el grupo placebo [4].

**En ocasiones, eventos hemorrágicos graves.** En el ensayo clínico Stellar, se notificó trombocitopenia en el 10% de los pacientes en el grupo *sotatercept*, frente al 3% en el grupo placebo. Se notificaron eventos hemorrágicos en el 34% de los pacientes, frente al 11%, de los cuales los más frecuentes fueron epistaxis y sangrado gingival [4, 6].

La proporción de pacientes que padecieron un evento hemorrágico grave (incluyendo hemorragia digestiva y hemoptisis) fue del 4%, frente al 1%. Un paciente en el grupo *sotatercept* murió debido a una hemorragia intracranial [4, 6]. En el ensayo clínico Zenith, la trombocitopenia y los eventos hemorrágicos también se notificaron con más frecuencia en el grupo *sotatercept* [9]. Es posible que exista un vínculo entre estos eventos hemorrágicos y la remodelación arterial.

**Toxicidad embriofetal y disminución de la fertilidad en animales.**

Los estudios en animales han mostrado que el *sotatercept* tiene toxicidad embriofetal; provoca, en particular, muerte fetal, reducción del peso fetal y retraso de la osificación [4, 6, 10]. En estudios con animales también se observó disminución de la fertilidad, tanto en machos como en hembras. Aunque todavía se desconocen los posibles efectos del *sotatercept* sobre el desenlace del embarazo y la fertilidad en humanos, los datos en animales dejan ver un riesgo [4, 6, 10].

Las mujeres que pudieran quedar embarazadas deben usar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y durante al menos cinco meses después de suspenderlo.

Si una paciente con HAP queda embarazada, aumenta el riesgo de que la enfermedad pueda empeorar, lo que expone tanto a la madre como al feto a un mayor riesgo de muerte [3, 6].

**En la práctica**

En pacientes con HAP muy problemática a pesar de tomar una combinación de varios vasodilatadores, una opción es complementar el tratamiento con *sotatercept*, a pesar de sus muchos efectos adversos, a veces graves, y la incertidumbre con respecto a su eficacia para reducir la mortalidad.

**Revisión producida colectivamente por el equipo editorial: sin conflictos de interés**

**Revisión de la literatura hasta el 25 de julio de 2025**

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

**Referencias**

1. Prescrire Rédaction "Tadalafil et hypertension artérielle pulmonaire: un autre vasodilatateur copié" *Rev Prescrire* 2018; **38** (417): 509-510.
2. Prescrire Rédaction "Sildénafil et HTAP: une alternative au bosentan" *Rev Prescrire* 2017; **37** (403): 342-343.
3. Centre de référence de l'hypertension pulmonaire - PulmoTension "Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS). Hypertension artérielle pulmonaire" December 2020: 66 pages.
4. EMA - CHMP "Public assessment report for Winrevair. EMEA/H/C/005647/0000" 27 June 2024: 217 pages.

5. HAS - Commission de la Transparence "Avis-Winrevair" 14 May 2025: 26 pages.
6. US FDA - CDER "Application number 761363Orig1s000. Integrated review" 7 May 2024: 252 pages.
7. Prescrire Editorial Staff "Luspatercept (Reblozyl<sup>®</sup>) in anaemia associated with myelodysplastic syndrome" *Prescrire Int* 2023; **32** (245): 44.

8. Prescrire Editorial Staff "Luspatercept (Reblozyl<sup>®</sup>) in anaemia associated with 'non-transfusion-dependent' beta-thalassaemia" *Prescrire Int* 2025; **34** (271): 152-153.
9. Humbert M et al. "Sotatercept in patients with pulmonary arterial hypertension at high risk for death" *N Engl J Med* 2025; online: 13 pages + supplementary appendix: 84 pages.
10. EMA "SmPC-Winrevair" 28 March 2025.

### Vacuna contra el Ébola rVSV-Zebov (Ervebo) para niños durante un brote de enfermedad por el virus del Ébola (Ebola vaccine rVSV-Zebov (ERVEBO<sup>®</sup>) in children in an outbreak of Ebola virus disease)

*Prescrire International* 2026; 35 (278): 48

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2026; 29(2)

**Tags:** Vacuna contra el Ébola, rVSV-Zebov, Ervebo, brote de enfermedad por Ébola

#### Bravo

Es muy frecuente que la enfermedad por el virus del Ébola sea mortal (30% a 90% de los pacientes infectados, dependiendo del brote), y no existe una cura conocida. La prevención se basa principalmente en medidas estrictas de higiene y protección para cualquier persona que pueda estar en contacto con pacientes infectados [1].

Junto con estas medidas, durante un brote, administrar la *vacuna contra el Ébola rVSV-Zebov* (Ervebo - MSD) a adultos en contacto con pacientes infectados redujo enormemente el número de casos nuevos desde el día 10 después de la inyección, lo que representa un importante avance terapéutico.

Esta vacuna expone a los receptores a las reacciones locales y sistémicas que ocurren con todas las vacunas; a trastornos articulares a veces persistentes; y, con poca frecuencia, a trastornos cutáneos, linfocitopenia, neutropenia y elevaciones de transaminasas.

La *vacuna contra el Ébola rVSV-Zebov* es una vacuna viva atenuada preparada a partir del virus de la estomatitis vesicular, diseñada para expresar una proteína del virus del Ébola de Zaire. El virus de la estomatitis vesicular es patógeno en el ganado,

pero generalmente no lo es en humanos. Debido al riesgo de transmisión del virus de la vacuna, que es detectable en diferentes fluidos corporales y excrementos después de la vacunación, se deben adoptar medidas de higiene y protección durante al menos seis semanas después de la vacunación [1].

Ahora, esta vacuna también está autorizada para administrar a niños de un año o mayores. Los datos clínicos que respaldan esta autorización provienen de los datos recopilados en adultos y de un estudio de inmunogenicidad en 2.002 participantes, incluidos 998 niños y adolescentes entre 1 y 17 años. La respuesta inmune y los efectos adversos parecieron ser similares en niños, adolescentes y adultos. Sin embargo, se desconoce la correlación entre la respuesta inmune y la protección contra la enfermedad clínica [2, 3].

Esta vacuna se almacena congelada entre -80°C y -60°C, lo que complica su uso [2].

#### Revisión de la literatura hasta el 9 de septiembre de 2025

1. "Ebola vaccine rVSV-Zebov - Ervebo<sup>®</sup>. In an outbreak of Ebola virus disease: major reduction in incidence among those at risk for this often-fatal infection" *Prescrire Int* 2021; 30 (223): 33-37.
2. European Commission "SmPC-Ervebo" 3 February 2025.
3. EMA - CHMP "Extension of indication variation public assessment report for Ervebo. EMEA/H/C/004554/II/0025" 20 July 2023: 81 pages.

### Vacuna RSVPreF3/AS01E (Arexvy) a partir de los 50 años (RSVPreF3/AS01E vaccine (AREXVY<sup>®</sup>) from 50 years of age)

*Prescrire International* 2026; 35 (277):15

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2026; 29(2)

**Tags:** virus respiratorio sincitial, VRS, vacuna RSVPreF3/AS01E, Arexvy, síndrome de Guillain-Barré

#### Nada nuevo

En los adultos, las infecciones por el virus respiratorio sincitial (VRS) pueden descompensar una afección preexistente o provocar dificultad respiratoria aguda que requiera apoyo respiratorio. En casos muy raros, pueden ser mortales. Los factores de riesgo para padecer la enfermedad grave son, en particular: edad avanzada, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma e inmunodepresión. Según un estudio retrospectivo de adultos hospitalizados con diagnóstico de infección por VRS entre 2012

y 2021, alrededor de un 8% tenía entre 50 y 59 años, y el 83% tenía 60 años o más [1].

En un ensayo clínico controlado con placebo en adultos de 60 años o más, la *vacuna RSVPreF3 /AS01E* (Arexvy - GlaxoSmithKline Biologicals) redujo la incidencia de infección de las vías respiratorias bajas asociada al VRS en aproximadamente un 83%: el 0,05% de los pacientes en el grupo de la vacuna tuvieron una infección de este tipo, frente al 0,3% en el grupo placebo. Sin embargo, este ensayo clínico no se diseñó para demostrar su eficacia para prevenir la enfermedad grave [1].

Ahora, esta vacuna también está autorizada en la Unión Europea para adultos de 50 a 59 años con riesgo de padecer una infección grave por el VRS [2].

Los datos de las evaluaciones de la vacuna para este problema provienen de un estudio que comparó la respuesta inmune de 389 adultos de 50 a 59 años con la de adultos de 60 años o más. Debido a la falta de datos clínicos, es imposible saber si la vacuna redujo o no la incidencia de la enfermedad grave relacionada con el VRS [2].

Los efectos adversos conocidos de la vacuna *RSVPreF3/AS01E* son principalmente los que comparten todas las vacunas: reacciones locales en el lugar de inyección y reacciones

sistémicas. Se ha notificado un mayor riesgo de fibrilación auricular y de síndrome de Guillain-Barré (vea también “Vacunas contra el VRS: síndrome de Guillain-Barré”). En el ensayo clínico descrito anteriormente no se descubrieron efectos adversos de la vacuna previamente desconocidos. Se notificaron eventos adversos locales en el 75% de los participantes de 50 a 59 años, frente al 62% en los de 60 años o más, y eventos adversos sistémicos en el 57% frente al 43% [1-3].

### Revisión de la literatura hasta el 12 de junio 2025

1. “RSVPreF3/AS01E vaccine (Arexvy®) in the prevention of RSV infections from 60 years of age” *Prescribe Int* 2025; 34 (266): 5-8.
2. EMA CHMP “Public assessment report for Arexvy. EMEA/H/C/006054/II/0008” 25 July 2024: 72 pages.
3. US FDA “Full prescribing information-Arexvy” May 2025.

## Vacuna RSVPreF de ARNm (mResvia) para prevenir las infecciones por el VRS a partir de los 60 años (*mRNA RSVPreF vaccine (mRESVIA®) in the prevention of RSV infections from 60 years of age*)

*Prescribe International* 2026; 35 (277): 14-15

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2026; 29(2)*

**Tags:** virus respiratorio sincitial, VRS, vacuna mResvia, miocarditis, parálisis facial, prevención de infección por VRS

### Nada nuevo

Al igual que las dos vacunas de proteína para el virus respiratorio sincitial (VRS) que ya están disponibles, la vacuna *RSVPreF de ARNm* reduce la incidencia de la infección por el VRS en adultos de 60 años o mayores, pero no hay evidencia de que reduzca la incidencia de la enfermedad grave.

mRESVIA - vacuna *RSVPreF de ARNm* dispersión para inyección intramuscular

• 50 µg de la vacuna *RSVPreF de ARNm* por dosis de 0.5 ml Moderna

■ **Vacuna anti-VRS; vacuna de ARN mensajero**

■ **Indicación:** “inmunización activa para prevenir la enfermedad de las vías respiratorias bajas causada por el virus respiratorio sincitial en adultos de 60 años y mayores”. [Procedimiento centralizado UE]

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

■ **Condiciones de conservación:** entre 2°C y 8°C durante 30 días. Entre 8°C y 25°C durante 24 horas.

En adultos de 60 años o más, las infecciones por el virus respiratorio sincitial (VRS) se presentan principalmente como infecciones respiratorias agudas. En pocos casos, estas infecciones provocan disnea e incluso pueden ser mortales. Los factores de riesgo para padecer la enfermedad grave son, en particular: la edad avanzada, una afección preexistente, como la insuficiencia cardíaca congestiva, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), el asma o la inmunodepresión.

Según una revisión sistemática de 24 ensayos clínicos realizados con adultos de 60 años o más que residen en países industrializados, la incidencia de la infección por el VRS durante un pico estacional se estimó en alrededor de un 1%: se hospitalizó a aproximadamente uno de cada ocho casos [1, 2].

Al igual que con las infecciones respiratorias en general, la prevención de la infección por el VRS se basa principalmente en

medidas de higiene diseñadas para reducir la propagación del virus: lavarse las manos con frecuencia y usar una mascarilla al estar en contacto con personas que están o que pudieran estar infectadas [1, 2].

En la Unión Europea, se han autorizado dos vacunas de proteína del VRS para administrar a adultos de 60 años o más: una con adyuvante (vacuna *RSVPreF3/AS01E*); y otra sin adyuvante (vacuna *RSVPreF*) (vea también “Vacuna RSVPreF3/AS01E (Arexvy) a partir de los 50 años”). Estas vacunas reducen la incidencia de la infección por el VRS, pero su eficacia para prevenir la enfermedad grave no se ha determinado con exactitud, particularmente entre aquellos con mayor riesgo. Además, conllevan un riesgo de síndrome de Guillain-Barré, y posiblemente también un mayor riesgo de trastornos inmunitarios y de fibrilación auricular (vea también “Vacuna RSVPreF en mujeres embarazadas: riesgos significativos”) [1-3].

En la Unión Europea se ha autorizado una vacuna contra el VRS de ARN mensajero (ARNm) para administrar a adultos de 60 años o más. El ARNm de esta vacuna codifica la glicoproteína F en su conformación de prefusión (de ahí “PreF”), es decir, la forma de esta proteína antes de que el virus se fusione con las células huésped [1, 4].

Para esos adultos, se evaluó la vacuna *RSVPreF de ARNm* en un ensayo clínico aleatorizado, controlado con placebo, simple ciego (observador ciego) y en 35.541 participantes. Alrededor de un 8% tenía 80 años o más, el 18% era diabético y el 14% tenía una afección cardíaca o pulmonar crónica (incluyendo asma o EPOC). Tres cuartas partes de los participantes estaban en buen estado físico. Se excluyó del ensayo clínico a los pacientes inmunodeprimidos [4-6].

La eficacia preventiva de la vacuna se evaluó en función del número de participantes con una infección de las vías respiratorias bajas asociada al VRS, definida por la presencia de al menos dos síntomas de enfermedad de las vías respiratorias bajas, con infección confirmada por análisis de laboratorio. Después de una mediana de seguimiento de 3,7 meses, a partir del día 15 después de la inyección, 15 participantes (0,09%) en el

grupo de la vacuna habían contraído la infección definida, frente a 70 (0,4%) en el grupo placebo, es decir, una reducción estadísticamente significativa de alrededor de un 79%. Después de una mediana de seguimiento de 8,6 meses, la eficacia de esta vacuna fue del 62,5% [5].

El único caso grave se notificó en el grupo placebo; esto no basta para demostrar si la vacuna es eficaz para prevenir la enfermedad grave por el VRS. La mortalidad fue de aproximadamente un 0,5% en cada grupo [5].

Las vacunas de ARNm que ya están disponibles en el mercado son las vacunas contra la covid-19. Sus principales efectos adversos son las reacciones locales y sistémicas observadas con todas las vacunas, así como la miocarditis [7].

En el ensayo clínico que evaluó la vacuna *RSVPreF de ARNm*, además de las reacciones locales y sistémicas, se notificaron 17 casos de urticaria en el grupo que recibió la vacuna en el plazo de un mes después de su administración inyección, frente a cinco casos en el grupo placebo. Los investigadores atribuyeron un caso grave de parálisis facial a la vacuna de ARNm, que se resolvió en pocas semanas. En este ensayo clínico, la vacuna *RSVPreF de ARNm* no pareció conllevar un riesgo mayor de miocarditis o de fibrilación auricular. Sin embargo, la empresa

farmacéutica debe realizar estudios de farmacovigilancia para seguir evaluando estos riesgos, además de otros [4, 5].

**En la práctica**, a principios de 2026, la prevención de la enfermedad grave por el VRS se basa principalmente en medidas de higiene.

### Revisión de la literatura hasta el 29 de julio de 2025

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

### Referencias

1. Prescrire Editorial Staff “RSVPreF3/AS01E vaccine (Arexvy<sup>o</sup>) in the prevention of RSV infections from 60 years of age” *Prescrire Int* 2025; **34** (266): 5-8.
2. Prescrire Editorial Staff “RSVPreF vaccine (Abrysvo<sup>o</sup>) in the prevention of RSV infections from 60 years of age” *Prescrire Int* 2025; **34** (266): 8-9.
3. Prescrire Rédaction “Vaccins VRS: syndromes de Guillain-Barré” *Rev Prescrire* 2025; **45** (503): 666.
4. EMA - CHMP “Public assessment report for mResvia. EMEA/H/C/006278/0000” 27 June 2024: 145 pages.
5. US FDA - CBER “Application number STN 125796/0. BLA Clinical Review Memorandum” 29 May 2024: 82 pages.
6. HAS - Commission de la Transparence “Avis-mResvia” 23 October 2024: 24 pages.
7. Prescrire Rédaction “Vaccins covid-19 à ARN messenger: un bilan des effets indésirables (suite)” *Rev Prescrire* 2025; **45** (504): 753-756.

## Cannabis Medicinal

### Nuevo estudio: El uso de cannabidiol se asocia al aumento de las enzimas hepáticas en adultos sanos

(*New Study: Cannabidiol Use Linked to Liver Enzyme Elevations in Healthy Adults*)

*Worst Pills, Best Pills*, enero de 2026

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2026; 29(2)*

**Tags:** cannabidiol, aumento de enzimas hepáticas, efectos adversos del cannabidiol, daño hepático y cannabidiol, enzimas hepáticas altas

En un ensayo clínico aleatorizado doble ciego, se analizaron los efectos del uso de cannabidiol (CBD) dos veces al día, sobre los niveles de enzimas hepáticas y las hormonas endocrinas en adultos sanos. El estudio de cuatro semanas —realizado en una unidad de farmacología clínica de Wisconsin y publicado en *JAMA Internal Medicine*, en julio de 2025— reveló que las dosis de CBD, como las que se usan en los productos de consumo de CBD no regulados, se relacionaban con un aumento de los niveles de enzimas hepáticas y, en varios casos, con posibles lesiones hepáticas inducidas por medicamentos.

Los resultados del estudio resaltan las preocupaciones en torno al consumo de productos de CBD, y sus consecuencias a largo plazo para la seguridad del hígado, y alertan a los médicos sobre la necesidad de realizar pruebas de despistaje para detectar el uso de CBD en los pacientes con niveles elevados de enzimas hepáticas [1].

### El uso del CBD y la salud hepática

El CBD es uno de los componentes bioactivos más prevalentes de la planta de cannabis. A diferencia del cannabinoide psicoactivo delta-9-tetrahidrocannabinol ( $\Delta$ 9-THC), el CBD no produce efectos tóxicos. Después de que el Congreso aprobara la

Ley de Mejora Agrícola (*Agriculture Improvement Act*) de 2018, que eliminó los cannabinoídes derivados del cáñamo, con bajas concentraciones de  $\Delta$ 9-THC de la definición de marihuana en la Ley de Sustancias Controladas (*Controlled Substances Act*), el mercado de productos de CBD se expandió rápidamente en EE UU.

Los productos de CBD que no están regulados ni aprobados por la FDA se comercializan por supuestos beneficios, como la reducción del dolor, el alivio de la ansiedad o los síntomas del trastorno obsesivo-compulsivo y en dormir mejor [2]. Los productos se comercializan en muchas formas – gominolas, cremas, aceites, bebidas e incluso golosinas para mascotas. Según la Encuesta Nacional sobre Salud y el uso de drogas de 2022, el 21% de los adultos que residen en EE UU reportaron haber usado CBD en el último año [3].

En la actualidad, el único producto con CBD que la FDA ha aprobado es Epidiolex, que se receta para las convulsiones asociadas al síndrome de Lennox-Gastaut, el síndrome de Dravet y el complejo de esclerosis tuberosa [4]. En los ensayos clínicos, la toxicidad hepática es un efecto adverso frecuente, especialmente en dosis más altas, o cuando se combina con otros medicamentos como los anticonvulsivantes [5]. Sin embargo, se sabe poco sobre cómo las dosis más bajas de CBD en productos de consumo no regulados pueden afectar la función hepática.

El apoyo público que se ha otorgado recientemente a CBD también ha generado mensajes contradictorios, especialmente para los adultos mayores. En septiembre de 2025, el presidente Donald Trump compartió un video en el que se promocionaba el CBD como un tratamiento beneficioso para las personas mayores; el video también sugería que Medicare debería cubrir el CBD [6].

La publicación de Trump fue recibida con escepticismo; los investigadores hicieron hincapié en que la evidencia que respalda el uso del CBD para tratar enfermedades que se presentan frecuentemente con la edad, no es concluyente. Además, los adultos mayores, especialmente aquellos que toman múltiples medicamentos, pueden correr un mayor riesgo de sufrir lesiones hepáticas por estos productos no regulados [7].

### El nuevo estudio [8]

En este ensayo aleatorizado doble ciego y controlado con placebo, se evaluaron los efectos del CBD en los niveles de enzimas hepáticas y de hormonas endocrinas con una dosis que estaba dentro del rango de uso por parte de los consumidores. Se reclutó a un total de 201 adultos sanos y fueron asignados aleatoriamente para recibir 5 mg/kg/día (aproximadamente 400 mg/día) de CBD, en dos dosis diarias de la mitad de la cantidad total o un placebo. Ambos grupos se sometieron a monitoreos semanales de laboratorio durante 28 días.

Los investigadores midieron los niveles de alanina aminotransferasa (ALT) o aspartato aminotransferasa (AST) como criterios de valoración principales. Se evaluó la proporción de participantes de cada grupo que presentaron elevaciones de ALT o AST superiores al triple del límite superior normal durante el período de estudio.

En el grupo tratado con CBD, ocho de los 151 participantes (5,6%) presentaron elevaciones de ALT o AST superiores al triple del límite superior normal, mientras que ninguno de los 50 participantes en el grupo tratado con placebo presentó tales elevaciones de los niveles de enzimas hepáticas. Estas elevaciones se desarrollaron en las tres o cuatro semanas siguientes al inicio del tratamiento con CBD, alcanzaron su máximo nivel uno o dos días después de la interrupción del tratamiento y volvieron a los valores iniciales en una o dos semanas.

Adicionalmente, siete participantes del grupo del CBD (4,9%) tuvieron que dejar de tomarlo porque cumplieron los criterios preestablecidos que indicaban que podían sufrir una lesión hepática inducida por fármacos [9]. No se produjeron eventos adversos graves ni potencialmente mortales. En cuanto a las hormonas endocrinas, los investigadores no observaron diferencias sustanciales en los cambios con respecto al valor inicial, entre los grupos de CBD y placebo [10].

Aunque el estudio no evaluó los efectos a largo plazo del uso de CBD en la función hepática, los aumentos en los niveles enzimáticos sin síntomas apreciables sugieren que la lesión

hepática relacionada con el CBD puede pasar desapercibida si no se hace un monitoreo clínico rutinario. Los hallazgos suscitan preocupación por los consumidores que utilizan productos de CBD durante largos períodos de tiempo sin supervisión médica.

Los resultados del nuevo estudio coinciden con los de un estudio aleatorizado y abierto realizado previamente en el que se utilizó una dosis de 300 mg/día de CBD durante cuatro semanas. En ese estudio, cuatro participantes (6,8%) experimentaron elevaciones de las enzimas hepáticas superiores al triple del límite superior normal; uno de los casos se clasificó como "crítico". No se observó elevación de las enzimas hepáticas en el grupo placebo.

### ¿Qué hacer?

Si usted utiliza un producto de CBD de venta libre no regulado, especialmente si lo ha utilizado regularmente durante un período prolongado, comuníquelo a su médico durante las consultas. Consulte con su médico si hay que realizar análisis de sangre para monitorear sus niveles de enzimas hepáticas. Evite los productos de CBD de venta libre si ya padece una enfermedad hepática, si bebe alcohol con frecuencia, si tiene antecedentes de alcoholismo o de abuso de otras drogas/sustancias, o si toma medicamentos de venta con receta que pueden dañar el hígado.

### Referencias

1. Florian J, Salcedo P, Burkhart K, et al. Cannabidiol and liver enzyme level elevations in healthy adults: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med.* 2025;185(9):1070–1078. doi:10.1001/jamainternmed.2025.2366
2. Santos I, Oliveira MBPP, Casas A, et al. Understanding the potential of CBD for health benefits: An overview. *Curr Drug Discov Technol.* 2025;22(3):e060624230799.
3. Choi NG, Marti CN, Choi BY. Prevalence of cannabidiol use and correlates in U.S. adults. *Drug Alcohol Depend Rep.* 2024 Oct 9;13:100289.
4. Jazz Pharmaceuticals. Label: cannabidiol (EPIDIOLEX). June 2025. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2018/2103651b1.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/2103651b1.pdf). Accessed November 7, 2025.
5. Lo LA, Christiansen A, Eadie L, et al. Cannabidiol-associated hepatotoxicity: A systematic review and meta-analysis. *J Intern Med.* 2023;293(6):724–752.
6. Ovalle D. Trump posts video endorsing CBD for seniors. Researchers urge caution. *The Washington Post.* September 30, 2025. <https://www.washingtonpost.com/health/2025/09/30/trump-cbd-endorsement-hemp/>. Accessed November 7, 2025.
7. *Ibid.*
8. Florian J, Salcedo P, Burkhart K, et al. Cannabidiol and liver enzyme level elevations in healthy adults: A randomized clinical trial. *JAMA Intern Med.* 2025;185(9):1070–1078. doi:10.1001/jamainternmed.2025.2366
9. Food and Drug Administration. Guidance for industry: drug-induced liver injury: premarketing clinical evaluation. July 2009. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/drug-induced-liver-injury-premarketing-clinical-evaluation>. Accessed November 7, 2025.
10. Crippa JAS, Zuardi AW, Guimarães FS, et al. Efficacy and safety of cannabidiol plus standard care vs standard care alone for the treatment of emotional exhaustion and burnout among frontline health care workers during the COVID-19 pandemic: A randomized clinical trial. *JAMA Netw Open.* 2021;4(8):e2120603.

**Reglamentación del Cannabis medicinal en Colombia**

Salud y Fármacos

*Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2026; 29(2)***Tags: Decreto 1138 de 2025, reglamentación del Cannabis medicinal, prescripción del cannabis medicinal**

El Decreto 1138 de 2025 ordena al Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos de Colombia (INVIMA), expedir la reglamentación técnica donde se describirá cómo se realizará la producción, el control y la prescripción del cannabis medicinal en el país. La medida responde a la necesidad de cerrar los vacíos regulatorios persistentes, reducir la incertidumbre entre médicos y pacientes, y alinear el uso de estos productos con estándares propios de la práctica médica basada en evidencia [1].

Según el medio de comunicación colombiano Caracol, actores como Carmen's Medicinals enfatizan que la reglamentación tiene tres objetivos centrales: aportar seguridad jurídica, estandarizar la calidad y la integración plena al sistema de salud. En términos técnicos, esto implica que los derivados del cannabis dejen de considerarse terapias alternativas y se sometan al mismo rigor regulatorio, analítico y clínico que cualquier otro medicamento [2].

Este proceso de reglamentación ocurre también en un contexto de alta expectativa económica, pues el mercado global del cannabis medicinal superó los US\$21.000 millones en 2025, y podría sobrepasar los US\$26.000 millones en 2026 [2], lo que refuerza el interés estratégico por posicionar a Colombia no solo como proveedor de materia prima, sino como exportador de productos terminados con valor agregado.

Un componente estructural de la nueva arquitectura normativa será la trazabilidad integral, soportada en la interoperabilidad con el Sistema SEED del Ministerio de Justicia. Este mecanismo permitirá seguir la trazabilidad del producto desde el cultivo hasta su dispensación al paciente, cerrando las brechas de control y fortaleciendo la vigilancia sanitaria en toda la cadena de producción y suministro.

La reglamentación del cannabis medicinal también apunta a resolver una barrera crítica: la desconfianza clínica. La ambigüedad normativa histórica ha limitado la prescripción médica y ha generado dudas sobre la responsabilidad profesional y la solidez de la evidencia. Con reglas claras, el sistema pretende ofrecer respaldo institucional explícito, reducir el riesgo percibido y normalizar el uso del cannabis como parte de la terapéutica convencional.

**Lineamientos técnicos clave de la reglamentación.**

El Invima deberá estructurar al menos ocho componentes regulatorios críticos [1]:

- Buenas Prácticas de Elaboración (BPE): estándares obligatorios para garantizar calidad, consistencia y control en la manufactura.
- Estandarización analítica de cannabinoides: definición de rangos y métodos validados para THC, CBD y otros compuestos.
- Protocolos para ensayos clínicos: actualización de requisitos para generación de evidencia en seguridad y eficacia.
- Regulación diferenciada para cannabinoides no psicoactivos (CBD): condiciones específicas de uso y comercialización.
- Condiciones de prescripción médica: criterios clínicos, responsabilidad profesional y soporte documental.
- Ajustes en dispensación: reglas para entrega segura en farmacias y establecimientos autorizados.
- Control de etiquetado y publicidad: restricción de afirmaciones no sustentadas y exigencia de información verificable.
- Trazabilidad completa del producto: seguimiento desde cultivo hasta paciente mediante integración con SEED.

El Invima delimitará con precisión qué productos son aptos y para qué patologías específicas, estableciendo los criterios de indicación que disminuyan el riesgo de usos inseguros o indebidos. Este blindaje se complementará con protocolos unificados de prescripción y seguimiento, mientras que el Ministerio de Salud actualizará los lineamientos técnicos sobre la dosificación, las contraindicaciones y los criterios de suspensión, con el propósito de homogeneizar la atención en todo el país [1].

En este sentido, la norma exigirá uniformidad entre lotes, de modo que cada producto mantenga la concentración y la composición constantes, eliminando la variabilidad que podría comprometer la seguridad o la eficacia del producto.

**Referencias:**

1. Caicedo, E. Hasta marzo el Invima tiene para plazo reglamentar el uso del cannabis medicinal en Colombia: estos son los 8 lineamientos críticos que debe definir. El Tiempo, 23 de febrero de 2026. <https://www.eltiempo.com/salud/hasta-marzo-el-invima-tiene-para-plazo-reglamentar-el-uso-del-cannabis-medicinal-en-colombia-estos-son-los-8-lineamientos-criticos-que-debe-definir-3534808>
2. Gremio advierte que Invima debería reglamentar el cannabis medicinal antes de marzo. Caracol, 25 de febrero de 2026. <https://caracol.com.co/2026/02/25/gremio-advierte-que-invima-deberia-reglamentar-el-cannabis-medicinal-antes-de-marzo/>

## Resistencia Antimicrobiana

**Preferencias de los médicos al prescribir antibióticos para la neumonía adquirida en la comunidad y las infecciones complicadas del tracto urinario: Un experimento nacional de elección discrecional** (*Physician Antibiotic Prescribing Preferences in Community Acquired Pneumonia and Complicated Urinary Tract Infections: A National Discrete Choice Experiment*)

D Hong, AS Kesselheim, JP Metlay, JH Powers, R Morlock, WB Feldman

*Open Forum Infectious Diseases*, 2026; 13(1)

<https://doi.org/10.1093/ofid/ofaf783> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2026; 29(2)*

**Tags:** neumonía adquirida en la comunidad, infección urinaria, preferencias de prescripción, antibióticos, neumonía adquirida en la comunidad, infecciones del tracto urinario, comportamiento de prescripción de antibióticos

### Resumen

**Antecedentes.** Los médicos que prescriben antibióticos para infecciones frecuentes deben sopesar las ventajas y desventajas de los atributos del fármaco, como la eficacia, la dosis, los efectos secundarios y la resistencia. Comprender estas prioridades puede contribuir al desarrollo informado de fármacos [antibióticos], de las decisiones regulatorias y la cobertura de los seguros.

**Métodos.** Entre el 5 de junio y el 9 de julio de 2024 realizamos un experimento de elección discrecional con una muestra nacional de médicos estadounidenses que prescribieron antibióticos para la neumonía adquirida en la comunidad (NAC) o infecciones complicadas del tracto urinario (ITU) durante el último año.

Los participantes evaluaron pares de antibióticos hipotéticos que diferían en cinco atributos: tiempo hasta la mejoría de los síntomas, frecuencia de dosificación, riesgo de efectos secundarios leves y graves, y riesgo de futura resistencia en el paciente. Se estimaron ponderaciones de preferencia y puntuaciones de importancia relativa mediante modelos logísticos condicionales. Se realizaron análisis de subgrupos por enfermedad, entorno asistencial y especialidad.

**Resultados.** De los 880 médicos inscritos, 756 (86%) completaron la encuesta. Los participantes tenían una edad media de 51,5 años; el 60% eran hombres y la mayoría ejercía medicina interna general (64%) o enfermedades infecciosas (15%).

En general, los atributos que más influyeron en la selección fueron la mejoría de los síntomas (puntuación de importancia relativa: 28%) y la conveniencia de la dosificación (puntuación de importancia relativa: 27%). En el ámbito hospitalario, los médicos priorizaron la mejoría de los síntomas (puntuación de importancia relativa: 33%), mientras que los médicos ambulatorios priorizaron la frecuencia de dosificación (puntuación de importancia relativa: 31%).

El riesgo de desarrollar resistencia a los antibióticos en el futuro fue, de forma consistente, el atributo menos influyente (puntuación de importancia relativa: 7%-13%) en todos los tipos de enfermedad y entornos clínicos.

**Conclusiones.** En este estudio, al prescribir antibióticos para la neumonía adquirida en la comunidad y las infecciones del tracto urinario, los médicos priorizaron el alivio rápido de los síntomas y la facilidad de dosificación sobre los otros atributos del fármaco.

Comprender las prioridades de los médicos puede contribuir a definir estrategias de uso racional de antibióticos y sistemas de apoyo a la toma de decisiones clínicas, además de alentar a los organismos reguladores y patrocinadores a priorizar que los criterios de valoración de los ensayos clínicos que sean clínicamente relevantes.

**Nota de Salud y Fármacos:** Dada la amenaza que la resistencia a los antibióticos representa para la salud pública, llama la atención que los prescriptores den poca importancia a ese importante aspecto.

### Resistencia antimicrobiana: Situación actual y estrategia global para abordarla

Fundación Femeba, marzo de 2026

<https://www.fundacionfemeba.org.ar/blog/farmacologia-7/post/resistencia-antimicrobiana-situacion-actual-y-estrategias-para-abordarla-53690>

(de libre acceso en español)

### Introducción:

#### Uso irracional de antimicrobianos y desarrollo de resistencia

La Organización Mundial de la Salud (OMS) lidera desde hace varios años la lucha global contra la resistencia antimicrobiana (RAMI), que se ha constituido en una amenaza creciente donde bacterias, virus, hongos y parásitos dejan de responder a los medicamentos, aumentando la propagación, las formas graves y la mortalidad por las infecciones.

La RAMI ha sido impulsada por el uso excesivo y/o inadecuado de los antimicrobianos, tanto en la salud humana como animal y en la producción agropecuaria, con repercusión en la salud ambiental. Para abordar esta temática compleja se ha propuesto el enfoque de “Una Sola Salud” a nivel global y en esos tres ámbitos, con programas de vigilancia, educación y políticas públicas para preservar la eficacia de estos fármacos esenciales.

Hablamos del uso irracional de los antimicrobianos (AM) cuando se utilizan indebida o excesivamente, tanto en humanos como en animales y en plantas. Se usan en casos en los que no están

indicados o tratando de cubrir infecciones sin un estudio adecuado de la sensibilidad del agente causal. Recordemos que los antimicrobianos incluyen a los antibióticos, antifúngicos, antivirales y antiparasitarios.

En contraste, el uso apropiado de los antimicrobianos implica tomarlos solo cuando los receta un profesional, en la dosis y duración correctas, para necesidades clínicas específicas. Estos requisitos se complementan con el acceso oportuno a antimicrobianos de calidad y asequibles, y con las medidas preventivas destinadas a evitar las infecciones, tanto las relacionadas con la atención de la salud como las adquiridas en la comunidad.

Además, es esencial cubrir las necesidades básicas de acceso al agua potable, el saneamiento y la higiene (el enfoque WASH de la OMS) y la optimización de la cobertura vacunal.

El uso no humano de los AM es extenso e incluye su aplicación en ganadería, donde se usa tanto para prevenir enfermedades como para promover el crecimiento; en la acuicultura (cultivo y cría controlada de organismos acuáticos para consumo humano y fines industriales o farmacéuticos); también se utiliza en la agricultura para tratar plantas y en la industria alimentaria para conservar alimentos. El uso excesivo o inadecuado en estos campos contribuye a la RAMI global que, en definitiva, también afecta a los seres humanos.

La estrategia global reúne a las organizaciones internacionales de ambiente (PNUMA), salud humana (OMS), salud animal (OMSA) y alimentos y agricultura (FAO), que recolectan y analizan datos fiables sobre la RAMI a nivel mundial por medio del programa GLASS. También actualiza la lista de Patógenos Prioritarios, elabora guías y políticas para el uso adecuado de los antimicrobianos y apoya a los países para la implementación de Planes de Acción Nacionales.

**Dos estudios revelan graves deficiencias en las recomendaciones sobre antibióticos en atención primaria. FORMINDEP exige una respuesta de la Autoridad Nacional de Salud (ANS) francesa** (*Two studies reveal major flaws in antibiotic recommendations in primary care. FORMINDEP demands a response from the French National Authority for Health (HAS)*)

FORMINDEP, 13 de enero de 2026

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2026; 29(2)*

**Tags:** deficiencias en recomendaciones sobre antibióticos, antibióticos en atención primaria, Autoridad Nacional de Salud francesa, deficiencias en el desarrollo de guías de práctica clínica, conflictos de interés y desarrollo de guías de práctica clínica

FORMINDEP, un colectivo comprometido con la formación e información médica independiente advierte sobre graves deficiencias en el desarrollo de las guías de práctica clínica (GPC) francesas sobre enfermedades infecciosas.

Dos estudios recientes realizados por el equipo del Profesor Rémy Boussageon (Universidad de Lyon 1) ponen de manifiesto deficiencias metodológicas y problemas de transparencia que ya no se pueden ignorar.

**Estudio n.º 1 (2024), una evaluación AGREE II demoledora**

Referencia: Boussageon R. et al. Quality of French antibiotic guidelines assessed with AGREE II,” (“Calidad de las guías

Dentro de los Objetivos de Desarrollo Sostenible 2030, la OMS busca reducir un 10% las muertes por RAMI.

Esta Folia DOC actualiza el estado de la situación de la RAMI a fines de 2025, ofreciendo un panorama global y local sobre su evolución reciente, los desafíos de encontrar nuevos antibióticos efectivos y propone algunas herramientas para ayudar a los profesionales de la salud en su práctica cotidiana.

**Índice**

1. Introducción: uso irracional de antimicrobianos y desarrollo de resistencia
2. La clasificación AWaRe de los antibióticos: una propuesta para optimizar su uso
3. Panorama de la resistencia antimicrobiana (RAMI) a nivel global y en Argentina
4. Consumo de antibióticos en las Américas
5. Limitada innovación en herramientas diagnósticas y terapéuticas
6. Políticas para enfrentar la RAMI en Argentina
7. Qué podemos hacer desde el sector Salud para frenar la RAMI

**Nota de Salud y Fármacos:** Puede seguir leyendo en el documento completo en el enlace que aparece en el encabezado.

Amplíe aquí la información sobre el uso apropiado de antimicrobianos: [https://www.saludyfarmacos.org/boletin-farmacos/boletines/feb202605/30\\_ma/](https://www.saludyfarmacos.org/boletin-farmacos/boletines/feb202605/30_ma/)

francesas sobre antibióticos evaluada con AGREE II)”, 2024. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jep.14145>

Este estudio evaluó 43 recomendaciones francesas disponibles en Antibioclie® utilizando la herramienta internacional AGREE II, el referente mundial para evaluar la calidad metodológica de las guías de práctica clínica (GPC).

Los resultados son claros:

- Ninguna recomendación alcanza el umbral de confiabilidad del 60%.
- Solo una recomendación supera el 60% en cuanto a rigor en el desarrollo.
- Solo tres recomendaciones superan el 60% en cuanto a independencia editorial.

- La puntuación promedio del rigor en el desarrollo se sitúa en el 11%.
- La independencia editorial apenas alcanza el 21%.
- Menos de una cuarta parte de las GPC mencionan una revisión sistemática.

**Conclusión:** la metodología de desarrollo es, en gran medida, inadecuada y no cumple con los estándares internacionales.

**Estudio n.º 2 (2025): el sistema GRADE se utiliza muy raramente y suele ser inconsistente.**

Referencia: Boussageon R. et al. Assessment of evidence levels in French infectious disease guidelines using HAS GRADE («Evaluación de los niveles de evidencia en las guías francesas de enfermedades infecciosas mediante HAS GRADE»), 2025. <https://doi.org/10.1016/j.therap.2025.10.004>

Este segundo estudio analizó 152 recomendaciones de 49 guías, verificando el uso del sistema GRADE (Graduación de las recomendaciones, evaluación, desarrollo y valoración o Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation) de HAS (por su sigla en francés, *Haute Autorité de Santé*).

Los resultados son igualmente preocupantes:

- El 71,7% de las recomendaciones no menciona ningún nivel de evidencia.
- Solo el 3,3% se clasifican como GRADE A.
- El 80,9% no citan ningún estudio para justificar sus recomendaciones.
- Solo el 7,9% se basan en evidencia de alta calidad.
- Incluso las recomendaciones de la HAS muestran inconsistencias.

**Conclusión:** el nivel de evidencia suele estar ausente, a veces es erróneo y rara vez es sólido.

**Un problema agravado por conflictos de interés no gestionados**

Los autores también señalan que varios expertos involucrados en el desarrollo de las Guías de Práctica Clínica (GPC) tienen vínculos con laboratorios que comercializan antibióticos, sin que esto haya resultado en su exclusión de los grupos de trabajo. En un campo tan sensible como la antibióticoterapia, esta situación es inaceptable.

Ante estos factores, FORMINDEP exige una respuesta de la HAS y le solicita que:

1. Aplique rigurosamente los estándares internacionales (AGREE II, GRADE).
2. Incorpore sistemáticamente las revisiones sistemáticas en el desarrollo de las GPC.
3. Garantice una auténtica independencia editorial, incluyendo la exclusión automática de expertos con conflictos de interés incompatibles.
4. Transparencia total en cuanto a las fuentes, los métodos y los niveles de evidencia.
5. Implemente el etiquetado obligatorio de las recomendaciones, condicionado al cumplimiento de criterios metodológicos y de independencia claramente definidos.
6. Comunique públicamente a la HAS las medidas correctivas que pretende implementar.

**Un grave problema de salud pública.**

En un contexto de creciente resistencia a los antibióticos, las recomendaciones mal elaboradas o poco transparentes pueden dar lugar a prescripciones inapropiadas y poner en peligro a los pacientes.

Estos estudios demuestran que la confianza en las recomendaciones francesas se encuentra actualmente debilitada. Formindep insta a la HAS a asumir su responsabilidad y emprender de inmediato una reforma exhaustiva de sus procedimientos.

Contacto de prensa en FORMINDEP: [medias@formindep.fr](mailto:medias@formindep.fr)

## Prescripción

Aneugénicos, clastógenos y mutágenos. **Esclerosis múltiple: cuidado con los medicamentos genotóxicos, tanto en mujeres como en hombres** (*Multiple sclerosis: beware of genotoxic drugs, in women and men*)

*Prescrire International* 2025; 34 (276): 300-301

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2026; 29(2)

**Tags:** precauciones esclerosis múltiple, medicamentos genotóxicos, daño de material genético de células reproductoras, *azatioprina*, *ácido micofenólico*, *ciclofosfamida*, *cladribina*, *mitoxantrona*, *metotrexato*, teratógenos, malformaciones fetales, hidrocefalia, agnata, anoftalmia, hendiduras bucofaciales, polidactilia, sindactilia, atresia esofágica, espina bífida, clastógenos, rupturas cromosómicas, embriotóxicos

Varios medicamentos autorizados como tratamientos “modificadores de la enfermedad” o que se usan con ese objetivo para tratar la esclerosis múltiple son genotóxicos. Pueden dañar el material genético dentro de las células reproductoras, es decir, los ovocitos (gametos femeninos) o los espermatozoides (gametos masculinos), y las células derivadas de ellos.

Existen tres tipos de fármacos genotóxicos: los mutágenos, que inducen cambios en la secuencia de ADN; los aneugénicos, que inducen un cambio en el número de cromosomas dentro de las células; y los clastógenos, que inducen rupturas cromosómicas. Cuando una célula con un genoma dañado no se repara ni se destruye, permanece en el organismo con sus anomalías. En otras palabras, los fármacos genotóxicos a veces pueden tener efectos irreversibles y transmisibles [1].

Los cambios genéticos en las células de la línea germinal pueden provocar aborto espontáneo, infertilidad y trastornos morfológicos en el niño (es decir, efectos teratogénicos) [1].

**Azatioprina: mutagénica y teratogénica.** La *azatioprina* es un inmunosupresor citotóxico y mutagénico. Bloquea la división de linfocitos e interfiere con la síntesis de ácidos nucleicos. Es teratogénica en modelos animales: causa defectos esqueléticos, anomalías oculares y viscerales y hendiduras orales [2, 3]. Basándose en los datos de varios registros europeos de los desenlaces de poco más de 500 embarazos, los niños expuestos en el útero a la *azatioprina* tienen un mayor riesgo de malformaciones, especialmente defectos cardíacos. También se han observado anomalías cromosómicas transitorias en los linfocitos de niños expuestos en el útero.

Se han notificado casos de restricción del crecimiento fetal, parto prematuro y bajo peso al nacer después de la exposición en el útero a la *azatioprina*, particularmente cuando se combina con corticosteroides. Ocasionalmente, la colestasis del embarazo se ha asociado al tratamiento con *azatioprina*. Los efectos adversos de la *azatioprina* pueden ocurrir en el feto y el recién nacido, en particular trastornos hematológicos, como anemia, leucopenia, trombocitopenia o incluso pancitopenia [3-8].

Un estudio basado en el registro madre-hijo francés Épi-Mères, que contiene datos del Sistema Nacional Francés de Datos de Salud (SNDS), identificó un total de 20.567 embarazos ocurridos entre 2010 y 2021 en 13.747 mujeres con esclerosis múltiple de 15 a 49 años. Se identificaron alrededor de 100 embarazos expuestos a la *azatioprina*. La *azatioprina* se continuó durante todo el embarazo en aproximadamente una décima parte de los casos. No se especificaron los desenlaces de estos embarazos expuestos [9].

**Ácido micofenólico: genotóxico y teratogénico.** El *ácido micofenólico* es genotóxico y teratogénico en varias especies de animales: provoca malformaciones graves (hidrocefalia, agnathia, anoftalmia, fallo de cierre de la pared torácica, anomalías renales, etc.) tras la exposición a dosis equivalentes, o incluso muy inferiores, a las que se recomiendan generalmente para uso terapéutico. También se han observado muertes fetales. No se ha descartado el riesgo de efectos genotóxicos sobre los espermatozoides [3, 6-8].

Cuando se toma *ácido micofenólico* durante el embarazo, provoca aborto espontáneo en aproximadamente la mitad de las mujeres y malformaciones en una cuarta parte de los niños, en particular en los oídos, los ojos, el rostro (hendiduras bucofaciales), los dedos (polidactilia, sindactilia), el esófago (atresia), el corazón, los riñones o el sistema nervioso (espina bífida) [3,6-8, 10].

En el segundo y tercer trimestre del embarazo y cerca del parto, los efectos adversos del *ácido micofenólico* pueden ocurrir en el feto, en particular: supresión de la médula ósea, hiperglucemia, hipotensión o hipertensión, necrosis tubular renal y hemorragia gastrointestinal. La inmunosupresión que induce puede aumentar el riesgo de transmisión vertical de infecciones al feto, en particular la infección por citomegalovirus [5, 10]. Según el registro de Épi-Mères, menos de 10 embarazos en mujeres con esclerosis múltiple estuvieron expuestos al *ácido micofenólico* entre 2010 y 2021. No se especificaron los desenlaces de estos embarazos [9].

**Cladribina: clastogénica y teratogénica.** El fármaco citotóxico *cladribina* es un análogo de nucleósido de purina. Actúa como antimetabolito e inhibe la síntesis y reparación del ADN, particularmente en linfocitos y monocitos. Tiene un efecto clastogénico. Es teratogénico en modelos animales (anomalías esqueléticas, exencefalia, microcefalia, hendiduras bucales, etc.) y puede causar la muerte embrionaria [2, 7, 11, 12].

Se dispone de datos de seguimiento de solo unos 30 embarazos expuestos a la *cladribina* durante los seis meses previos o posteriores al inicio del embarazo, sin señales de seguridad significativas [5]. Se puede esperar que la inmunosupresión prolongada inducida por la *cladribina* aumente el riesgo de infecciones graves en la madre y el niño [12]. En el registro Épi-Mères, no se registraron datos sobre embarazos expuestos a *cladribina* en mujeres con esclerosis múltiple entre 2010 y 2021 [9].

**Metotrexato: mutagénico, teratogénico y embriotóxico.** El *metotrexato* es un inmunosupresor utilizado para tratar diversas enfermedades autoinmunes. Es un antagonista del ácido fólico. El *metotrexato* es mutagénico y citotóxico. También es teratogénico y embriotóxico: la exposición durante el embarazo aumenta el riesgo de aborto espontáneo, restricción del crecimiento fetal y defectos congénitos graves. Incluso en dosis bajas, el *metotrexato* puede provocar malformaciones craneofaciales y cardiovasculares, y anomalías del sistema nervioso central o de las extremidades [3, 5- 6, 13]. Se han notificado muertes fetales [8].

Se puede esperar que la inmunosupresión prolongada inducida por el *metotrexato* aumente el riesgo de infecciones graves en la madre y el niño [13]. Se ha notificado discapacidad intelectual [5]. Según el registro Épi-Mères, menos de 10 embarazos en mujeres con esclerosis múltiple estuvieron expuestos al *metotrexato* entre 2010 y 2021. No se especificaron los desenlaces de estos embarazos [9].

**Ciclofosfamida: genotóxica y teratogénica.** La *ciclofosfamida* es un fármaco citotóxico alquilante de la clase de la mostaza nitrogenada. Es citotóxica, genotóxica y teratogénica, y conlleva un riesgo, en particular, de malformaciones de las extremidades, el rostro y los ojos en los niños expuestos en el útero [5-7, 14].

El registro Épi-Mères no contenía datos sobre embarazos expuestos a la *ciclofosfamida* en mujeres con esclerosis múltiple para el periodo entre 2010 y 2021 [9].

**Mitoxantrona: genotóxica y teratogénica.** La *mitoxantrona* es un fármaco citotóxico de la clase de las antraciclina. Se utiliza

para tratar la esclerosis múltiple por sus efectos inmunosupresores. La *mitoxantrona* es genotóxica y teratogénica [15]. Se puede esperar que la inmunosupresión que causa aumente el riesgo de infecciones graves en la madre y el niño. En el registro Épi-Mères, no se registraron datos sobre embarazos expuestos a la *mitoxantrona* en mujeres con esclerosis múltiple durante el periodo entre 2010 y 2021 [9].

**En la práctica: anticoncepción si corresponde, y los embarazos se deben planificar con varios meses de anticipación.** Cuando un hombre o una mujer está tomando un medicamento genotóxico, independientemente de la afección que se esté tratando, debe usar anticonceptivos durante el tratamiento y durante varios meses después de interrumpirlo [1, 8].

En las mujeres, el proceso ovárico de crecimiento, selección y maduración de los folículos primarios para producir ovocitos tarda aproximadamente seis meses. Por lo tanto, después de suspender el tratamiento con un fármaco genotóxico, las mujeres deben seguir usando anticonceptivos durante seis meses más después de que el fármaco se elimine casi por completo del organismo (aproximadamente siete semividas plasmáticas), para dar tiempo a que se eliminen los ovocitos expuestos a los efectos del fármaco [1, 16, 17].

En los hombres, los espermatozoides tardan aproximadamente tres meses en producirse y transportarse al epidídimo. Por lo tanto, después de suspender el tratamiento con un fármaco genotóxico, los hombres deben seguir usando anticonceptivos durante tres meses más después de que el fármaco se elimine casi completamente del organismo (aproximadamente siete semividas plasmáticas), para dar tiempo a que se eliminen los espermatozoides expuestos a los efectos del fármaco [1, 11].

#### Referencias

1. Prescrire Editorial Staff “How long should one wait after stopping a drug before starting a pregnancy? Key principles to help answer this question without relying solely on the SPC” *Prescrire Int* 2022; **31** (240): 211-212.

2. US FDA “Full prescribing information-Mavenclad” May 2024.
3. “Azathioprine” + “Methotrexate”. In: “Teris Teratogen Information System”. depts.washington.edu/terisdb accessed 5 May 2025: 15 pages.
4. Prescrire Rédaction “Azathioprine” Interactions Médicamenteuses Prescrire 2025.
5. “Azathioprine” + “Cyclophosphamide” + “Methotrexate” + “Cladribine”. In: Briggs GG et al. “Drugs in Pregnancy and Lactation: A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk” Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia. OvidSP platform accessed 5 May 2025: 24 pages.
6. “Azathioprine” + “Cladribine” + “Cyclophosphamide” + “Methotrexate”. In: “Reprotox”. reprotox.org accessed 5 May 2025: 54 pages.
7. “Azathioprine” + “Cyclophosphamide” + “Cladribine” + “Methotrexate”. In: “Shepard’s Catalog of Teratogenic Agents”. depts.washington.edu/terisdb accessed 5 May 2025: 12 pages.
8. ANSM “RCP-Imurel” 14 February 2025 + “RCP-Imeth” 9 February 2024.
9. Swital M et al. “Use of multiple sclerosis disease-modifying therapies during pregnancy in France: Nationwide study between 2010 and 2021” *Mult Scler* 2024; **30** (2): 227-237 + supplementary material: 7 pages.
10. Prescrire Editorial Staff “Mycophenolic acid and pregnancy: genotoxicity, malformations, spontaneous abortions” *Prescrire Int* 2022; **31** (240): 210-213.
11. European Commission “SmPC-Mavenclad” 27 September 2024.
12. Prescrire Rédaction “Cladribine” Interactions Médicamenteuses Prescrire 2025.
13. Prescrire Rédaction “Méthotrexate” Interactions Médicamenteuses Prescrire 2025.
14. Prescrire Rédaction “Cyclophosphamide” Interactions Médicamenteuses Prescrire 2025.
15. Prescrire Rédaction “Anthracyclines: doxorubicine, etc.” Interactions Médicamenteuses Prescrire 2025.
16. Damase-Michel C et al. “D1.2 Core evidence elements for generating medication safety evidence for pregnancy using population-based data” ConcePTION. imi-conception.eu accessed 17 November 2021: 188 pages.
17. US FDA “Oncology Pharmaceuticals: Reproductive Toxicity Testing and Labeling Recommendations. Guidance for Industry” May 2019: 13 pages.

#### Metotrexato semanal: la EMA encarga una evaluación de las medidas de minimización de riesgos

(*Weekly methotrexate: evaluation of risk minimisation measures commissioned by the European Medicines Agency*)  
*Prescrire International* 2025; **34** (276): 305-307

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacias y Utilización 2026; 29(2)*

**Tags: errores relacionados con prescripción de metotrexato, administración de metotrexato, advertencias metotrexato, riesgo de errores de dosificación, codeína, diclofenaco, hidroxizina, valproato, retinoides, fluoroquinolonas, metotrexato y ranitidina, vacunas anticovidicas**

- Recientemente, la EMA encargó a una empresa privada que evaluara las “medidas de minimización de riesgos” implementadas para reducir los errores relacionados con el uso de *metotrexato*, oral o en forma inyectable, a intervalos diarios en lugar de semanales. Se observó que el efecto de estas medidas fue, como mucho, modesto.
- Estos resultados muestran que, en lugar de depender de diversas comunicaciones para mejorar la vigilancia por parte de los profesionales de la salud y los pacientes, la atención se debería centrar en otras medidas preventivas más sólidas que

se incorporen directamente al empaquetado y a los programas informáticos de prescripción y dispensación.

En Europa, las agencias reguladoras de medicamentos no suelen realizar investigaciones minuciosas sobre la eficacia de sus decisiones. Por eso, la “Estrategia de Impacto” que el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) de la EMA inició en 2016 es especialmente interesante [1].

A raíz de esta estrategia, la EMA ha elaborado un informe de 12 estudios, realizados entre 2015 y 2023, en los que evalúa el impacto de las “medidas de minimización de riesgos” que había aplicado a los productos que contienen *codeína*, *diclofenaco*, *hidroxizina*, *valproato*, retinoides, fluoroquinolonas, *metotrexato* y *ranitidina*, y a las vacunas anticovidicas de vector viral basadas en adenovirus.

De las 12 medidas estudiadas, sólo dos resultaron “*eficaces*” para reducir los riesgos (*codeína* y *ranitidina*), dos fueron “*eficaces, con variaciones entre países*” (alternativas a la *codeína*, y *diclofenaco*) y dos fueron “*parcialmente eficaces*” por tener un “*efecto menor*” (*hidroxizina* y *metotrexato*) (a) [2].

**Metotrexato semanal: evaluación de las medidas para prevenir errores.** A finales de 2019, la Comisión Europea respaldó varias recomendaciones emitidas por el PRAC destinadas a reducir el riesgo de errores relacionados con el consumo oral o la inyección de *metotrexato* con periodicidad diaria en lugar de semanal. Estos errores se comunican con regularidad y tienen consecuencias graves, a veces mortales [3].

Las medidas de minimización de riesgos incluían actualizar el resumen de las características del producto (RCP) para añadir un recuadro de advertencia sobre el riesgo de errores de dosificación, un recordatorio visual en las cajas, una tarjeta para el paciente adjunta al envase y una comunicación directa al profesional de la salud que incluía una guía y, en algunos países, una lista de verificación [3, 4].

Para determinar si había logrado el objetivo de que más del 80% de las partes implicadas aplicaran sus recomendaciones, la EMA encargó una encuesta a la empresa IQVIA (b). Esta encuesta transversal de médicos prescriptores, farmacéuticos y pacientes de cinco países europeos (Alemania, Francia, Grecia, Polonia y Suecia) se realizó en línea entre febrero y abril de 2022.

Aunque se obtuvieron unas 30 respuestas por categoría y país, con un total de 150 respuestas por categoría, las tasas de rechazo fueron muy altas (un promedio del 96% de los médicos, el 82% de los farmacéuticos y el 59% de los pacientes) [4]. Tomando en cuenta esta limitación, presentamos a continuación los principales resultados de esta encuesta.

#### **Eficacia decepcionante respecto a los objetivos establecidos.**

En general, no se alcanzaron los criterios de éxito predefinidos. Sólo el 56% de los prescriptores conocía las medidas de minimización de riesgos, el 42% estaba informado de la frecuencia de dosificación semanal del *metotrexato* y el 31% declaró que se adhería a las recomendaciones. Entre los farmacéuticos, el 18% conocía las medidas, el 7% estaba informado de la dosis, y el 50% se adhería a las recomendaciones. Entre los pacientes, el 29% conocía el riesgo, pero solo el 3% comprendía su naturaleza [4].

Sin embargo, el desglose detallado de las respuestas muestra que casi todos los prescriptores conocían las dosis y los riesgos relacionados con el *metotrexato*, y que alrededor de un 71% de ellos anotaban el día de administración del *metotrexato* en cada prescripción nueva. No obstante, es probable que los prescriptores que respondieron al estudio estuvieran más interesados en este tema y fueran más propensos a dar las respuestas esperadas a las preguntas que exploraban los conocimientos. Los autores de este estudio auto informado reconocieron este sesgo [4].

Aunque la mayoría de los farmacéuticos conocían la información y el recordatorio visual de la caja, solo la mitad afirmó anotar siempre o frecuentemente el día de administración del *metotrexato*, y muchos suponían que los pacientes o los

cuidadores ya disponían de esta información. Solo una cuarta parte de los farmacéuticos conocía la tarjeta para el paciente que se incluye en la caja, que cuenta con un dispositivo anti-manipulación que no estimula que se abra en el momento de la dispensación [4].

Los pacientes que conocían la tarjeta para el paciente entendían que era útil para anotar el día de administración semanal y para mostrarla a los distintos profesionales de la salud. Sin embargo, la mayoría de los pacientes no tenían claro el propósito de esta tarjeta, además de proporcionar información sobre los efectos adversos relacionados con la sobredosis [4].

**En Suiza se implementan medidas cada vez más eficaces.** En Suiza, los errores relacionados con el *metotrexato*, tanto dentro como fuera del entorno hospitalario, se seguían notificando a las autoridades de farmacovigilancia, a pesar de haber implementado varias medidas de minimización de riesgos, incluyendo una comunicación directa enviada a los profesionales de la salud en 2016 [5].

En enero de 2022, la Fundación Suiza para la Seguridad del Paciente realizó una encuesta entre farmacéuticos suizos, que reveló que el 96% de 87 farmacias comunitarias y el 71% de 47 farmacias hospitalarias no recibían una alerta al introducir una dosis diaria de *metotrexato* en su sistema informático [6].

En 2023, esta organización revisó sus recomendaciones previas y jerarquizaron la eficacia de las medidas preventivas, de débil a fuerte, adaptada al sistema suizo [5-7]. Las medidas que la Fundación consideró fuertes consistían en establecer, por defecto, una dosis semanal de *metotrexato* y establecer una alerta de “límite estricto” que se genera cuando se ingresa una dosis diaria en los programas informáticos de prescripción y dispensación [7].

**La situación en Francia.** A raíz de la decisión de la Comisión Europea, a finales de 2023 se retiraron del mercado francés todos los productos con *metotrexato* que se suministran en frascos multidosis [8]. A pesar de que la Agencia Francesa de Productos para la Salud (ANSM) emitió una nueva comunicación en 2022, los errores relacionados con la administración diaria de *metotrexato* persistieron [9].

En julio de 2023, una comparación del número de casos notificados a las autoridades de farmacovigilancia durante un periodo semejante antes y después de julio de 2022 confirmó la persistencia de estos errores [10]. Por lo tanto, las medidas de minimización de riesgos que dependen principalmente de los profesionales de la salud y de los pacientes han demostrado ser insuficientes.

**Clasificar las medidas preventivas según su eficacia.** Estos resultados demuestran que limitarse a informar a los profesionales de la salud y a los pacientes sobre el riesgo de la administración diaria de *metotrexato* tiene un impacto débil, y apuntan a la necesidad de centrarse en otras medidas preventivas más eficaces [4].

Según el Instituto de Prácticas Seguras de Medicación (ISMP, por sus siglas en inglés), con sede en EE UU, las medidas más eficaces para prevenir errores de medicación son las que

interceptan o bloquean el error en el momento en que se está produciendo. Por ejemplo, la Red Internacional por la Seguridad de la Medicación (IMSN, por sus siglas en inglés) establece una jerarquía de eficacia de las medidas, que distingue entre estrategias de “beneficio alto”, que evitan que se produzcan errores; estrategias de “beneficio medio”, que ayudan a interceptarlos; y estrategias de “beneficio bajo” que fomentan la vigilancia, y son las menos eficaces [11-13].

Sin embargo, otras partes implicadas podrían establecer medidas preventivas eficaces: los desarrolladores de programas informáticos para la prescripción y dispensación, a los que la ANSM y la Autoridad Nacional Francesa de Salud todavía no han pedido que incluyan alertas de límite estricto, por ejemplo, en los sistemas de apoyo para la toma de decisiones; y las empresas farmacéuticas, a las que actualmente no se les exige envasar sistemáticamente los comprimidos de *metotrexato* en blísteres perforados de dosis unitaria con un recordatorio del intervalo de dosificación semanal en cada cavidad del blíster [9].

Las cajas de *metotrexato* no deben contener más de cuatro comprimidos, y se debe comercializar un conjunto de dosis correspondientes a las dosis semanales indicadas en el RCP. Esta medida de seguridad se reforzaría aún más con el uso de un blíster tipo cartera, en el que cada dosis semanal vaya acompañada de la información necesaria, junto con un recordatorio de que el medicamento es de uso semanal únicamente, expuesto en el interior de la tapa de la caja de forma que sea visible al abrirla.

**En resumen**, se ha comprobado que las medidas adoptadas por las agencias reguladoras de medicamentos para prevenir los errores de medicación que consisten solo en informar a los profesionales de la salud y a los pacientes sobre los riesgos ofrecen una falsa tranquilidad, y no han logrado evitar el uso diario accidental de *metotrexato*. Se debería alentar la adopción de medidas preventivas más sólidas, junto con la notificación sistemática de tales errores a las autoridades de farmacovigilancia.

**a-** Ocho estudios analizaron la utilización de medicamentos basándose en datos de registros electrónicos de servicios médicos o de solicitudes de reembolso, comparando las tendencias antes y después de implementar las medidas de minimización de riesgos. Estos datos incluían tanto datos públicos (como los del Sistema Nacional de Datos de Salud de Francia) como privados (como los recopilados por la empresa IQVIA en diferentes países europeos). Se realizaron otras cuatro encuestas en línea para investigar el conocimiento sobre los riesgos y el cumplimiento de las medidas recomendadas por el PRAC, incluyendo las relacionadas con el *metotrexato* (ref. 2).

### Diabetes tipo 2 y metformina (Type 2 diabetes and metformin)

*Prescrire International* 2026; 35 (278): 18

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2026; 29(2)

**Tags:** Diabetes tipo 2 y metformina, estudio Prospectivo de diabetes, sulfonilureas, metformina y control glucémico

● El seguimiento a muy largo plazo de los pacientes inscritos en el ensayo UKPDS sugiere que se mantiene la tasa de

**b-** IQVIA (antes Quintiles e IMS Health) es una multinacional estadounidense especializada en datos sobre servicios de salud. Opera como intermediaria de datos especializada en el mercado farmacéutico, con el objetivo principal de explotar y comercializar los datos recogidos en las farmacias comunitarias, las farmacias hospitalarias y los consultorios médicos, y realizar estudios económicos (ref. 14).

### Referencias seleccionadas de la búsqueda bibliográfica de Prescrire

1. EMA - Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) “PRAC strategy on measuring the impact of pharmacovigilance activities (Revision 2) - EMA/590673/2020” 6 April 2022: 9 pages.
2. Goedecke T et al. “Studying the impact of European Union regulatory interventions for minimising risks from medicines: lessons learnt and recommendations” *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2024; **33** (8): e5874, 10 pages.
3. Prescrire Editorial Staff “Weekly methotrexate: welcome measures to prevent fatal errors” *Prescrire Int* 2020; **29** (216): 154-155.
4. Lysen T et al. “Impact of European Union label changes to avoid inadvertent use of medicinal products containing methotrexate for once-weekly administration: A survey amongst prescribers, pharmacists and patients on awareness, knowledge, and behaviour” *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2024; **33** (1): e5692, 9 pages.
5. Scholz I and Stammerschulte T “Medication errors associated with low-dose methotrexate: An analysis of spontaneous reports following the Direct Healthcare Professional Communication in 2016” *Swissmedic Vigilance-News* November 2024; (33): 20-23.
6. Brühwiler LD et al. “Implementation status of safety measures to prevent errors with non-oncologic methotrexate: surveys in community and hospital pharmacies” *Int J Clin Pharm* 2023; **45** (3): 739-747.
7. Fondation Sécurité des patients Suisse “Surdosage de méthotrexate. Ne pas dépasser une dose hebdomadaire dans les indications non oncologiques” *Quick-Alert*° 28 September 2023; (28-V2): 6 pages.
8. Prescrire Rédaction “Bilan 2023 du conditionnement: concilier praticité et sécurité, un défi toujours d’actualité” *Rev Prescrire* 2024; **44** (489): 538- 543.
9. Prescrire Rédaction “Méthotrexate hebdomadaire par voie orale: modestes progrès en France pour prévenir les erreurs” *Rev Prescrire* 2023; **43** (477): 502-503.
10. ANSM “Comité scientifique permanent. Surveillance et pharmacovigilance. Formation restreinte SIGNAL. Séance du mardi 4 juillet 2023” Published online at [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr) 20 September 2023: 11-12.
11. International Medication Safety Network (IMSN) “IMSN Global Targeted Medication Safety Best Practices” June 2019: 11 pages.
12. Institute for Safe Medication Practices (ISMP) “Your high-alert medication list - relatively useless without associated risk-reduction strategies” *ISMP Medication Safety Alert!* 2013; **18** (7): 1-5.
13. Institute for Safe Medication Practices (ISMP Canada) “Designing effective recommendations” *Ontario Critical Incident Learning* April 2013; (4): 1-2.
14. Comité consultatif national d’éthique (CCNE) “Plateformes de données de santé: enjeux d’éthique. Avis commun du CCNE et du CNPEN, Avis 143 du CCNE, Avis 5 du CNPEN” February 2023: 73 pages.

mortalidad más baja observada en el grupo que recibió tratamiento temprano con *metformina*.

**Antecedentes.** El Estudio Prospectivo de Diabetes realizado en el Reino Unido (UKPDS) fue un ensayo clínico aleatorizado que

inscribió a 4.209 pacientes con diabetes tipo 2 recién diagnosticada entre 1977 y 1991. En el momento de la inscripción, la mitad de los pacientes tenían 53 años o más [1,2].

Este ensayo clínico sin enmascaramiento comparó diferentes estrategias de control glucémico. Todos los pacientes recibieron el mismo asesoramiento sobre la dieta. Los incluidos en un grupo de control glucémico “intensivo” recibieron un fármaco hipoglucemiante (insulina o una sulfonilurea) desde el principio. Se los comparó con los que tuvieron un control glucémico menos intensivo, basado principalmente en la dieta.

Se realizó una comparación adicional con los pacientes que tenían sobrepeso u obesidad: control glucémico intensivo con *metformina* frente a un control glucémico menos intensivo. Durante el ensayo clínico, también se administraron hipoglucemiantes a los pacientes en los grupos de control glucémico menos intensivo, según el cambio en los niveles de glucosa en sangre (a) [1].

Después de una mediana de seguimiento de 10 años, este ensayo clínico mostró que el control glucémico intensivo manteniendo un valor de hemoglobina glicosilada (HbA1c) de aproximadamente un 7% redujo el riesgo de complicaciones microvasculares, sin alterar la mortalidad, en comparación con el control glucémico convencional (HbA1c media del 7,9%). En los pacientes que tenían sobrepeso u obesidad, la tasa de mortalidad durante el ensayo clínico pareció ser menor en aquellos con control glucémico intensivo que recibieron tratamiento temprano con *metformina* [1].

**Seguimiento a largo plazo de una cohorte de pacientes inscritos en el ensayo clínico UKPDS.** Cuando el ensayo clínico UKPDS finalizó en 1997, los pacientes sobrevivientes recibieron el tratamiento habitual para la diabetes tipo 2. Recientemente se les dio seguimiento hasta 2021, utilizando los datos recopilados por el Servicio Nacional de Salud del Reino Unido (NHS). En el caso de algunos pacientes inscritos al inicio del ensayo UKPDS, el seguimiento acumulado abarcó hasta 40 años [2].

**Persistencia a largo plazo de la menor tasa de mortalidad observada en los tratados con *metformina*.** Los resultados de

este estudio que se relacionan con la mortalidad de los pacientes sin sobrepeso u obesidad al inicio del ensayo clínico UKPDS no son convincentes, ya que en el ensayo clínico la diferencia en este criterio de valoración fue estadísticamente insignificante.

En los pacientes con sobrepeso u obesidad al inicio del ensayo clínico, el estudio sugiere que aquellos que siguieron una estrategia intensiva de control glucémico y recibieron tratamiento temprano con *metformina* tuvieron una tasa de mortalidad inferior, como se observó previamente en el análisis realizado después de una mediana de seguimiento de 10 años [2].

**Evidencia de baja calidad.** Sin embargo, estos resultados proporcionan evidencia de baja calidad debido a los numerosos factores que pueden haber afectado la mortalidad durante el seguimiento, incluyendo los cambios en el tratamiento, que pueden haber diferido entre los grupos.

**En la práctica,** a pesar de sus limitaciones, estos resultados son los únicos datos de evaluaciones clínicas con un seguimiento tan prolongado de pacientes con diabetes tipo 2 que avalan que la *metformina* siga siendo el hipoglucemiante de elección en 2026, sobre todo para los pacientes con sobrepeso u obesidad.

*a-* En los grupos de control glucémico intensivo, los tratamientos se ajustaron para lograr una glucemia en ayunas por debajo de 6 mmol/l (1,08 g/l), y para los pacientes que tomaban insulina, una glucosa en sangre preprandial entre 4 y 7 mmol/l (0,72 y 1,26 g/l). En los grupos de control glucémico menos intensivo, se agregó un hipoglucemiante (insulina, *metformina* o una sulfonilurea) si la glucemia en ayunas del paciente excedía los 15 mmol/l (2,70 g/l), y se ajustó la dosis para prevenir los síntomas de hiperglucemia y para mantener la glucemia en ayunas por debajo de 15 mmol/l (2, g/l) (ref. 1).

#### Referencias

1. Prescrire Editorial Staff “Management of type 2 diabetes” *Prescrire Int* 1999; 8 (43): 147- 152.
2. Adler AI et al. “Post-trial monitoring of a randomised controlled trial of intensive glycaemic control in type 2 diabetes extended from 10 years to 24 years (UKPDS 91)” *Lancet* 2024; 404 (10448): 145-155 + supplementary appendix: 8 pages.

### Eficacia y efectos adversos de los analgésicos opioides para el dolor agudo: Revisión general de revisiones sistemáticas y metaanálisis (*Efficacy and Harms of Opioid Analgesics for Acute Pain: Overview of Systematic Reviews and Meta-analyses*)

S. Mathieson, J.R. Zadro, S.W. Narayan et al.

*Drugs* 2026; 86, 533–550

<https://link.springer.com/article/10.1007/s40265-026-02284-3>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2026; 29(2)

**Tags:** *morfina, oxycodona, tramadol, fentanilo, papaveretum, dolor abdominal agudo, dolor musculoesquelético agudo, cirugía dental, miringotomía, dolor neonatal*

#### Resumen

**Antecedentes:** Es frecuente que se prescriban opioides para tratar el dolor agudo. Sin embargo, no se ha hecho una síntesis integral sobre su eficacia.

**Objetivo:** Nos propusimos realizar una revisión general de la eficacia y los efectos adversos de los analgésicos opioides para el dolor agudo.

**Métodos:** Se realizaron búsquedas en bases de datos electrónicas hasta el 4 de marzo de 2025, sin restricciones, para identificar revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados que compararan el tratamiento con opioides frente a placebo o ausencia de tratamiento activo en cualquier condición de dolor agudo no maligno, publicadas a partir de 2010.

Dos autores realizaron de manera independiente la selección de estudios, la extracción de datos y la evaluación de su calidad metodológica.

El desenlace primario fue la intensidad del dolor, mientras que los desenlaces secundarios incluyeron los eventos adversos.

Los puntos temporales de evaluación se definieron como: inmediato ( $\leq 3$  horas tras la administración, punto principal), corto plazo ( $>3$  a  $\leq 6$  horas), intermedio ( $>6$  a  $\leq 48$  horas) y largo plazo ( $>48$  horas).

Se realizaron metaanálisis utilizando modelos de efectos aleatorios, y la calidad de las revisiones se evaluó mediante la herramienta AMSTAR 2. El sistema GRADE (Por su sigla en inglés, *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) se utilizó para determinar la certeza de la evidencia.

**Resultados:** Se incluyeron 59 revisiones. Se encontró evidencia de alta certeza de que algunos opioides (*morfina, oxicodona, tramadol y papaveretum*) reducen el dolor abdominal agudo a corto plazo en comparación con el placebo (diferencia media [DM]  $-18,4$ ; IC del 95%:  $-31,9$  a  $-5,0$ ); no obstante, no se dispuso de datos sobre eventos adversos.

Asimismo, a corto plazo se observó evidencia de certeza moderada de que los opioides disminuyen el dolor en distintos contextos, incluyendo la cirugía dental (DM  $-19,5$ ; IC del 95%:  $-25,0$  a  $-14,0$ ) y la miringotomía (DM  $-15,0$ ; IC del 95%:  $-19,6$  a  $-10,4$ ). Sin embargo, solo se contó con información sobre eventos adversos en el contexto de cirugía dental, sin evidencia de un incremento en su riesgo.

En el dolor musculoesquelético agudo, los opioides orales proporcionaron un alivio muy modesto a mediano plazo (DM  $-8,9$ ; IC del 95%:  $-13,5$  a  $-4,3$ ; certeza moderada), pero se asociaron con un aumento del riesgo de eventos adversos (diferencia de riesgo [DR]  $0,1$ ; IC del 95%:  $0,0$  a  $0,2$ ; certeza moderada).

**Conclusiones:** Los analgésicos opioides son eficaces para reducir el dolor en algunas afecciones agudas.

**Limitaciones:** Algunos opioides no son consistentemente eficaces a lo largo del tiempo.

**Comentario de Salud y Fármacos:** Christina Abdel Shaheed, profesora asociada de la Escuela de Salud Pública de la Universidad de Sydney y coinvestigadora mencionó que: "Uno de los tratamientos más recetados para el tratamiento del dolor agudo son los opioides; sin embargo, nuestra revisión encontró que no proporcionaron un alivio significativo del dolor y éste no fue duradero (en comparación con el placebo) para la gran mayoría de las afecciones que producen dolor agudo; el alivio del dolor generalmente dura solo unas pocas horas" [1].

Los opioides orales muestran solo una ventaja marginal para tratar el dolor musculoesquelético agudo durante las primeras 6 a 48 horas. Sin embargo, los opioides incrementan el riesgo de eventos adversos cuando se utilizan para tratar el dolor musculoesquelético, posquirúrgico y traumático en extremidades. En conjunto, los datos del estudio mostraron beneficios pequeños o ausentes y se cuestionó su posición como estrategia terapéutica de primera línea [1].

El metanálisis identificó un alivio limitado y transitorio en condiciones específicas, como dolor abdominal, cirugía dental, procedimientos otológicos, trauma en extremidades, dolor posparto y cesárea, pero también evidenció la falta de superioridad frente al placebo en cirugías de extremidades, cólico renal y amigdalectomía [1].

Respecto al dolor neonatal en pacientes bajo soporte respiratorio (ventilación mecánica), los autores del estudio incluido en la revisión sistemática concluyeron que "*ante la ausencia de evidencia sólida que respalde una política de uso rutinario, los opioides (morfina o fentanilo) deben utilizarse de forma selectiva, basándose en el criterio clínico y en la evaluación de los indicadores de dolor; si bien la medición del dolor en recién nacidos presenta limitaciones*" [2].

Los parches de opioides tampoco aportan beneficios consistentes en el dolor post histerectomía ni para el dolor dermatológico, y su uso incrementa la frecuencia de náuseas y vómitos en varios escenarios clínicos. Estos hallazgos reducen el margen de utilidad clínica de estos fármacos [1].

En general, la evidencia no respalda el uso regular de opioides para tratar el dolor agudo y algunos estudios evaluaron dosis únicas, lo cual no refleja lo que en realidad ocurre con el uso regular.

La doctora Stephanie Mathieson, del Instituto de Salud Musculoesquelética y la Facultad de Farmacia de la Universidad de Sydney y coautora comentó que el uso persistente de medicamentos opioides puede crear rápidamente dependencia, incluso después del primer uso, y destacó la importancia de que los pacientes estén informados sobre los posibles daños de los opioides cuando se los recetan, y de que los médicos prescriban estos medicamentos de manera juiciosa (la dosis efectiva más baja durante el menor tiempo posible) [1].

#### Referencias:

1. Gaceta de salud. Ineficaces, adictivos y peligrosos: un nuevo estudio vuelve a cuestionar el uso de opioides para el dolor agudo. 26 de febrero de 2026. <https://www.gacetadesalud.com/investigacion-gs/noticias/13796108/02/26/ineficaces-adictivos-y-peligrosos-un-nuevo-estudio-vuelve-a-cuestionar-el-uso-de-opioides-para-el-dolor-agudo.html>
2. Bellu R, Romantsik O, Nava C, et al. Opioids for newborn infants receiving mechanical ventilation. Cochrane Database Syst Rev. 2021;3(3):CD013732. <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD013732.pub2/full>

## El Adulto Mayor

### Avances y brechas de la prescripción inapropiada en adultos mayores

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2026; 29(2)

**Tags:** prescripción inapropiada en adultos mayores, antidepresivos anticolinérgicos, antipsicóticos, barbitúricos, benzodiazepinas, hipnóticos no benzodiazepínicos, deterioro cognitivo, caídas en adultos mayores, hospitalizaciones en adultos mayores

Las guías clínicas han desaconsejado durante décadas el uso de fármacos con actividad en el sistema nervioso central (SNC), especialmente en el adulto mayor, porque incrementan el riesgo de delirio, caídas y hospitalizaciones, especialmente entre quienes presentan deterioro cognitivo.

Comprender los patrones recientes de utilización de los medicamentos con actividad en el SNC potencialmente inapropiados según los Criterios de Beers podría fundamentar las intervenciones de desprescripción diseñadas para mitigar la iatrogenia.

En el estudio: *Prescribing Patterns of Potentially Inappropriate CNS-Active Medications in Older Adults* [1] los investigadores analizaron los patrones de prescripción a participantes  $\geq 65$  años en *Health and Retirement Study* durante el periodo comprendido entre 2013 y 2021, cuyos datos estaban vinculados con las facturas presentadas a Medicare. Identificaron, para cada año, a los participantes de 65 años o más con al menos dos años de cobertura continua de las Partes A, B y D de Medicare y clasificaron su estado cognitivo mediante las categorías de Langa-Weir en normal, deterioro cognitivo sin demencia y demencia.

Midieron la proporción de beneficiarios que recibieron una o más recetas, con un suministro de 28 días o más, de medicamentos con actividad sobre el SNC potencialmente inapropiados. Los medicamentos con actividad sobre el SNC se definieron utilizando los Criterios de Beers de 2012 y 2019, y se consideraron cinco clases farmacológicas: 1. antidepresivos con fuerte carga anticolinérgica, 2. antipsicóticos, 3. barbitúricos, 4. benzodiazepinas e 5. hipnóticos no benzodiazepínicos; y evaluó la presencia de indicación clínica según los códigos de la Clasificación Internacional de Enfermedades 9-10. Las categorías no eran mutuamente excluyentes.

De los 4842 participantes incluidos en el estudio, el 19,9% recibió al menos una prescripción potencialmente inapropiada en 2013 y el 16,2% en 2021, lo que representa una reducción absoluta de 3,7 puntos porcentuales ( $p = 0,003$ ). En comparación con los pacientes con función cognitiva normal (17,0 % [IC del 95 %, 15,6 %-18,3 %]), con deterioro cognitivo sin demencia (21,7 % [IC del 95 %, 19,3 %-24,2 %];  $p < 0,001$ ) y con demencia (25,1 % [IC del 95 %, 21,4 %-28,9 %];  $p < 0,001$ ) tenían más probabilidades de recibir estas prescripciones.

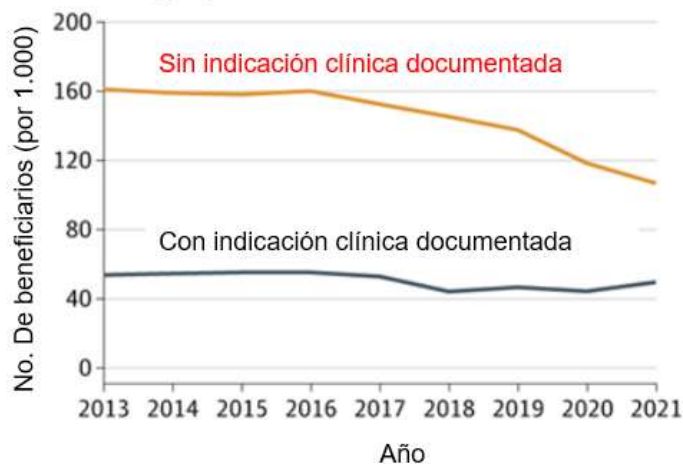
El análisis temporal evidenció una reducción en la prescripción de benzodiazepinas (11,4% a 9,1%;  $p = 0,02$ ) y de hipnóticos no benzodiazepínicos (7,4% a 2,9%;  $p < 0,001$ ), mientras que no hubo diferencias significativas en las tasas de prescripción de antidepresivos y barbitúricos; y la prescripción de medicamentos

antipsicóticos aumentó de 2,6% a 3,6% (sin significancia estadística) entre 2013 y 2021.

El estudio no identificó cambios relevantes en las prescripciones con indicación clínica (6,0% en 2013 vs. 5,5% en 2021;  $p = 0,56$ ), pero sí documentó una reducción en las prescripciones sin una indicación clara (15,7% a 11,4%;  $p < 0,001$ ).

En 2021, el 70,4 % de los beneficiarios que recibieron prescripciones potencialmente inapropiadas con actividad en el SNC, carecía de una indicación clínica documentada (Ver Figura C).

Figura C. Beneficiarios que recibieron una prescripción potencialmente inapropiada con acción en el sistema nervioso central, según el nivel de indicación adecuada (medicamento activo, 2013-2021)



**Fuente:** Figura traducida por el equipo editorial de Salud y Fármacos a partir de la original de Yang et al, 2026 [1].

Los resultados de la investigación muestran una mejora parcial en la reducción de las prescripciones sin indicación y en el uso de benzodiazepinas e hipnóticos no benzodiazepínicos, pero también evidencian una brecha persistente en la calidad de la prescripción, especialmente en adultos mayores con deterioro cognitivo. Uno de cada cuatro beneficiarios de Medicare con demencia recibe medicamentos que alteran su función cerebral y se asocian con mayor riesgo de caídas, confusión y hospitalizaciones.

Comprender los patrones recientes de utilización de los medicamentos potencialmente inapropiados con actividad en el SNC debe orientar las intervenciones de desprescripción diseñadas para mitigar el daño iatrogénico a adultos mayores.

#### Fuente Original:

1. Yang, A; Leng, M; Ly, D et al. Prescribing Patterns of Potentially Inappropriate CNS-Active Medications in Older Adults. *JAMA* 2026;335;(6):544-546. doi:10.1001/jama.2025.23697. <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2843713>

## Seguridad farmacológica de los adultos mayores al egreso de servicios de urgencias hospitalarias

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2026; 29(2)

**Tags:** prescripción apropiada en adultos mayores, seguridad farmacológica, medicamentos potencialmente inapropiados, MPI, prescripción adecuada alta hospitalaria

La *American Geriatrics Society* ha establecido criterios para identificar a los medicamentos de uso potencialmente inapropiado (MPI) en adultos mayores debido a su capacidad para detonar eventos adversos.

En el contexto de la atención en los servicios de urgencias hospitalarias, las recomendaciones para la prescripción farmacológica segura a los pacientes geriátricos incluyen ocho clases de MPI que se deben evitar al dar de alta al paciente [1].

Un estudio transversal evaluó la frecuencia de prescripción de MPI en pacientes  $\geq 65$  años dados de alta en los servicios de urgencias. Para el estudio se utilizó la base de datos multicéntrica *Epic Cosmos*, para el periodo 1 de enero de 2023 a 1 de mayo de 2025.

Para evaluar la seguridad de la prescripción, especialmente en la transición al domicilio, los investigadores utilizaron las categorías descritas en el *Geriatric Emergency Medication Safety Recommendations* (GEMS-Rx) [1].

El principal objetivo de los investigadores fue calcular qué proporción de las atenciones en urgencias terminó con la prescripción de un medicamento potencialmente inapropiado (según las categorías GEMS-Rx), sin que la historia clínica ofreciera una justificación clínica válida para usarlo.

Se analizaron 16,130.160 atenciones correspondientes a 8,838.252 pacientes (edad media  $76 \pm 8$  años; 57,3% mujeres). La prescripción de MPI en el momento de dar el alta ocurrió en

6,5% de las atenciones y disminuyó con la edad del paciente (8,3% en 65–74 años vs. 1,8% en  $\geq 95$  años).

En 1.842 servicios de urgencias, la mediana de prescripción de MPI fue de 5,89% (RIQ 4,44%–7,86%). Los grupos de medicamento potencialmente inapropiados prescritos con más frecuencia fueron los relajantes musculares (3,7%) y los antihistamínicos de primera generación (2,1%). Los fármacos más prescritos fueron el *metocarbamol*, la *ciclobenzaprina* y la *meclizina*. Un análisis de sensibilidad mostró resultados consistentes (7,1%).

Aproximadamente 1 de cada 15 adultos mayores recibe un MPI al ser dado de alta desde un servicio de urgencias. La variabilidad entre servicios sugiere oportunidades de mejora a nivel sistémico, incluyendo el explicar en la historia clínica electrónica las razones por las que se tomó la decisión de prescribir el medicamento y la promoción de alternativas más seguras (farmacológicas y no farmacológicas).

Las limitaciones del estudio incluyen la ausencia de datos sobre: los medicamentos de venta libre, el nivel de adherencia, los efectos adversos y algunas consideraciones clínicas específicas.

Los hallazgos del estudio refuerzan la necesidad de optimizar la seguridad de la prescripción en las salas de urgencias en el momento de dar el alta para reducir riesgos evitables de la prescripción en los adultos mayores.

**Fuente Original:**

I. Iscoe, M et al. AGING AND HEALTH: High-Risk medication prescriptions among older adults. *JAMA Internal Medicine*, Published online February 9, 2026.

**La FDA recomienda un monitoreo más temprano mediante resonancia magnética, de los pacientes con Alzheimer tratados con *lecanemab* (Leqembi)**

(News Brief: FDA Recommends Earlier MRI Monitoring for Alzheimer's Patients Taking *Lecanemab* [Leqembi])  
*Worst Pills, Best Pills*, febrero de 2026

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2026; 29(2)*

**Tags:** Monitoreo de pacientes que reciben *Leqembi*, imágenes relacionadas con presencia de beta-amiloide y edema, ARIA-E, Alzheimer y *lecanemab*

En agosto de 2025 la FDA recomendó que se haga un monitoreo más temprano mediante resonancia magnética a los pacientes con enfermedad de Alzheimer que reciben *lecanemab* (Leqembi). La agencia aconsejó que se realizara una resonancia magnética entre la segunda y la tercera infusión (entre cuatro y seis semanas después del inicio del tratamiento) [1]. El objetivo de este monitoreo más temprano es identificar a las personas con anomalías en las imágenes relacionadas con la presencia de amiloide con edema (ARIA-E), una alteración que implica inflamación cerebral o acumulación de líquido [2].

Cuando los médicos diagnostican ARIA-E, deben discutir con los pacientes y sus cuidadores si se debe retrasar o suspender el

tratamiento con *lecanemab*. Aunque a veces son asintomáticas, las ARIA-E pueden causar síntomas, como cambios en la visión, dolor de cabeza, confusión, náuseas, convulsiones y, en casos raros, la muerte.

En 2023, la FDA aprobó el *lecanemab* para pacientes con enfermedad de Alzheimer con deterioro cognitivo leve o en las etapas leves de la demencia. En el mejor de los casos, el fármaco puede ralentizar la progresión de la enfermedad de manera modesta, pero no revierte el deterioro cognitivo. La información para la prescripción de *lecanemab* incluye una advertencia de caja negra (la advertencia más contundente que puede exigir la FDA) sobre las anomalías en las imágenes relacionadas con la presencia de amiloide.

El Grupo de Investigación en Salud de Public Citizen ha designado al *lecanemab* como No Usar, ya que sus limitados beneficios no compensan sus graves riesgos [3]. No obstante, los médicos siguen recetando el fármaco, y algunos pacientes lo están tomando.

El *lecanemab* es un anticuerpo que elimina los depósitos de beta-amiloide del cerebro, una proteína que se ha asociado a la enfermedad de Alzheimer. El *lecanemab* fue aprobado inicialmente en 2023 para ralentizar la progresión de la enfermedad de Alzheimer en pacientes con deterioro cognitivo leve o demencia.

El fármaco se administra por vía intravenosa cada dos semanas. En agosto de 2025, la FDA aprobó una formulación subcutánea (bajo la piel), Leqembi Iqlik, como tratamiento de mantenimiento. La formulación subcutánea está indicada en pacientes que hayan completado al menos 18 meses de tratamiento intravenoso [4].

Anteriormente, la información para la prescripción requería resonancias magnéticas antes de la quinta, séptima y decimocuarta infusión. Sin embargo, la vigilancia postcomercialización de la FDA identificó seis casos mortales de ARIA-E al inicio del tratamiento, antes de la quinta infusión [5].

Un análisis posterior de 101 casos graves de ARIA-E reveló que el 24% de los pacientes desarrollaron ARIA-E sintomáticas antes de la cuarta infusión [6]. Estos hallazgos llevaron a la agencia a

recomendar un seguimiento adicional y más temprano mediante resonancia magnética, y a exigir que este cambio se reflejara en la información para la prescripción [7].

#### Referencias

1. Food and Drug Administration. FDA recommends additional earlier MRI monitoring for patients with Alzheimer's disease taking Leqembi (lecanemab). August 28, 2025. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-recommend-additional-earlier-mri-monitoring-patients-alzheimers-disease-taking-leqembi-lecanemab>. Accessed September 10, 2025.
2. *Ibid.*
3. Lecanemab for Alzheimer's Disease: Do Not Use. *Worst Pills, Best Pills News*. October 2023. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/1556>. Accessed September 10, 2025.
4. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: Leqembi (lecanemab). August 28, 2025. <https://content.govdelivery.com/accounts/USFDA/bulletins/3fd91a>. Accessed September 10, 2025.
5. Food and Drug Administration. FDA recommends additional earlier MRI monitoring for patients with Alzheimer's disease taking Leqembi (lecanemab). August 28, 2025. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-recommend-additional-earlier-mri-monitoring-patients-alzheimers-disease-taking-leqembi-lecanemab>. Accessed September 10, 2025.
6. *Ibid.*
7. Food and Drug Administration. Leqembi (lecanemab) prescribing information. August 2025. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2025/761375s001bl.pdf?utm\\_medium=email&utm\\_source=govdelivery](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2025/761375s001bl.pdf?utm_medium=email&utm_source=govdelivery). Accessed September 10, 2025.

### Vacunas contra el VRS: síndrome de Guillain-Barré (*RSV vaccines: Guillain-Barré syndrome*)

*Prescrire International* 2026; 35 (277):24

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2026; 29(2)

**Tags:** virus respiratorio sincitial, VRS, vacuna *RSVPreF*, Abrysvo, vacuna *RSVPreF3/AS01E*, Arexvy, síndrome de Guillain-Barré

En 2025, la FDA de EE UU emitió una advertencia sobre el riesgo de síndrome de Guillain-Barré relacionado con dos vacunas contra el virus respiratorio sincitial (VRS): la vacuna *RSVPreF* (Abrysvo) y la vacuna *RSVPreF3/AS01E* (Arexvy) [1]. En EE UU, la información para la prescripción de estas vacunas se modificó para tomar en cuenta los resultados de un estudio epidemiológico basado en datos del programa federal de seguro médico, Medicare.

Este estudio incluyó a adultos de 65 años o más, y cubrió el período comprendido entre mayo de 2023 y julio de 2024 [1]. Cada paciente actuó como su propio control. Los autores compararon los períodos que siguieron inmediatamente a la vacunación con períodos posteriores. El riesgo de síndrome de Guillain-Barré pareció ser mayor durante las seis semanas posteriores a la vacunación, con un exceso de riesgo estimado de siete a nueve casos por cada millón de personas vacunadas [1, 2].

En los ensayos clínicos de estas vacunas ya se había observado un mayor riesgo de síndrome de Guillain-Barré [2, 3]. En un análisis de los ensayos clínicos con la vacuna *RSVPreF3/AS01E*, que incluyeron a aproximadamente 16.000 vacunados, se notificó un caso de síndrome de Guillain-Barré, que se presentó nueve

días después de la vacunación, frente a ningún caso en los grupos placebo.

En un ensayo clínico de la vacuna *RSVPreF*, que incluyó a aproximadamente 17.000 vacunados, se notificaron dos casos de síndrome de Guillain-Barré o una afección relacionada, que ocurrieron siete y ocho días después de la vacunación, en comparación con ningún caso en el grupo placebo [1, 3, 4].

Un estudio que utilizó una base de datos de historias clínicas de EE UU incluyó a 4.746.518 pacientes de 60 años o más que habían sido vacunados contra el VRS. Durante el período de seis semanas posterior a la vacunación, el exceso de casos de síndrome de Guillain-Barré se estimó en cinco por cada millón de personas que recibieron la vacuna *RSVPreF3/AS01E* (intervalo de confianza del 95% [IC95]: 1-9), y aproximadamente 18 por cada millón con la vacuna *RSVPreF* (IC95: 10-23) [5].

El síndrome de Guillain-Barré es una polirradiculoneuropatía aguda, que generalmente aparece después de una infección viral y parece tener un origen autoinmune. Afecta a los nervios y provoca debilidad muscular, acompañada de trastornos sensoriales. Por lo general, comienza en las extremidades inferiores; se vuelve progresivamente más grave durante las siguientes semanas y se extiende a la parte superior del cuerpo, donde puede afectar los músculos respiratorios y faríngeos. Los

trastornos se resuelven en algunos meses, aunque ocasionalmente dejan secuelas [6].

**En la práctica**, para las personas de 60 años o más, la infección respiratoria causada por el VRS puede, en raras ocasiones, provocar dificultad respiratoria aguda e incluso, en casos más raros, la muerte. Sin embargo, no se ha demostrado que estas vacunas contra el VRS representen un avance terapéutico para prevenir las formas graves de la infección por el VRS en este grupo etario, particularmente en aquellos con mayor riesgo.

Al sopesar los daños y los beneficios de dichas vacunas, se debe tomar en cuenta el síndrome de Guillain-Barré.

#### Referencias

1. FDA “FDA requires Guillain-Barré syndrome (GBS) warning in the Prescribing Information for RSV vaccines Abrysvo and Arexvy” 7 January 2025: 3 pages.

2. FDA “Evaluation of Guillain-Barré syndrome (GBS) following respiratory syncytial virus (RSV) vaccination among adults 65 years and older” Meeting of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) - Respiratory syncytial virus (RSV) vaccine, adults; 23-24 October 2024: 21 pages.
3. “RSVPreF3/ AS01E vaccine (Arexvy<sup>o</sup>) in the prevention of RSV infections from 60 years of age. Insufficient evidence of efficacy in the prevention of severe infections, in particular in those at highest risk” *Prescribe Int* 2025; 34 (266): 5-8.
4. “RSVPreF vaccine (Abrysvo<sup>o</sup>) in the prevention of RSV infections from 60 years of age” *Prescribe Int* 2025; 34 (266): 8-9.
5. Fry SE et al. “Effectiveness and safety of respiratory syncytial virus vaccine for US adults aged 60 years or older” *JAMA Network Open* 2025; 8 (5): 11 pages.
6. Chandrashekar S et al. “Guillain-Barré syndrome in adults: Pathogenesis, clinical features, and diagnosis” UpToDate. www.uptodate.com accessed 28 January 2025: 44 pages.

### Polifarmacia en adultos mayores

Salud y Fármacos

*Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2026; 29(2)*

**Tags:** polifarmacia, automedicación, terapias alternativas, reingresos hospitalarios, eventos adversos, caídas y adulto mayor

El envejecimiento poblacional, la alta carga de enfermedades crónicas y un modelo asistencial fragmentado favorecen el uso creciente y, con frecuencia, inadecuado de medicamentos, convirtiendo a la polifarmacia en un problema relevante de salud pública.

Según el Ministerio de Sanidad de España, cerca del 30% de las personas mayores de 65 años consume más de cinco fármacos de forma habitual. La proporción asciende al 44,7% entre las personas de 85 a 94 años y, dado que muchos de estos pacientes reciben tratamientos que no aportan beneficios clínicos claros, el número de medicamentos que consumen se superpone a la prescripción inapropiada en adultos mayores.

La polifarmacia inadecuada surge por múltiples factores, entre los que destacan:

- prescripción en cascada para contrarrestar efectos adversos,
- ausencia de revisiones periódicas,
- automedicación,
- uso de terapias alternativas y
- falta de coordinación entre especialistas.

Nicolás Velilla, de la Sociedad Española de Geriátrica y Gerontología, describe este escenario como una “tormenta perfecta”, en la que cada especialista aborda una enfermedad sin integrar una visión global del paciente. Esta dinámica genera prescripciones de tratamientos que se perpetúan sin que nadie haga una reevaluación.

Las prescripciones de fármacos como los protectores gástricos o los ansiolíticos se renuevan durante años sin verificar si están

justificadas. Al mismo tiempo, algunos pacientes no reciben terapias de las que se podrían beneficiar, lo que evidencia un desequilibrio terapéutico.

Las consecuencias clínicas resultan significativas. La combinación de múltiples fármacos incrementa el riesgo de caídas, hemorragias y delirium, especialmente en pacientes frágiles. El Ministerio de Sanidad asocia la polimedición inadecuada con un aumento de los ingresos hospitalarios por eventos adversos (91%), en el deterioro funcional (60%) y en las reacciones adversas (26%).

La estrategia más efectiva consiste en la “desprescripción” basada en el criterio clínico. Los equipos sanitarios deben revisar de forma periódica los tratamientos, especialmente en pacientes mayores de 75 u 80 años, y valorar si las intervenciones preventivas generan beneficios reales a corto plazo. Un control excesivo de variables como la glucemia o la presión arterial en pacientes muy frágiles puede provocar efectos adversos como hipoglucemias o caídas.

Este contexto exige un cambio de enfoque. Velilla propone adoptar la Valoración Geriátrica Integral como eje del manejo clínico. Este modelo prioriza la calidad de vida y la autonomía del paciente y supera la lógica de la atención fragmentada por órganos.

La Atención Primaria debe asumir un rol que integre las decisiones terapéuticas y ajuste los tratamientos a las condiciones reales de cada persona. Este cambio no solo mejoraría los resultados clínicos, sino que también podría generar ahorros significativos para el sistema sanitario.

#### Fuente Original:

Recio, P. Reclaman una valoración geriátrica integral para evitar la polimedición de mayores sin necesidad. *Navarrabiomed*, 24 de marzo de 2026 [https://www.65ymas.com/salud/reclaman-valoracion-geriatrica-integral-evitar-polimedicion-mayores-sin-necesidad\\_80485\\_102.html](https://www.65ymas.com/salud/reclaman-valoracion-geriatrica-integral-evitar-polimedicion-mayores-sin-necesidad_80485_102.html)

## Oncología

### Los presuntos beneficios de la Inteligencia Artificial en oncología

Salud y Fármacos, 26 de marzo de 2026

Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2026; 29(2)

**Tags:** *datopotamab deruxtecán*, Tagrisso, *datopotamab deruxtecán-dlnk*, *ifinamab deruxtecán*, ifinata-dxd, *patritumab deruxtecán* muertes por enfermedad pulmonar intersticial, CPNM, Cáncer de pulmón no microcítico con mutación EGFR, IA en oncología, conflictos de interés y beneficios de la tecnología, I+D en oncología, IA y cáncer

Durante la reunión anual de la *American Society of Clinical Oncology (ASCO)* 2025, varios expertos analizaron el impacto actual y potencial de las tecnologías basadas en inteligencia artificial (IA), por considerar que transforman múltiples niveles de la atención oncológica, incluyendo la práctica clínica, así como la aceleración del diseño y la selección de participantes en ensayos clínicos oncológicos, y la toma de decisiones terapéuticas.

El Doctor Sandip Pravin Patel afirma que la IA reduce la carga operativa de los médicos y mejora la interacción directa con los pacientes, pues facilita la automatización de tareas administrativas repetitivas, como la transcripción de las consultas médicas. Además, atribuye a esa automatización los beneficios de disminuir el agotamiento del personal de salud y mejorar la percepción de los pacientes respecto a la atención recibida.

Sandip señala que la IA también optimiza procesos administrativos complejos, como los procesos de autorización de los servicios clínicos por las aseguradoras, al estructurar la información clínica de manera eficiente y que, esa optimización, acelera la toma de decisiones por parte de aseguradores y prestadores, lo que favorece el acceso oportuno a tratamientos [1].

El autor explica que la IA contribuye a acelerar los procesos de diseño y ejecución de ensayos clínicos mediante el emparejamiento entre pacientes y estudios, así como mediante la automatización de la recolección y organización de los datos clínicos. Según el Doctor Sandip la mayor eficiencia de esos trámites permite que los coordinadores de investigación dediquen más tiempo a la atención directa de los participantes en los ensayos [1].

Se menciona que el desarrollo de biomarcadores computacionales potenciados por la IA permite avanzar hacia la medicina personalizada, al predecir respuestas terapéuticas individuales. El primer biomarcador TROP2 basado en patología computacional impulsada por IA está siendo evaluado por la FDA para utilizarlo al tratar a pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas con un nuevo producto conjugado anticuerpo-fármaco llamado *datopotamab deruxtecán-dlnk* [1].

Sandip enfatiza que los modelos de IA deben someterse a una validación rigurosa en términos de eficacia, seguridad y confiabilidad, de forma equivalente a los procesos de validación de los medicamentos, y advierte que los modelos basados en IA pueden generar “*alucinaciones*” con consecuencias clínicas

negativas, por lo que se requiere supervisión humana obligatoria [1].

Respecto a la detección temprana del cáncer en áreas como la mamografía y la tomografía computarizada, donde los algoritmos ayudan a identificar patrones sutiles y a estratificar riesgos, se considera que la IA aporta gran valor como complemento del trabajo de radiólogos y patólogos en los procesos de evaluación e interpretación de imágenes [1].

Sandip concluye que la principal vulnerabilidad de la IA radica en la falta de validación prospectiva y en su tendencia a generar respuestas incorrectas con apariencia de que la información es muy confiable. Por ello, su uso no supervisado en decisiones clínicas constituye un riesgo elevado, y afirma que el mayor beneficio inmediato de la IA será la optimización de los flujos de trabajo clínicos, el soporte a los coordinadores de la investigación biomédica, la eficiencia en el análisis de datos, y la recuperación del enfoque centrado en el paciente, al liberar tiempo de la atención clínica para la interacción humana directa.

#### Comentario de Salud y Fármacos:

La favorabilidad de la entrevista hacia la adopción de la IA en oncología, con énfasis en los beneficios operativos y el potencial clínico en la predicción de la respuesta individual a nuevas terapias margina cuestionamientos éticos importantes y desconoce limitaciones importantes en la gobernanza tecnológica.

Aunque el autor reconoce la falta de validación prospectiva, el discurso mantiene un tono optimista que puede inducir a la adopción prematura de la IA en contextos clínicos sensibles y especialmente vulnerables, como los países de menores ingresos donde la infraestructura tecnológica y el personal capacitado para interpretar y utilizar la IA con cautela es escasa y puede afectar la calidad de las decisiones que tomen los clínicos, los pacientes y los gobiernos.

Adicionalmente, se subestiman los riesgos estructurales de sesgo algorítmico y generalización externa, que son aspectos especialmente relevantes cuando se aplican ciertos hallazgos a poblaciones diversas y en escenarios que están fuera de los centros académicos de países de altos ingresos.

Al incorporar el uso de IA es importante profundizar en aspectos críticos como un consentimiento informado específico para el uso de IA, la gobernanza de los datos, la trazabilidad de las decisiones basadas en los algoritmos, la responsabilidad legal y la reparación para las personas afectadas por los errores clínicos derivados de las posibles “*alucinaciones*” de la IA, como presuntamente ocurre al hacer uso de biomarcadores basados en patología computacional impulsada por la IA. Esta presunción surge de la evidencia que exponemos a continuación.

Específicamente hablando del biomarcador TROP2, es cuestionable que se destaque la eficiencia de una herramienta

computacional basada en IA como un avance hacia la medicina personalizada por predecir respuestas terapéuticas individuales (asumiendo que lo que se busca es predecir respuestas que beneficien a los participantes en los ensayos), cuando el registro europeo reveló la suspensión temporal del ensayo Tropion-Lung15 debido a un aumento de casos de enfermedad pulmonar intersticial de alto grado, lo que evidenció el daño para los participantes de ese estudio que evaluaba *datopotamab deruxtecán* solo o combinado con Tagrisso frente a quimioterapia en pacientes con CPNM (Cáncer de Pulmón No Microcítico) con mutación EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) [2]; especialmente, porque ese patrón de daño pulmonar intersticial sugiere un desafío estructural en la I+D de la plataforma *deruxtecán* que podría afectar la evaluación beneficio riesgo de toda la clase de productos conjugados anticuerpo-*deruxtecán* [2].

La evidencia que sugiere el problema estructural de productos conjugados anticuerpo-*deruxtecán* se apoya en que recientemente el estudio pivotal Ideate-Lung02, que incorporaba al *deruxtecán* como agente citotóxico activo del producto conjugado, fue suspendido a nivel global tras detectarse una incidencia mayor a la esperada de enfermedad pulmonar intersticial grado 5 en varios participantes. Previo a la suspensión del pivotal Ideate-Lung02, la combinación *patritumab deruxtecán* ya había fracasado en su estudio confirmatorio al no demostrar beneficio en la supervivencia global, además de registrar muertes relacionadas con el tratamiento, incluidas muertes por enfermedad pulmonar intersticial [2].

Por otra parte, el Doctor Sandip menciona que la IA puede liberar tiempo de los profesionales de la salud para interactuar con los pacientes. Este argumento se ha esgrimido con frecuencia al introducir nuevas tecnologías en la práctica médica, pero no se ha materializado, porque los sistemas de salud han ido acortando el tiempo de interacción con los pacientes y aumentando los requisitos de productividad.

Esto se suma a las angustias y/o a las incomodidades para los pacientes que, en su mayoría, desconocen el lenguaje técnico-científico de la medicina y tienen que escuchar cómo su médico comunica los hallazgos del examen clínico o solicita apoyo a las herramientas de IA (activas por voz) para interpretar los resultados de estudios, sugerencias o verificar las conductas

terapéuticas [3]. Por último, los conflictos de interés declarados por el entrevistado son extensos y altamente relevantes. El entrevistado y la institución para la que trabaja, mantienen vínculos financieros con múltiples compañías farmacéuticas líderes (Amgen, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Roche, Eli Lilly, Gilead, Merck y Pfizer, entre otras).

Estas relaciones conllevan un riesgo claro de sesgo de afiliación, particularmente en un contexto donde la IA se va integrando de manera creciente con la I+D de fármacos oncológicos que se venderán a precios muy altos, y surgen biomarcadores y terapias dirigidas que dependen de los grandes ecosistemas industriales y de plataformas tecnológicas con las que tienen intereses comerciales directos.

La combinación del optimista entusiasmo tecnológico con evidencia aún incipiente, y los numerosos conflictos de interés mencionados exige una lectura cautelosa y una validación independiente de los beneficios que se atribuyen a la IA en el campo de la investigación y apoyo clínico para personas con cáncer.

#### Referencias:

1. Cavallo, J. How AI Is Already Having a Significant Impact on Cancer Care: A Conversation with Sandip Pravin Patel, MD. *The ASCO Post*, 25 de marzo de 2026. Disponible en inglés en: <https://ascopost.com/issues/march-25-2026/how-ai-is-already-having-a-significant-impact-on-cancer-care/#:~:text=A%20Conversation%20With%20Sandip%20Pravin%20Patel%2C%20MD&text=Three%20education%20sessions%20presented%20during,conversations%20to%20therapeutic%20decision%20making>
2. Salud y Fármacos. La suspensión global de Ideate-Lung02 intensifica la alerta por los casos de Enfermedad Pulmonar Intersticial Grado 5 y cuestiona la eficacia de los productos conjugados anticuerpo-*deruxtecán*. *Boletín Ensayos Clínicos* 2026; 29(1). Disponible en: [https://www.saludyfarmacos.org/boletin-farmacos/boletines/feb202606/13\\_la/](https://www.saludyfarmacos.org/boletin-farmacos/boletines/feb202606/13_la/)
3. Los asistentes de transcripción con IA prometieron reducir la carga de trabajo en los registros electrónicos de salud, ¿están cumpliendo su promesa? MDLinx, 8 de abril de 2026. Disponible en: <https://www.mdlinx.com/article/ai-scribes-promised-to-reduce-ehr-burden-are-they-delivering/34cOGyFE99ZcbbLxmHWPY>

## Salud de la Mujer y los Niños

### Embarazo y medicamentos “modificadores de la enfermedad” para tratar la esclerosis múltiple: ¿cuáles son las consecuencias para el feto? (*Pregnancy and “disease-modifying” drugs for multiple sclerosis: what are the consequences for the unborn child?*)

*Prescribe International* 2025; 34 (276): 297-302

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2026; 29(2)

**Tags:** Embarazo y medicamentos, modificadores de la esclerosis múltiple, embarazo y esclerosis múltiple, *alemtuzumab*, *biotina*, *natalizumab*, *teriflunomida*, *interferón beta*, *glatiramero*, *fumarato de dimetilo*, moduladores de receptores de esfingosina 1-fosfato,  *fingolimod*, anticuerpos monoclonales anti-CD20, *rituximab*, *azatioprina*, *ácido micofenólico*, *metotrexato*

- La esclerosis múltiple es una enfermedad del sistema nervioso central cuya evolución suele ser remitente y recurrente. Afecta

más a las mujeres y se suele presentar entre los 20 y los 40 años.

- En 2025, ¿qué se sabe sobre las consecuencias para el feto de la exposición de las embarazadas con esclerosis múltiple a los principales medicamentos modificadores de la enfermedad autorizados en Francia? Este artículo repasa los datos más importantes que hemos identificado en nuestra búsqueda bibliográfica.

La esclerosis múltiple es una enfermedad neurológica caracterizada por lesiones inflamatorias de la sustancia blanca en todo el sistema nervioso central. Estas lesiones provocan la destrucción de la vaina de mielina que envuelve los axones nerviosos (desmielinización), lo que distorsiona la transmisión de señales a través de los nervios afectados. Se desconoce su causa, pero es probable que sea inmunomediada.

La localización de las lesiones es muy variable, lo que explica la gran diversidad de manifestaciones clínicas. La esclerosis múltiple suele aparecer entre los 20 y los 40 años; afecta más a mujeres que a hombres. La forma más frecuente es la “remitente-recurrente”, caracterizada por brotes intercalados con periodos de remisión de duración variable, durante los cuales los síntomas se resuelven parcial o totalmente [1].

En general, la frecuencia de las recaídas disminuye gradualmente durante el embarazo, a partir del primer trimestre, probablemente debido a cambios inmunológicos. Posteriormente, a los tres a seis meses después del parto aumenta [2, 3].

Por lo general, se inicia un tratamiento “modificador de la enfermedad” prolongado con el objetivo de reducir la frecuencia de las recaídas y enlentecer el avance de la discapacidad. En 2025, a falta de una alternativa mejor, el fármaco modificador de la enfermedad de referencia para tratar la esclerosis múltiple remitente-recurrente es un *interferón beta* inyectable. Reduce el número de recaídas: en promedio, previene aproximadamente una recaída cada tres años de tratamiento [1].

Desde la década de 2010, se ha autorizado el uso de muchos fármacos para tratar este problema, y el tratamiento se inicia en una fase más temprana tras la aparición de la enfermedad [4].

Cuatro de los fármacos autorizados para la esclerosis múltiple son más peligrosos que beneficiosos, sea que la mujer esté embarazada o no, y figuran en la lista de medicamentos a evitar de *Prescrire*: *alemtuzumab*, *biotina*, *natalizumab* y *teriflunomida* [5, 6].

Otros medicamentos son genotóxicos, lo que plantea problemas específicos (vea “Esclerosis múltiple: cuidado con los medicamentos genotóxicos, tanto en mujeres como en hombres”).

En 2025, ¿qué se sabe sobre las consecuencias para el feto de la exposición de las embarazadas a los principales fármacos modificadores de la enfermedad que están autorizados en Francia?

Este artículo repasa los principales datos que hemos identificado en nuestra búsqueda bibliográfica (vea “Búsqueda bibliográfica y metodología”).

**Entre 2010 y 2021, el número de mujeres expuestas a fármacos modificadores de la enfermedad aumentó más del triple en Francia.** Un estudio publicado en 2024 utilizó el registro francés madre-hijo Épi-Mères, que contiene datos del seguro médico y de hospitalizaciones del Sistema Nacional Francés de Datos de Salud (SNDS) sobre más de 12 millones de embarazos [4].

Los autores identificaron los embarazos ocurridos entre 2010 y 2021, en mujeres con diagnóstico de esclerosis múltiple en sus registros de hospitalización o del seguro médico nacional, o que habían recibido al menos un reembolso por un medicamento autorizado como tratamiento modificador de la enfermedad. Se tomaron en cuenta los trimestres durante los cuales recibieron los tratamientos, en un periodo que abarcaba desde dos “trimestres” antes de la concepción hasta dos “trimestres” después del parto. Se consideró que los embarazos se expusieron a un fármaco si este se dispensó durante el embarazo o durante los 30 días previos a su inicio [4].

Durante el periodo de 11 años estudiado, los autores identificaron 20.567 embarazos en 13.747 mujeres con esclerosis múltiple. Aproximadamente la mitad de estas mujeres tuvo un solo embarazo, un tercio tuvo dos, y aproximadamente un sexto tuvo tres o más embarazos. La mediana de plazo transcurrido desde el diagnóstico de la enfermedad hasta el inicio del embarazo fue de cuatro años. La mitad de las mujeres tenían menos de 27 años [4].

Los fármacos estudiados fueron: *interferón beta*, *glatiramero*, *natalizumab*, *fumarato de dimetilo*, *teriflunomida*, moduladores de los receptores de la esfingosina 1-fosfato (incluyendo  *fingolimod*), anticuerpos monoclonales anti-CD20 (incluyendo *rituximab*), y también *azatioprina*, *ácido micofenólico*, *metotrexato* y *biotina* [4].

Se consideró que 7.587 embarazos (37%) se expusieron a al menos uno de los fármacos estudiados.

Entre 2010 y 2021, el número anual de embarazadas expuestas a uno de los fármacos estudiados aumentó de 247 a 833 [4].

**Principalmente *interferón beta*, *glatiramero*, *natalizumab* y *fumarato de dimetilo*.** Los fármacos utilizados con mayor frecuencia durante el periodo de estudio fueron *interferón beta*, *glatiramero*, *natalizumab* y *fumarato de dimetilo*. El número de embarazos expuestos al *interferón beta* disminuyó durante este periodo, mientras que el número de embarazos expuestos a *glatiramero*, *natalizumab* o *fumarato de dimetilo* aumentó. Los embarazos se expusieron principalmente a un solo fármaco (96%), y sobre todo durante el primer trimestre (80%). Se dispensó *ácido fólico* a aproximadamente la mitad de las mujeres durante el periodo comprendido entre los dos meses previos a los tres meses posteriores al inicio del embarazo [4].

El tratamiento modificador de la enfermedad se suspendió durante el periodo de seis meses previo al embarazo o durante el embarazo en aproximadamente un 80% de las mujeres incluidas en este estudio. Alrededor de un 8% de las mujeres cambiaron de tratamiento durante el periodo de seis meses previo al embarazo o durante el embarazo. Los principales tratamientos que se interrumpieron fueron la *azatioprina* y el *interferón beta*; se suspendieron antes del inicio del embarazo en el 33% de los casos, o durante el primer trimestre del embarazo en el 60% de los casos.

Entre 2019 y 2021, se sustituyó un fármaco por otro en el 10% de los embarazos. Los principales fármacos sustituidos fueron *fingolimod*, *teriflunomida*, *fumarato de dimetilo*, *natalizumab* y anticuerpos monoclonales anti-CD20, generalmente antes del

inicio del embarazo (77%) o durante el primer trimestre (18%). Estos fármacos se sustituyeron por *acetato de glatiramero* (38,3%), *interferón beta* (24,7%) o *natalizumab* (15,2%). El 79% de las mujeres reanudaron el tratamiento modificador de la enfermedad tras el parto, y la mayoría (alrededor de un 60%) utilizaron el mismo fármaco que antes del embarazo [4].

**Interferón beta: sin señales de seguridad particulares a corto plazo y sin datos a largo plazo.** El *interferón beta* es una citoquina, una proteína endógena con propiedades antivirales, antiproliferativas e inmunomoduladoras [7].

En el estudio francés, un total de 2.947 embarazos se expusieron al *interferón beta* [4]. El artículo publicado no especifica los desenlaces de estos embarazos.

En estudios con animales, el *interferón beta* no fue teratogénico. En varias especies animales se observó un efecto abortivo, pero con dosis muy elevadas (entre 100 y 300 veces superiores a las que se recomiendan generalmente para uso terapéutico) [8-12].

Un estudio de cohorte con aproximadamente 200 niños expuestos al *interferón beta* durante el primer trimestre del embarazo no descartó la posibilidad de que conlleve efectos nocivos [9, 10].

Un estudio publicado en 2021, basado en registros finlandeses y suecos, con un seguimiento de aproximadamente 20 años, comparó a 718 embarazadas con esclerosis múltiple tratadas con *interferón beta* (principalmente antes y durante el primer trimestre del embarazo) con 1.397 embarazadas con esclerosis múltiple que no tomaban fármacos modificadores de la enfermedad. Después de ajustar por las características maternas, como edad, duración del tratamiento con *interferón beta* y exposición a fármacos teratogénicos, el riesgo de malformaciones no pareció ser mayor en las mujeres que tomaban *interferón beta* que en los controles [13].

Los datos de los registros para monitorear a las embarazadas con esclerosis múltiple tratadas en otros países europeos, en Brasil y en EE UU, así como los datos de los servicios de información de teratógenos y los datos de farmacovigilancia de las empresas farmacéuticas que comercializan productos basados en *interferón beta* aportan evidencia de baja calidad, porque se recopilaban cuando el uso de *interferón beta* estaba contraindicado durante el embarazo, y el tratamiento probablemente se interrumpió al detectar o confirmar el embarazo. En consecuencia, es imposible saber con exactitud cuántas mujeres se expusieron a este fármaco a lo largo del primer trimestre, y la falta de una señal notable de malformaciones y aborto espontáneo no constituye una prueba firme de que no exista un riesgo [8-11, 14, 15].

En el segundo y tercer trimestre del embarazo, los efectos adversos del *interferón beta*, especialmente los trastornos neuropsiquiátricos, hematológicos, tiroideos y cardiovasculares, también pueden aparecer en el feto. En general, aparte de dos pequeños estudios de cohorte, la mayoría de los datos recopilados no han mostrado un riesgo significativo de bajo peso al nacer, baja talla al nacer o parto prematuro en niños expuestos a *interferón beta* en el útero [8, 10, 12].

Los datos sobre las consecuencias a largo plazo de dicha exposición son aún más limitados, y en 2025 siguen existiendo

muchas incógnitas. Se han observado algunos casos de retraso del desarrollo motriz y neuropsiquiátrico [8-10, 14, 16].

**Glatiramero: sin señales de seguridad particulares a corto plazo y sin datos a largo plazo.** El *glatiramero* es una mezcla de polipéptidos de secuencia aleatoria, con cierto parecido estructural a los componentes de la mielina [17]. Se identificaron un total de 1.984 embarazos expuestos al *glatiramero* en Francia entre 2010 y 2021 [4]. El artículo publicado no especifica los desenlaces de estos embarazos.

No se detectaron efectos teratogénicos ni fetotóxicos en estudios con dos especies de animales expuestas al *glatiramero*, a una dosis equivalente a 36 veces la que se recomienda generalmente para uso terapéutico [12].

En 2018, la empresa farmacéutica Teva, que comercializa el producto Copaxone, a base de *glatiramero*, publicó datos limitados de un registro que contenía 5.042 embarazos expuestos al *glatiramero* hasta 2014 [18]. No se especificaron los trimestres durante los cuales se produjo la exposición al *glatiramero*, ni las interrupciones temporales del tratamiento durante el embarazo. Se notificaron 174 casos de malformaciones, una tasa que no pareció superar a la de la población general. Sin embargo, dado que se desconoce el número de mujeres expuestas durante el primer trimestre del embarazo, persiste la posibilidad de que conlleve un alto riesgo de malformaciones [18].

En conjunto, los datos recopilados en diferentes registros europeos y brasileños, en los que se monitoreó a aproximadamente 250 mujeres que recibieron *glatiramero* (pero que en su mayoría carecían de datos relativos al periodo de exposición), no descartan la posibilidad del riesgo de malformaciones, bajo peso al nacer, baja talla al nacer o parto prematuro [8, 9].

Se desconocen las consecuencias a largo plazo para los niños expuestos [8-10, 14].

Además, la madre corre el riesgo de sufrir los efectos adversos del *glatiramero*, especialmente reacciones anafilácticas, que a veces se producen años después de iniciar el tratamiento [19].

**Fumarato de dimetilo y fumarato de diroximel: corto historial de uso.** El *fumarato de dimetilo* y el *fumarato de diroximel* son ésteres del ácido fumárico. Tras la administración oral, ambos son hidrolizados rápidamente por las esterasas para resultar en el mismo metabolito activo, el fumarato de monometilo, que a su vez se metaboliza en ácido fumárico. El ácido fumárico y sus derivados tienen efectos antiinflamatorios y afectan a la inmunidad [20].

Se identificaron un total de 733 embarazos expuestos al *fumarato de dimetilo* en Francia entre 2010 y 2021. El *fumarato de diroximel* aún no se comercializaba en Francia durante ese período [4]. El artículo publicado no especifica los desenlaces de estos embarazos.

Según datos obtenidos en ratas hembra, el *fumarato de dimetilo* y el *fumarato de diroximel* alteran el desarrollo posnatal de las crías cuando se administran en dosis inferiores a las que se recomiendan generalmente para uso terapéutico [9]. A partir de

datos limitados del registro de farmacovigilancia de Biogen —la empresa que comercializa Tecfidera (*fumarato de dimetilo*)— relativos a 379 embarazos expuestos durante el primer trimestre, no se puede descartar el riesgo de malformaciones poco frecuentes y graves [21].

En un estudio basado en un registro alemán de mujeres con esclerosis múltiple, publicado en 2024, 11 (2,8%) de las 395 embarazadas expuestas a *fumarato de dimetilo* (93% de las cuales interrumpieron el tratamiento durante el primer trimestre del embarazo) padecieron una infección grave, frente a 8 (1%) de las 837 embarazadas que no se expusieron al tratamiento modificador de la enfermedad ( $p=0,03$ ) [14].

En 2025, aún no se habían esclarecido las consecuencias a largo plazo para los niños expuestos a estos fármacos en el útero. Cabe esperar que sus efectos inmunosupresores aumenten el riesgo de infecciones graves en la madre y el hijo [20].

### **Rituximab y otros anticuerpos monoclonales anti-CD20:**

**inmunosupresión.** El *rituximab*, el *ocrelizumab* y el *ofatumumab* son anticuerpos monoclonales inmunosupresores dirigidos contra el antígeno CD20 presente en la superficie de los linfocitos B que provocan la muerte de estas células, ya sean normales o malignas. El CD20 también se expresa en una pequeña fracción de células T activadas. Los anticuerpos monoclonales tienen la estructura de una inmunoglobulina y afectan al sistema inmunitario en distintos grados, dependiendo en particular de su tamaño (moléculas IgG completas frente a fragmentos Fab) y de la estructura de sus cadenas polipeptídicas (hasta qué punto se parecen a las inmunoglobulinas humanas) [22]. Las inmunoglobulinas atraviesan la placenta [11]. Se sabe poco de sus efectos sobre el feto [22].

Se identificaron un total de 74 embarazos expuestos a *rituximab* u *ocrelizumab* en Francia entre 2010 y 2021, incluyendo 57 durante el período de 2019 a 2021 [4]. El artículo publicado no especifica los desenlaces de estos embarazos.

No se detectaron efectos teratogénicos en hembras de mono expuestas a *rituximab*, *ocrelizumab* u *ofatumumab* [8-10, 23]. Los datos de unas pocas docenas de embarazadas expuestas al *rituximab* durante el primer trimestre no revelaron señales de seguridad, pero no bastan para descartar un riesgo de malformaciones graves, aunque poco frecuentes [8-10, 23]. Los datos de aproximadamente 500 mujeres expuestas al *ocrelizumab* en el primer trimestre no revelaron señales de seguridad ni descartaron el riesgo de malformaciones graves, pero poco frecuentes [24].

Los efectos adversos de los anticuerpos anti-CD20 pueden afectar al feto y al recién nacido, en particular la inmunosupresión provocada por la linfocitopenia B, que persiste después del nacimiento [23]. En un estudio basado en un registro alemán de mujeres con esclerosis múltiple, publicado en 2024, una mayor proporción de los 158 niños nacidos de mujeres expuestas a un anticuerpo anti-CD20 durante el embarazo tenían una baja talla al nacer que entre los 802 niños nacidos vivos que no se expusieron a un fármaco para la esclerosis múltiple ( $p=0,04$ ). En las madres tratadas también se inició el tratamiento antibiótico con mayor frecuencia durante el embarazo,

probablemente debido a infecciones inducidas por la inmunosupresión ( $p<0,001$ ) [14].

En lactantes expuestos a *rituximab* en el útero se ha observado linfocitopenia B hasta seis meses después del nacimiento. El efecto inmunosupresor persiste durante unos dos años tras la última exposición. También se han observado casos de linfocitopenia B con el *ocrelizumab* [25]. El monitoreo de los recuentos de linfocitos en sangre después del nacimiento está justificado en niños expuestos en el útero [8-10, 22, 23]. Las vacunaciones basadas en patógenos vivos atenuados se deben posponer hasta que se hayan normalizado los recuentos de linfocitos en sangre [22].

El *ocrelizumab* y el *ofatumumab* tienen un historial de uso demasiado corto para determinar sus efectos durante el embarazo. Dado que su mecanismo de acción es similar al del *rituximab*, se recomienda ejercer la misma prudencia, sobre todo teniendo en cuenta su larga semivida en el organismo materno [22]. Cabe esperar que sus efectos inmunosupresores aumenten el riesgo de infecciones graves en la madre y el niño.

**Fingolimod, ozanimod, ponesimod, siponimod: teratogénicos y embriotóxicos.** Los moduladores de los receptores de la esfingosina 1-fosfato, como el *fingolimod*, el *ozanimod*, el *ponesimod* y el *siponimod*, son inmunosupresores, todos son teratogénicos en varias especies animales, y son fetotóxicos. Conllevan un riesgo de muerte embrionaria. El receptor de la esfingosina 1-fosfato desempeña un papel en la angiogénesis durante la formación del embrión [8-11, 24].

Los efectos observados con el *ozanimod* fueron malformaciones de los vasos sanguíneos, ectopia testicular, anomalías esqueléticas y retraso de la osificación; los efectos observados con el *fingolimod*, el *ponesimod* y el *siponimod* fueron malformaciones esqueléticas, anomalías viscerales y defectos del sistema cardiovascular [11, 12].

Se observaron anomalías conductuales en animales expuestos en el útero al *ozanimod* en dosis que no eran tóxicas para la madre [12].

Se identificaron 425 embarazos expuestos al *fingolimod* en Francia entre 2010 y 2021. El *fingolimod* se continuó en 169 embarazos, sin interrupciones ni cambios de tratamiento. El artículo publicado no especifica los desenlaces de estos embarazos expuestos [4]. Cuando se hizo el estudio, el *ozanimod*, el *ponesimod* y el *siponimod* todavía no estaban comercializados.

El *fingolimod* conlleva un riesgo de defectos cardíacos congénitos (defectos del tabique auricular y ventricular, tetralogía de Fallot); se han notificado anomalías renales y musculoesqueléticas en niños expuestos en el útero. Además, el riesgo de malformaciones duplica el que se observó en la población general [11,26]. En un estudio basado en un registro alemán de mujeres con esclerosis múltiple, publicado en 2024, el riesgo de bajo peso al nacer y baja talla al nacer fue mayor en los hijos de las 147 mujeres expuestas a un modulador de los receptores de la esfingosina 1-fosfato que en los 802 niños no expuestos [14].

Aún no se han esclarecido las consecuencias a largo plazo para los niños expuestos a estos fármacos en el útero. Cabe esperar que sus efectos inmunosupresores aumenten el riesgo de infecciones graves en la madre y el niño [11, 27].

**En la práctica**, los datos sobre la exposición a tratamientos modificadores de la enfermedad para la esclerosis múltiple durante el embarazo son limitados, y persiste una gran incertidumbre sobre las consecuencias, incluidas las consecuencias a largo plazo, para los niños expuestos en el útero. Algunos principios activos son más peligrosos que beneficiosos, ya sea que la mujer esté embarazada o no, y otros son genotóxicos.

Cuando una mujer con esclerosis múltiple está planeando un embarazo o se encuentra en una etapa inicial del embarazo, puede ser beneficioso hablar con ella sobre la continuación o no el tratamiento, dependiendo de la gravedad de la enfermedad y del riesgo de recaídas, tomando en cuenta el hecho de que la enfermedad mejora espontáneamente durante el embarazo.

### Revisión producida colectivamente por el Equipo Editorial de Prescrire: sin conflictos de interés

#### Revisión de la literatura y metodología

Nuestra búsqueda se basó en el escrutinio prospectivo continuo de la literatura en la biblioteca de *Prescrire*; en la consulta sistemática de los recursos Briggs Drugs in Pregnancy and Lactation 12th ed., Martindale The Complete Drug Reference y UpToDate; en las búsquedas en las bases de datos Reprotox, Shepard's Catalog of Teratogenic Agents y Teris; y en la consulta de los sitios en línea de las organizaciones Agilio, AHRQ, ANSM, BMJ Best Practice, Cngof, CRAT, EMA, FDA, HAS, NICE y RCOG, hasta el 5 de mayo de 2025. También investigamos en las siguientes bases de datos hasta el 6 de mayo de 2025: Embase (1996-semana 18 de 2025), Medline (1946-semana 4 de abril de 2025) y la Biblioteca Cochrane (CDSR 2025 Número 3). Recopilamos los datos obtenidos de estas fuentes para estimar, en particular, cuántas embarazadas en los estudios identificados se expusieron a cada fármaco en cada trimestre del embarazo, y después se les dio seguimiento. Esta revisión se preparó utilizando la metodología habitual de *Prescrire*, que incluye la verificación de las fuentes y de su análisis, la revisión externa y múltiples controles de calidad.

#### Referencias

1. Prescrire Rédaction "Patients atteints de sclérose en plaques" Interactions Médicamenteuses Prescrire 2025.
2. Chofflon M et al. "Sclérose en plaques et grossesse" *Rev Med Suisse* 2009; **5** (201): 936-940.
3. NICE "Multiple sclerosis in adults: management" 22 June 2022: 55 pages.
4. Swital M et al. "Use of multiple sclerosis disease-modifying therapies during pregnancy in France: Nationwide study between 2010 and 2021" *Mult Scler* 2024; **30** (2): 227-237 + supplementary material: 7 pages.
5. Prescrire Editorial Staff "Towards better patient care: drugs to avoid in 2025" *Prescrire Int* 2025; **34** (267): 52-55 (full version: 11 pages), available for download at english.prescrire.org.
6. Prescrire Rédaction "Médicaments plus dangereux qu'utiles dans la sclérose en plaques: des risques supplémentaires en cas de grossesse" *Rev Prescrire* 2025; **45** (502): 592-593.
7. Prescrire Rédaction "Interféron bêta (pégylé ou non)" Interactions Médicamenteuses Prescrire 2025.
8. "Interferon beta" + "Glatiramer" + "Rituximab" + "Ofatumumab" + "Dimethyl fumarate". In: Briggs GG et al. "Drugs in Pregnancy and Lactation: A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk" Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia. OvidSP platform accessed 5 May 2025: 14 pages.
9. "Interferon beta" + "Glatiramer acetate" + "Rituximab" + "Ofatumumab" + "Dimethyl fumarate" + "Ocrelizumab". In: "Reprotox". reprotox.org accessed 5 May 2025: 36 pages.
10. "Interferon beta" + "Glatiramer acetate" + "Ocrelizumab" + "Ofatumumab" + "Dimethyl fumarate" + "Rituximab". In: "Teris Teratogen Information System". internet depts.washington.edu/terisdb accessed 5 May 2025: 11 pages.
11. European Commission "SmPC-Avonex" 22 July 2024 + "SmPC-Gilenya" 16 December 2024 + "SmPC-Mayzent" 13 January 2025 + "SmPC-Ponvory" 9 October 2024 + "SmPC-Zeposia" 23 March 2025.
12. US FDA "Full prescribing information-Copaxone" January 2025 + "Full prescribing information-Gilenya" June 2024 + "Full prescribing information-Ponvory" June 2024 + "Full prescribing information-Mayzent" June 2024 + "Full prescribing information-Zeposia" August 2024.
13. Korjagina M et al. "Prevalence of adverse pregnancy outcomes after exposure to interferon beta prior to or during pregnancy in women with MS: Stratification by maternal and newborn characteristics in a register-based cohort study in Finland and Sweden" *Mult Scler Relat Disord* 2021; **48**: 13 pages + appendices: 31 pages.
14. Bast N et al. "Impact of disease-modifying therapies on pregnancy outcomes in multiple sclerosis: A prospective cohort study from the German multiple sclerosis and pregnancy registry" *Lancet Reg Health Eur* 2024; **48**: 101137 + supplementary material: 12 pages.
15. Coyle PK et al. "Final results from the Betaseron (interferon  $\beta$ -1b) Pregnancy Registry: a prospective observational study of birth defects and pregnancy-related adverse events" *BMJ Open* 2014; **4**: online: 8 pages.
16. Fragoso YD et al. "Long-term effects of exposure to disease-modifying drugs in the offspring of mothers with multiple sclerosis: a retrospective chart review" *CMS* 2013; **27**: 955-961.
17. Prescrire Rédaction "Glatiramère" Interactions Médicamenteuses Prescrire 2025.
18. Sandberg-Wollheim M et al. "Pregnancy outcomes from the branded glatiramer acetate pregnancy database" *Int J MS Care* 2018; **20** (1): 9-14.
19. Prescrire Rédaction "Glatiramère: réactions anaphylactiques, parfois des années après le début du traitement" *Rev Prescrire* 2025; **45** (495): 18.
20. Prescrire Rédaction "Diméthyle fumarate et diroximel fumarate" Interactions Médicamenteuses Prescrire 2025.
21. Hellwig K et al. "Final analysis of 379 pregnancy outcomes after exposure to dimethyl fumarate in a prospective international registry" *Int J MS Care* 2024; **30** (2): 209-215.
22. Prescrire Rédaction "Anti-CD20: rituximab, etc." Interactions Médicamenteuses Prescrire 2025.
23. "Rituximab". In: "Shepard's Catalog of Teratogenic Agents".depts.washington.edu/terisdb accessed 30 July 2024: 1 page.
24. Vukusic S et al. "Pregnancy and infant outcomes in women with multiple sclerosis treated with ocrelizumab" *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2025; **12** (1) online: 15 pages.
25. Centre de Référence sur les Agents Tératogènes "Ocrélizumab-grossesse" (mise à jour 14 janvier 2021)". www.lecrat.fr: 4 pages.
26. Prescrire Editorial Staff "Fingolimod: measures to prevent its teratogenic effect" *Prescrire Int* 2021; **30** (224): 69.
27. Prescrire Rédaction "Modulateurs des récepteurs de la sphingosine 1-phosphate: fingolimod etc." Interactions Médicamenteuses Prescrire 2025.

**Embarazo y vacunas de ARNm contra la covid-19 autorizadas en la Unión Europea (continuación)***(Pregnancy and mRNA covid-19 vaccines authorised in the European Union (continued))**Prescrire International 2026; 35 (278): 50*Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2026; 29(2)***Tags: Vacunas ARNm contra covid-19 y embarazo; vacunas contra covid-19 autorizadas en la Unión Europea**

A lo largo de 2021, se observó que la infección por SARS-CoV-2 provocaba un exceso de covid-19 grave en las mujeres embarazadas, así como complicaciones maternas y neonatales que a veces fueron mortales. A mediados de 2022, con base en los datos epidemiológicos de decenas de miles de embarazadas y cientos de notificaciones, se consideró beneficioso vacunar a las embarazadas con *tozinamerán*, porque se tenía más información que para *elasomerán*. No se habían observado señales de seguridad tras dicha exposición durante el embarazo [1, 2].

¿Cuál era la situación a mediados de 2025? A continuación, se presentan los principales datos adicionales que se han identificado durante la actualización de nuestra búsqueda bibliográfica.

**Datos epidemiológicos: menos casos de covid-19 grave y menos hospitalizaciones entre las embarazadas vacunadas.**

En 2024, una revisión sistemática con metaanálisis incluyó 177 estudios con un total de casi 639.000 embarazadas que habían recibido una vacuna contra la covid-19, en la mayoría de los casos (154 estudios) una vacuna de ARN mensajero (ARNm).

En comparación con las embarazadas no vacunadas, la vacunación contra la covid-19 resultó en una reducción estadísticamente significativa de las muertes intrauterinas durante el primer o el segundo trimestre del embarazo (riesgo relativo [RR] 0,2; intervalo de confianza del 95% [IC95]: 0,1-0,4), y en el tercer trimestre (RR 0,3; IC95: 0,1-0,8). También redujo la incidencia de infección grave por SARS-CoV-2, hospitalización y nuevas infecciones tanto en las madres como en los niños [3].

**Notificaciones de efectos adversos en Francia: sin señales de seguridad.** En Francia, el 13<sup>er</sup> informe de la encuesta nacional de farmacovigilancia sobre las vacunas contra la covid-19 (no se especificaron los tipos), que abarcó el periodo de enero de 2023 a febrero de 2024, registró 17 notificaciones de efectos adversos en embarazadas vacunadas, es decir, un total de 862 notificaciones desde el inicio de la encuesta a mediados de 2021. No se detectaron señales de seguridad destacables.

El comité de farmacovigilancia de la Agencia Francesa de Productos para la Salud (ANSM) estuvo a favor de cerrar la encuesta sobre estas vacunas, pero mantuvo “*la necesidad de continuar el monitoreo de casos notables utilizando la metodología habitual de seguimiento de farmacovigilancia*” [4,5]. Este informe no mencionaba ningún caso nuevo de síndrome de Hellp (una de las complicaciones de la preeclampsia), un efecto adverso que se estaba monitoreando [2].

**Datos epidemiológicos: no hay señales de seguridad destacables, sin importar el trimestre de administración.**

No se detectaron señales notables entre los amplísimos datos epidemiológicos publicados sobre miles de embarazadas, quienes en su mayoría recibieron vacunas de ARNm contra la covid-19.

Durante el primer trimestre, los datos abarcaron unos 119.000 embarazos expuestos y no mostraron ningún aumento del riesgo general de malformaciones o aborto espontáneo en comparación con las embarazadas no vacunadas [1, 2, 6-8].

Además, los datos relativos a varios miles de mujeres vacunadas durante el segundo y tercer trimestre del embarazo no mostraron señales destacables de muerte intrauterina, parto prematuro, bajo peso al nacer, puntuación de Apgar inferior a 7 a los cinco minutos, ingreso de recién nacidos en una unidad de cuidados intensivos, dificultad respiratoria o muerte perinatal [1-3, 8, 9].

**En la práctica, no hay señales de seguridad notables.** A mediados de 2025, los amplísimos datos seguían sin mostrar señales de seguridad notables entre los niños expuestos en el útero a las vacunas de ARNm contra la covid-19.

**Revisión de la literatura hasta el 10 de mayo de 2025**

1. Prescrire Rédaction “Grossesse et vaccins covid-19 à ARN messenger tozinaméran (Comirnaty<sup>®</sup>) et élasoméran (Spikevax<sup>®</sup>): suite” *Rev Prescrire* 2022; **42** (467): 666-668.
2. Prescrire Editorial Staff “Messenger RNA covid-19 vaccines tozinameran (Comirnaty<sup>®</sup>) and elasomeran (Spikevax<sup>®</sup>) during pregnancy” *Prescrire Int* 2022; **31** (238): 157-159.
3. Ciapponi A et al. “Safety and effectiveness of COVID-19 vaccines during pregnancy: A living systematic review and meta-analysis” *Drug Saf* 2024; **47** (10): 991-1010.
4. ANSM “Comité scientifique permanent reproduction grossesse allaitement - séance du 4 juin 2024 - Enquête de pharmacovigilance sur les vaccins contre la COVID-19 utilisés pendant la grossesse et l’allaitement” 8 August 2024: 7 pages.
5. CRPV Lyon - CRPV Toulouse “Enquête de pharmacovigilance sur les effets indésirables des vaccins COVID-19 chez les femmes enceintes et allaitantes” Report issue 13, 24 February 2023 to 23 February 2024: 6 pages.
6. Woestenberg PJ et al. “Maternal first trimester COVID-19 vaccination and risk of major non-genetic congenital anomalies” *Birth Defects Res* 2023; **115** (18): 1746-1757 + appendix: 4 pages.
7. Bernard C et al. “Exposition in utero aux vaccins à ARNm contre la COVID-19 durant le 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse et risque de malformation congénitale: une étude de cohorte nationale” *J Epidemiol Popul Health* 2025; **73** (suppl. 1): 25-26 (abstract 121).
8. “Sinovac Coronavac, Sinopharm COVID-19 vaccine”. In: “Reprotox”. reprotox.org accessed 3 December 2024: 14 pages.
9. Berghella V et al. “COVID-19: Overview of pregnancy issues” UpToDate. www.uptodate.com accessed 3 June 2025: 42 pages.

**AINE al inicio del embarazo: malformaciones congénitas (continuación)**

(NSAIDs in early pregnancy: congenital malformations (continued))

*Prescrire International* 2025; 34 (276): 303Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2026; 29(2)***Tags: AINE y embarazo, malformaciones congénitas, ibuprofeno, naproxeno, aspirina, riesgo de cierre prematuro del conducto arterioso, hipertensión arterial pulmonar, insuficiencia renal**

En 2024, un equipo chino realizó una revisión sistemática con metaanálisis para evaluar el riesgo de malformaciones congénitas tras la exposición en el útero a un antiinflamatorio no esteroideo (AINE) durante el primer trimestre del embarazo.

Los 31 estudios de cohorte o de casos y controles seleccionados compararon a embarazadas que habían recibido un AINE durante el primer trimestre del embarazo con gestantes que no habían recibido un AINE o un fármaco teratogénico. El riesgo general de malformaciones congénitas graves fue mayor tras la exposición a un AINE: *odds ratio* (OR) de 1,19 (intervalo de confianza del 95% [IC95]: 1,08-1,30). El análisis de los tipos de malformaciones reveló un mayor riesgo de malformaciones cardíacas (OR 1,20; IC95: 1,08-1,33), malformaciones de la pared abdominal (OR 1,52; IC95: 1,26-1,83), anomalías del tubo neural (OR 1,81; IC95: 1,22-2,68), hipospadias (OR 1,35; IC95: 1,08-1,69) y malformaciones múltiples (OR 1,21; IC95: 1,02-1,44) [1].

Los análisis para cada AINE no son concluyentes. En el caso del *ibuprofeno* y el *naproxeno*, los resultados de los estudios fueron dispares y no se demostró que difieran de los que se observaron con los AINE en conjunto. En el caso de la *aspirina*, los metaanálisis se basaron en estudios publicados entre 1976 y 2023, un periodo durante el cual las circunstancias del uso y las dosis variaron mucho. Los resultados relativos al riesgo de

malformaciones graves no son concluyentes. No obstante, varios estudios indicaron que el riesgo de malformaciones de la pared abdominal es mayor si se usa *aspirina* que si no se usa un AINE. No se demostró un riesgo mayor de otros tipos de malformaciones [1].

**En la práctica, no tomar ningún AINE durante el embarazo.**

Esta revisión sistemática tiene limitaciones considerables, pero merece la pena señalar que tomar un AINE durante el primer trimestre del embarazo parece conllevar un riesgo de malformaciones, algunas de ellas graves. Además, tomar AINE al principio del embarazo aumenta el riesgo de aborto espontáneo precoz [2, 3]. En el segundo y el tercer trimestre, estos fármacos exponen al feto a un riesgo de cierre prematuro del conducto arterioso, hipertensión arterial pulmonar e insuficiencia renal. En resumen, los AINE se deben evitar desde el principio del embarazo y durante toda su duración.

**Referencias**

1. Chen X et al. "Pregnancy outcomes and birth defects in offspring following non-steroidal anti-inflammatory drugs exposure during pregnancy: A systematic review and meta-analysis" *Reprod Toxicol* + suppl. 2024; online: 34 pages.
2. Prescrire Editorial Staff "Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) at the start of pregnancy: early miscarriages" *Prescrire Int* 2019; 28 (208): 240-241.
3. Prescrire Rédaction "AINS et grossesse: troubles cardiopulmonaires et rénaux chez les enfants (suite)" *Rev Prescrire* 2024; 44 (488): 438-439.

**Triptanes y lactancia: mastalgia y problemas con la secreción de leche**

(Triptans and breastfeeding: breast pain and problems with milk ejection)

*Prescrire International* 2026; 35 (277):25Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Prescripción, Farmacia y Utilización 2026; 29(2)***Tags: Triptanes y lactancia; mastalgia y sumatriptán; problemas con la secreción de leche; naratriptán, triptanes y vasokonstricción**

En 2024, un análisis de varias bases de datos de farmacovigilancia de todo el mundo identificó 26 notificaciones de efectos adversos en mujeres lactantes que habían tomado un triptán, con mayor frecuencia *sumatriptán*. Los efectos adversos notificados consistían en dolor y sensación de quemazón en los pezones, mastalgia, congestión mamaria y dolor durante la secreción de leche. El dolor remitió tras la eliminación del triptán. Al menos ocho mujeres llevaban amamantando varias semanas o meses. En aproximadamente 10 casos, al reanudar el triptán (a veces en más de una ocasión) reaparecieron los mismos efectos adversos [1].

El mecanismo subyacente propuesto está relacionado con el efecto vasoconstrictor de los triptanes sobre las arterias que irrigan las mamas y los pezones, y las que rodean los alvéolos y los conductos galactóforos [1].

Se dispone de muy poca información sobre las posibles consecuencias del uso materno de triptanes para el bebé lactante. Los escasos datos disponibles sugieren que el paso de *sumatriptán* y *naratriptán* a la leche materna es reducido. Sin embargo, no se pueden descartar los riesgos para el lactante, en particular los relacionados con los efectos vasoconstrictores, entre ellos trastornos gastrointestinales, neuropsiquiátricos y cardiovasculares [2]. Además, debido a su acción vasoconstrictora, cabe esperar que los triptanes reduzcan la producción de leche [2].

**En la práctica,** cuando no se puede evitar la administración de un triptán a una madre lactante con migraña, se le debe aconsejar que tome el fármaco justo después de amamantar, y que después se extraiga y deseche la leche hasta que se haya eliminado el triptán, un periodo de unas 12 horas en el caso del *sumatriptán* [2].

La mastalgia asociada a los triptanes complica la extracción de leche para la madre y existe el riesgo de que limite la lactancia,

tanto por la acción vasoconstrictora del triptán como por la dificultad para extraer la leche.

## Referencias

1. Conijn M et al. "Breastfeeding-related adverse drug reaction of triptans: a descriptive analysis using four pharmacovigilance databases" *Breastfeed Med* 2024; 19 (8): 645-651.
2. "Allaitement maternel et médicaments de la migraine. Médicaments préventifs des crises: peu prudents en cas d'allaitement" *Rev Prescrire* 2024; 44 (487): 360-366.

### The Lancet advierte sobre un informe que lleva mucho tiempo bajo escrutinio, en relación con un bebé intoxicado por opioides a través de la leche materna (Lancet flags long-scrutinized report of infant poisoned by opioids in breast milk)

Kate Travis

*Retraction Watch*, 4 de febrero de 2026

<https://retractionwatch.com/2026/02/04/lancet-flags-long-scrutinized-report-of-infant-poisoned-by-opioids-in-breast-milk/>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2026; 29(2)*

#### Tags: intoxicación con morfina, Tylenol 3, codeína, morfina en leche materna

La revista The Lancet ha emitido una notificación de retractación de un informe clínico, publicado en 2006, relativo a la muerte de un bebé, supuestamente por una intoxicación con morfina a través de la leche materna. La decisión se produce apenas unos días después de que la revista The New Yorker publicara una investigación, de un año de duración, sobre la muerte y las controversias en torno a esta [1].

El informe clínico describía la muerte de un bebé —ocurrida en 2005—, cuya madre había recibido una receta de Tylenol 3, el cual contiene codeína [2]. Gideon Koren, fundador del ya desmantelado Laboratorio de Análisis de Drogas Motherisk (Motherisk Drug Testing Laboratory) del Hospital para Niños Enfermos de la Universidad de Toronto (University of Toronto's Hospital for Sick Children), utilizó este caso durante años para afirmar que la codeína —que se transforma en morfina en el organismo— puede suponer un riesgo mortal para los lactantes.

"Se siente como una forma de reivindicación", declaró el profesor de Medicina y Pediatría de la Universidad de Toronto, David Juurlink, a *Retraction Watch* al referirse a la notificación de retractación. Juurlink, farmacólogo y toxicólogo que lleva más de una década investigando este caso, solicitó a The Lancet que retractara el artículo en 2020, cuando él y un colega publicaron un artículo de revisión que cuestionaba elementos clave del caso clínico. Afirmó que el artículo "realmente sirve de base para toda una rama de la farmacología pediátrica que no debería existir".

En 2015, Koren, pediatra y farmacólogo, dimitió del Hospital para Niños Enfermos (conocido como SickKids), tras una investigación sobre Motherisk, un laboratorio que realizaba pruebas de exposición perinatal a drogas y alcohol, incluso en casos penales y de protección infantil. La investigación, provocada por un reportaje del periódico canadiense, Toronto Star, concluyó que los resultados de las pruebas del laboratorio Motherisk eran "inadecuados y poco fiables", según informó el periódico [3]. La investigación hizo que el hospital sometiera a escrutinio más de 400 de los artículos de Koren [4].

En 2008, The Lancet publicó una carta en la que se cuestionaban algunas de las conclusiones del informe publicado en 2006. El toxicólogo Nicholas Bateman y sus colegas cuestionaron si la dosis de morfina transmitida a través de la leche materna

realmente podía ser mortal [5]. En respuesta a ello, Koren y sus colegas atribuyeron la dosis al hecho de que la madre metabolizaba rápidamente la codeína, lo que significa que su organismo convierte la codeína en morfina con mayor facilidad [6].

El caso clínico volvió a ser objeto de escrutinio en 2020, cuando Juurlink y el farmacólogo Jonathan Zipursky publicaron una revisión en la que se señalaba la improbabilidad de que se produjera intoxicación por morfina, a través de la leche materna [7]. Señalaron que la concentración de morfina en la muestra de leche materna era relativamente baja, incluso teniendo en cuenta que la madre la metabolizaba rápidamente, y que el bebé presentaba una concentración sanguínea de codeína —no de morfina— 100 veces superior a la que cabría esperar de la leche materna.

Esa revisión, realizada en 2020, dio lugar a un reportaje en el Star y a una solicitud de retractación, dirigida a The Lancet, así como a solicitudes de retractación de artículos que Koren había publicado en las revistas *Canadian Family Physician* y *Canadian Pharmacists Journal* [8-10]. Las dos revistas canadienses consultaron a dos expertos externos y, finalmente, decidieron retirar los artículos, basándose en "evidencias claras de que los resultados no eran fiables", según se indicaba en la declaración conjunta de retractación [11].

The Lancet remitió el asunto a SickKids para que lo investigara, y el hospital concluyó que se trataba simplemente de un "desacuerdo científico", según informó el Star en 2023 [12].

"Se dirigieron a Gideon Koren, y a tres de sus coautores en el artículo, y les preguntaron: '¿Mantienen sus conclusiones?'" , nos contó Juurlink. "Nadie la podría considerar como una investigación competente".

Parvaz Madadi, que había sido estudiante de doctorado en el laboratorio de Koren, figuraba como coautora en los dos artículos retractados. Pero ella declaró a The New Yorker que no había participado en la redacción de ninguno de los dos artículos.

El 20 de enero, días antes de que se publicara el reportaje de The New Yorker, Madadi escribió a The Lancet para pedirles que retractaran el artículo de 2006. La decisión se produjo después de que Madadi revisara su trabajo previo y el caso clínico.

"El contenido principal de su carta gira en torno a una nueva acusación: Koren falsificó datos toxicológicos", afirma el artículo de The New Yorker. Madadi nos confirmó esos detalles, pero se negó a hacer más comentarios hasta que se conociera el resultado de la investigación. Según la notificación de retractación del 3 de febrero, "se contactó a The Lancet para informar sobre nuevas acusaciones de falsificación de datos toxicológicos, cuestiones relacionadas con la autoría y preocupaciones de tipo ético relacionadas con el caso clínico, junto con una nueva solicitud de retractación" [13].

Juurlink nos dijo que la semana pasada escribió a The Lancet para reiterar los problemas científicos del artículo. "Debería ser retractado porque, debido a un error científico grave, no es fiable", afirmó.

Según el comunicado, The Lancet ha remitido una vez más el asunto a SickKids para que lo investigue. The Lancet se abstuvo de hacer más comentarios.

Koren se trasladó a Israel tras ser despedido de SickKids en 2015. En 2022 estaba afiliado a la Facultad de Medicina Adelson de la Universidad de Ariel (Ariel University Adelson School of Medicine), pero actualmente no figura entre el personal docente, y no hemos podido encontrar su información de contacto actual. The New Yorker informó que no fue posible localizarlo para recabar sus comentarios.

En 2019, una revista retractó un artículo de Koren "debido a sospechas de mala praxis en el ámbito académico y de la investigación", incluyendo la publicación del artículo sin el consentimiento de su coautor, tal y como informamos en su momento [14, 15]. Según nuestro recuento, Koren tiene seis retractaciones.

El artículo de The New Yorker describe a David Naylor — antiguo presidente interino y director ejecutivo de SickKids— mencionando que el personal docente del hospital "revisaba interminables manuscritos" y "elaboraba estrategias para solicitar la retractación de los trabajos más aberrantes de Koren".

Juurlink afirmó que las consecuencias de la investigación poco fiable de Koren han sido enormes, pero que aún no se han cuantificado por completo.

"No se trata solo de la muerte de un bebé", señaló Juurlink. "Se trata de millones de bebés que no son amamantados porque sus madres toman opioides. Se trata de millones de mujeres a las que se les modifican la analgesia periparto basándose en un mito", afirmó. "Y, lo que es más importante, se trata de muertes infantiles que se han atribuido erróneamente a la leche materna, debido a toda esta narrativa".

Añadió: "Creo que ahora le corresponde al Hospital for Sick Children hacerlo bien esta vez".

## Referencias

1. Taub, B. Did a celebrated researcher obscure a baby's poisoning? The New Yorker. January 26, 2026. <https://www.newyorker.com/magazine/2026/02/02/did-a-celebrated-researcher-obscure-a-fatal-poisoning>

2. Koren, G., Cairns, J., Chitayat, D. et al. Pharmacogenetics of morphine poisoning in a breastfed neonate of a codeine-prescribed mother. The Lancet. August 19, 2006. [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(06\)69255-6/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(06)69255-6/abstract)
3. Mendleson, R. & Henry, M. Sick Kids orders 'systematic' review of Dr. Gideon Koren's published works. Toronto Star. December 16, 2018. [https://www.thestar.com/news/investigations/sick-kids-orders-systematic-review-of-dr-gideon-koren-s-published-works/article\\_c791f35d-cffc-5678-ac77-6aedcc8071bf.html](https://www.thestar.com/news/investigations/sick-kids-orders-systematic-review-of-dr-gideon-koren-s-published-works/article_c791f35d-cffc-5678-ac77-6aedcc8071bf.html)
4. Mendleson, R. & Henry, M. Sick Kids orders 'systematic' review of Dr. Gideon Koren's published works. Toronto Star. December 16, 2018-b. [https://www.thestar.com/news/investigations/sick-kids-orders-systematic-review-of-dr-gideon-koren-s-published-works/article\\_c791f35d-cffc-5678-ac77-6aedcc8071bf.html](https://www.thestar.com/news/investigations/sick-kids-orders-systematic-review-of-dr-gideon-koren-s-published-works/article_c791f35d-cffc-5678-ac77-6aedcc8071bf.html)
5. Bateman, D., Eddleston, M., Sandilands, E. Codeine and breastfeeding. The Lancet. August 23, 2008. [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(08\)61266-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(08)61266-0/fulltext)
6. Madadi, P., Chitayat, D., Koren, G. Codeine and breastfeeding – Authors' reply. The Lancet. August 23, 2008. [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(08\)61267-2/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(08)61267-2/fulltext)
7. Zipursky, J., & Juurlink, D. N. The Implausibility of Neonatal Opioid Toxicity from Breastfeeding. Clinical Pharmacology & Therapeutics. May 07, 2020; 108(5), 964–970. <https://doi.org/10.1002/cpt.1882>
8. Mendleson, R. Should breastfeeding mothers take codeine for postpartum pain? Doctors re-examined a 2005 tragedy and found new information that raises questions about what regulators have been telling us. Toronto Star. June 8, 2020. [https://www.thestar.com/news/investigations/should-breastfeeding-mothers-take-codeine-for-post-partum-pain-doctors-re-examined-a-2005-tragedy/article\\_1003f656-cef2-5ade-8742-df77d55d786a.html](https://www.thestar.com/news/investigations/should-breastfeeding-mothers-take-codeine-for-post-partum-pain-doctors-re-examined-a-2005-tragedy/article_1003f656-cef2-5ade-8742-df77d55d786a.html)
9. Madadi, P., Koren, G., Cairns, J., et al. Safety of codeine during breastfeeding: Fatal morphine poisoning in the breastfed neonate of a mother prescribed codeine. The College of Family Physicians of Canada. January, 2007. <https://www.cfp.ca/content/53/1/33.long>
10. Madadi, P., Koren, G., Cairns, J., et al. RETRACTED: Maternal Codeine is Not Safe for all Breast-Fed Infants. Canadian Pharmacists Journal / Revue Des Pharmaciens Du Canada. November/December 2006; 139(6), 56–60. <https://doi.org/10.1177/171516350613900610>
11. Tsuyuki, R. T., & Pimlott, N. Risks of maternal codeine intake in breast-fed infants: A Joint Statement of Retraction from the Canadian Pharmacists Journal and Canadian Family Physician. Canadian Pharmacists Journal / Revue Des Pharmaciens Du Canada. November 18, 2020; 154(1), 7–8. <https://doi.org/10.1177/1715163520970443>
12. Mendleson, R. A 'flawed' medical journal article on postpartum pain was targeted for retraction from The Lancet. Here's why that didn't happen. Toronto Star. July 3, 2023. [https://www.thestar.com/news/investigations/a-flawed-medical-journal-article-on-postpartum-pain-was-targeted-for-retraction-from-the-lancet/article\\_7af2e0fe-1ad6-5f3f-a512-d306a8f58545.html](https://www.thestar.com/news/investigations/a-flawed-medical-journal-article-on-postpartum-pain-was-targeted-for-retraction-from-the-lancet/article_7af2e0fe-1ad6-5f3f-a512-d306a8f58545.html)
13. The Editors of The Lancet. Expression of Concern: Pharmacogenetics of morphine poisoning in a breastfed neonate of a codeine-prescribed mother. The Lancet. February 14, 2026. [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(26\)00245-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(26)00245-X/fulltext)
14. An Investigation into Variability in the Therapeutic Response to Deferiprone in Patients with Thalassemia Major: Retraction. Therapeutic Drug Monitoring. April, 2019. [https://journals.lww.com/drug-monitoring/fulltext/2019/04000/an\\_investigation\\_into\\_variability\\_in\\_the\\_21.aspx](https://journals.lww.com/drug-monitoring/fulltext/2019/04000/an_investigation_into_variability_in_the_21.aspx)
15. Oransky, I. Controversial pediatrics researcher has 20-year-old paper retracted for misconduct. Retraction Watch. February 19, 2019. <https://retractionwatch.com/2019/02/19/controversial-pediatrics-researcher-has-20-year-old-paper-retracted-for-misconduct/>

## Los riesgos cardiovasculares de la terapia hormonal en la menopausia pueden depender de la edad de la paciente y del momento en que se inicia el tratamiento

*(Patient Age and Treatment Timing May Affect Cardiovascular Risks of Menopausal Hormone Therapy)*  
Worst Pills, Best Pills, marzo de 2026

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2026; 29(2)*

**Tags: terapia hormonal y menopausia, estrógenos conjugados, Premarin, combinación de estrógenos y progestágenos, estrógenos conjugados, medroxiprogesterona, Premphase, Prempro, Depoprovera**

Algunas mujeres experimentan síntomas vasomotores (sofocos y sudores nocturnos) durante la menopausia. Estos síntomas pueden persistir durante años y, a menudo, se controlan con estrategias individuales, como mantener baja la temperatura corporal central y hacer ejercicio con regularidad [1].

Cuando los síntomas son graves y hay que tratarlos con medicamentos, la FDA ha aprobado (y el Grupo de Investigación en Salud de Public Citizen recomienda) [2] la terapia hormonal para la menopausia. Esta terapia suele consistir en estrógenos solos (como los estrógenos conjugados —Premarin y genéricos [3]—) o en una combinación de estrógenos y progestágenos (como los estrógenos conjugados y la medroxiprogesterona (Premphase, Prempro [4])). No recomendamos ningún otro tratamiento farmacológico para tratar los síntomas vasomotores.

Aunque es eficaz [5], el uso de la terapia hormonal en la menopausia se ha restringido debido a preocupaciones relacionadas con un mayor riesgo de efectos adversos cardiovasculares como ataques cardíacos, enfermedad arterial periférica y accidentes cerebrovasculares. Sin embargo, datos recientes sugieren que la terapia hormonal puede ser más segura y eficaz para las mujeres posmenopáusicas que tienen alrededor de cincuenta años, y en aquellas que inician el tratamiento durante la primera década tras el inicio de la menopausia, y menos segura y eficaz para las mujeres más mayores, y aquellas que inician el tratamiento cuando han pasado más de 10 años desde el inicio de la menopausia.

Un nuevo análisis de los datos de los ensayos clínicos de la Iniciativa para la Salud de la Mujer (Women's Health Initiative) publicado en el número de noviembre de 2025 de la revista médica, *JAMA Internal Medicine*, respalda la hipótesis de que la seguridad y la eficacia de la terapia hormonal en la menopausia, para tratar los síntomas vasomotores, varía en función del momento de su administración [6].

### Antecedentes

Basándose principalmente en los resultados de los ensayos de la Iniciativa para la Salud de la Mujer, publicados en 2002 y 2004, la información para la prescripción de la terapia hormonal en la menopausia incluye una advertencia de caja negra —la advertencia más destacada que puede exigir la FDA— sobre los efectos adversos graves asociados a estos medicamentos, como un mayor riesgo de desarrollar cáncer de endometrio y de mama, demencia y enfermedades cardiovasculares [7].

En noviembre de 2025, la FDA anunció que eliminaría la información referente al riesgo cardiovascular que se había incluido en una advertencia de recuadro, así como otras advertencias de seguridad, tal y como se comentó en el número

de enero de Worst Pills, Best Pills News [8]. Esta decisión se basó en análisis recientes de los datos de los ensayos clínicos [9], así como en otros estudios [10] que sugerían que el riesgo cardiovascular varía en función de la edad de la paciente y del momento en que se inicia el tratamiento. La FDA solicitó que la ficha técnica actualizada del medicamento incluyera información sobre el momento oportuno para iniciar el tratamiento [11].

Los cambios en el prospecto/ficha técnica se deberían introducir en 2026.

### Los ensayos clínicos de la Iniciativa para la Salud de la Mujer

Los ensayos de la Iniciativa para la Salud de la Mujer se llevaron a cabo en la década de 1990. Los ensayos incluyeron dos estudios en los que participaron más de 27.000 mujeres posmenopáusicas de entre 50 y 79 años (con una edad media de 63 años en el momento de su inscripción), para evaluar si la terapia hormonal reducía el riesgo de enfermedad coronaria [12].

Las participantes fueron asignadas aleatoriamente para recibir un placebo, o estrógenos equinos conjugados (estrógenos solos) si se habían sometido a una histerectomía (ya no tenían útero), o estrógenos equinos conjugados más acetato de medroxiprogesterona (terapia combinada), si aún conservaban el útero. El uso de estrógenos solos puede aumentar el riesgo de desarrollar cáncer de endometrio en las mujeres que no se han sometido a una histerectomía [13], lo que explica por qué las pacientes con útero deben tomar estrógenos en combinación con progestágenos, mientras que las que se han sometido a una histerectomía no necesitan añadir progestágenos.

Ambos ensayos se interrumpieron prematuramente porque, en comparación con el placebo, la terapia hormonal se asoció con un aumento de los riesgos, incluyendo el riesgo de sufrir un accidente cerebrovascular, cáncer de mama y embolia pulmonar [14]. Según los investigadores, estos riesgos sobrepasaban los beneficios observados (como la reducción del riesgo de fracturas y de cáncer colorrectal).

### El nuevo análisis

Para el análisis secundario, los investigadores utilizaron datos de los dos ensayos clínicos con terapia hormonal de la Iniciativa para la Salud de la Mujer [15]. El criterio de valoración principal fue el efecto de la terapia hormonal sobre la enfermedad cardiovascular aterosclerótica (incluyendo el ataque cardíaco no mortal, el accidente cerebrovascular isquémico y la enfermedad arterial periférica [reducción del flujo sanguíneo a las extremidades, debido al estrechamiento de las arterias]). El análisis también evaluó la eficacia del tratamiento para aliviar los síntomas vasomotores.

Dado que los investigadores estaban interesados en saber si estos resultados variaban según la edad, dividieron a las participantes en tres cohortes de edad: participantes de entre 50 y 59 años, de entre 60 y 69 años, y de entre 70 y 79 años [16].

El análisis reveló que, en ambos ensayos, las mujeres en sus cincuenta años corrían menos riesgo de sufrir enfermedades cardiovasculares gracias a la terapia hormonal y, en comparación con el placebo, experimentaron aproximadamente 13 y seis eventos cardiovasculares ateroscleróticos menos por cada 10.000 personas-año en el ensayo con estrógenos solos y en el ensayo con terapia combinada, respectivamente [17].

Las mujeres en sus setenta años presentaban un riesgo elevado, con 217 y 382 eventos adicionales por cada 10.000 personas-año, en comparación con el placebo, en los ensayos de estrógenos solos y de terapia combinada, respectivamente. Estos riesgos persistieron incluso tras ajustar los datos en función de los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular, como el índice de masa corporal y el perímetro de la cintura.

Sin embargo, los efectos de la terapia hormonal para las mujeres de sesenta años resultaron menos claros: los riesgos cardiovasculares fueron mayores en un ensayo clínico y menores en el otro. Aunque no se observaron señales claras en cuanto a la seguridad, los autores concluyeron que cualquier aumento del riesgo era motivo de preocupación, ya que los riesgos de sufrir enfermedades cardiovasculares suelen aumentar con la edad [18].

El análisis también reveló que, en ambos ensayos, la terapia hormonal redujo eficazmente los síntomas vasomotores en las mujeres más jóvenes. Sin embargo, el alivio de los síntomas disminuyó con el aumento de la edad, especialmente en las pacientes que recibieron terapia combinada [19].

### Advertencias importantes

El nuevo estudio tiene importantes limitaciones. El análisis secundario no estaba previsto en el momento en que se recopilaron los datos, hace décadas, por lo que su interpretación puede resultar complicada [20]. Por ejemplo, los ensayos originales no se diseñaron para evaluar el riesgo cardiovascular aterosclerótico como criterio de valoración principal, ni para valorar la eficacia de la terapia hormonal sobre los síntomas vasomotores. Por este motivo, se analizaron los datos de un número relativamente reducido de participantes.

Además, los datos son antiguos —recopilados entre 1993 y 1998— y se volvieron a analizar entre 2024 y 2025. Es importante destacar que no se estudiaron los criterios de valoración no cardiovasculares, ni las dosis y formulaciones más recientes de la terapia hormonal (por ejemplo, los esquemas de tratamiento de terapia hormonal más antiguos solían consistir en formulaciones orales con dosis más altas) [21]. Se necesita más evidencia para confirmar estos hallazgos y evaluar los riesgos a largo plazo de las formulaciones más recientes de la terapia hormonal, como los geles de dosis más bajas [22].

No obstante, los resultados coinciden en general con las recomendaciones de las asociaciones médicas [23], como la Sociedad de la Menopausia (Menopause Society) y el Colegio Estadounidense de Obstetras y Ginecólogos (College of Obstetricians and Gynecologists) [24]. Según sus guías, la terapia hormonal se recomienda para mujeres menores de 60 años, o para aquellas que se encuentren en los 10 años posteriores al inicio de la menopausia, salvo que existan contraindicaciones (como antecedentes de cáncer de mama,

enfermedad hepática o de la vesícula biliar, o un alto riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica).

Por lo general, las guías desaconsejan la terapia hormonal en mujeres de edad avanzada y en aquellas con un alto riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares, así como en mujeres que hayan sobrepasado los 10 años desde el inicio de la menopausia.

### ¿Qué hacer?

Si experimenta síntomas vasomotores relacionados con la menopausia, hable con su médico sobre la mejor manera de tratarlos. Si los métodos no farmacológicos no dan resultado, y sus sofocos son lo suficientemente intensos como para impedirle trabajar o realizar otras actividades importantes, consulte con su médico los riesgos y los posibles beneficios de la terapia de reemplazo hormonal.

### Referencias

- Rossouw JE, Aragaki AK, Manson JE, et al. Menopausal hormone therapy and cardiovascular diseases in women with vasomotor symptoms: A secondary analysis of the Women's Health Initiative randomized clinical trials. *JAMA Intern Med.* 2025 Nov 1;185(11):1330-1339.
- Do not use fezolinetant (VEOZAH) for the treatment of hot flashes (vasomotor symptoms). *Worst Pills, Best Pills News.* May 2024. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/1595>. Accessed January 5, 2026.
- Pfizer, Inc. Label: Conjugated estrogens (PREMARIN). April 2025. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2025/004782s1791bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2025/004782s1791bl.pdf). Accessed January 8, 2026.
- Pfizer, Inc. Label: Conjugated estrogens plus medroxyprogesterone acetate (PREMPHASE). April 2025. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2025/020527s0671bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2025/020527s0671bl.pdf). Accessed January 8, 2026.
- Do not use fezolinetant (VEOZAH) for the treatment of hot flashes (vasomotor symptoms). *Worst Pills, Best Pills News.* May 2024. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/1595>. Accessed January 8, 2026.
- Rossouw JE, Aragaki AK, Manson JE, et al. Menopausal hormone therapy and cardiovascular diseases in women with vasomotor symptoms: A secondary analysis of the Women's Health Initiative randomized clinical trials. *JAMA Intern Med.* 2025 Nov 1;185(11):1330-1339.
- The Food and Drug Administration. FDA requests labeling changes related to safety information to clarify the benefit/risk considerations for menopausal hormone therapies. November 10, 2025. [https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-requests-labeling-changes-related-safety-information-clarify-benefit-risk-considerations?utm\\_medium=email&utm\\_source=govdelivery](https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-requests-labeling-changes-related-safety-information-clarify-benefit-risk-considerations?utm_medium=email&utm_source=govdelivery). Accessed January 8, 2026.
- FDA removes most of the boxed warning for menopausal hormone therapy. *Worst Pills, Best Pills News.* January 2026. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/1700>. Accessed January 8, 2026.
- Manson JE, Crandall CJ, Rossouw JE, et al. The Women's Health Initiative randomized trials and clinical practice: A review. *JAMA.* 2024 May 28;331(20):1748-1760.
- Cho L, Kaunitz AM, Faubion SS, et al. Rethinking menopausal hormone therapy: For whom, what, when, and how long? *Circulation.* 2023 Feb 14;147(7):597-610.
- The Food and Drug Administration. FDA requests labeling changes related to safety information to clarify the benefit/risk considerations for menopausal hormone therapies. November 10, 2025. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-requests-labeling-changes-related-safety-information-clarify->

- [benefit-risk-considerations?utm\\_medium=email&utm\\_source=govdelivery](#). Accessed January 8, 2026.
12. Manson JE, Crandall CJ, Rossouw JE, et al. The Women's Health Initiative randomized trials and clinical practice: A review. *JAMA*. 2024 May 28;331(20):1748-1760.
  13. Cho L, Kaunitz AM, Faubion SS, et al. Rethinking menopausal hormone therapy: For whom, what, when, and how long? *Circulation*. 2023 Feb 14;147(7):597-610.
  14. Manson JE, Crandall CJ, Rossouw JE, et al. The Women's Health Initiative randomized trials and clinical practice: A review. *JAMA*. 2024 May 28;331(20):1748-1760.
  15. Rossouw JE, Aragaki AK, Manson JE, et al. Menopausal hormone therapy and cardiovascular diseases in women with vasomotor symptoms: A secondary analysis of the Women's Health Initiative randomized clinical trials. *JAMA Intern Med*. 2025 Nov 1;185(11):1330-1339.
  16. Grady D, Inouye SK, Rittenberg E. Hormone therapy for menopausal vasomotor symptoms - Better understanding cardiovascular risk. *JAMA Intern Med*. 2025 Nov 1;185(11):1340.
  17. Rossouw JE, Aragaki AK, Manson JE, et al. Menopausal hormone therapy and cardiovascular diseases in women with vasomotor symptoms: A secondary analysis of the Women's Health Initiative randomized clinical trials. *JAMA Intern Med*. 2025 Nov 1;185(11):1330-1339.
  18. Grady D, Inouye SK, Rittenberg E. Hormone therapy for menopausal vasomotor symptoms-Better understanding cardiovascular risk. *JAMA Intern Med*. 2025 Nov 1;185(11):1340.
  19. Rossouw JE, Aragaki AK, Manson JE, et al. Menopausal hormone therapy and cardiovascular diseases in women with vasomotor symptoms: A secondary analysis of the Women's Health Initiative randomized clinical trials. *JAMA Intern Med*. 2025 Nov 1;185(11):1330-1339.
  20. *Ibid*.
  21. Schweitzer K. New analysis of Women's Health Initiative data aims to "clear the air" over menopausal hormone therapy. *JAMA*. 2025 Oct 21;334(15):1318-1320.
  22. Cho L, Kaunitz AM, Faubion SS, et al. Rethinking menopausal hormone therapy: For whom, what, when, and how long? *Circulation*. 2023 Feb 14;147(7):597-610.
  23. Rossouw JE, Aragaki AK, Manson JE, et al. Menopausal hormone therapy and cardiovascular diseases in women with vasomotor symptoms: A secondary analysis of the Women's Health Initiative randomized clinical trials. *JAMA Intern Med*. 2025 Nov 1;185(11):1330-1339.
  24. Cho L, Kaunitz AM, Faubion SS, et al. Rethinking menopausal hormone therapy: For whom, what, when, and how long? *Circulation*. 2023 Feb 14;147(7):597-610.

**Vacuna RSVPreF en embarazadas: riesgos significativos** (*RSVPreF vaccine in pregnant women: significant risks*)  
*Prescrire International* 2026; 35 (277): 21

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2026; 29(2)

**Tags: Vacuna RSVPreF y embarazo, riesgos de vacuna contra VRS, preeclampsia, parto prematuro, infección por el VRS en lactantes**

Una opción para prevenir la infección por el VRS en lactantes es vacunar a las embarazadas con la *vacuna RSVPreF* (Abrysvo). En la Unión Europea, se ha autorizado la administración de esta vacuna entre las semanas 24 y 36 de gestación [1].

**Preeclampsia, parto prematuro.** A finales de 2023, a la luz de los datos de un ensayo clínico aleatorizado con más de 7.000 mujeres y de un estudio de inmunogenicidad con aproximadamente 600 mujeres, *Prescrire* concluyó que el balance riesgo-beneficio de la administración de la *vacuna RSVPreF* a embarazadas parecía ser favorable como una opción para reducir el riesgo de infección grave por el VRS y el riesgo de hospitalización relacionado con esta infección durante los primeros seis meses de vida de su hijo. Esta vacunación conlleva un riesgo de reacciones locales en el lugar de la inyección y, a veces, de parto prematuro [1-3].

Durante el ensayo clínico, también se observaron más casos de hipertensión gestacional y de preeclampsia en mujeres que habían recibido la *vacuna RSVpreF* en comparación con las que recibieron el placebo (aunque en el límite de significación estadística) [2-4]. Cuando la preeclampsia se analizó por separado, la diferencia fue estadísticamente significativa (intervalo de confianza del 95% [95CI] 1.1-1.9).

Se realizó un estudio de cohorte utilizando datos de dos hospitales de Nueva York, que se publicó a finales de 2024. Incluyó a unas 1.000 embarazadas vacunadas entre las semanas

32 y 36 de gestación (media de 34,5 semanas), desde septiembre de 2023 hasta enero de 2024 [5]. Después de tomar en cuenta varios factores de confusión, el riesgo de hipertensión gestacional pareció ser mayor en las vacunadas que en las no vacunadas: cociente de riesgo (HR) 1.4; IC95 1.2-1.8.

**Síndrome de Guillain-Barré.** En 2025, en EE UU, la información para la prescripción de Abrysvo se modificó para tomar en cuenta los resultados de un estudio epidemiológico (que excluyó a embarazadas) y que mostró un mayor riesgo de síndrome de Guillain-Barré durante las seis semanas posteriores a la vacunación (vea “Vacuna contra el VRS: síndrome de Guillain-Barré”) [4].

**En la práctica,** en conjunto, estos riesgos influyen significativamente en la decisión de usar esta vacuna en embarazadas. Se deben tomar en cuenta y las mujeres afectadas deben conocer las incertidumbres.

#### Referencias

- 1.EMA “SmPC-Abrysvo” 28 March 2025.
- 2.Madhi SA et al. “Preterm birth frequency and associated outcomes from the MATISSE (Maternal Immunization Study for Safety and Efficacy) maternal trial of the bivalent respiratory syncytial virus prefusion F protein vaccine” *Obstet Gynecol* 2025; 145 (2): 147-156.
- 3.Prescrire Editorial Staff “RSVpreF vaccine (Abrysvo®) during pregnancy to prevent RSV infection in the woman’s child after birth. Fewer severe infections and hospitalisations, but more preterm births and many unknowns” *Prescrire Int* 2024; 33 (258): 89-92.
- 4.US FDA “Full prescribing information Abrysvo” January 2025.
- 5.Son M et al. “Nonadjuvanted bivalent respiratory syncytial virus vaccination and perinatal outcomes” *JAMA Netw Open* 2024; 7 (7): online: 10 pages.

### Profilaxis preexposición para el VIH (PPrE) en mujeres (*Pre-exposure prophylaxis for HIV (PrEP) in women*)

*Prescrire International* 2026; 35 (278): 19

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2026; 29(2)

**Tags:** PPrE para mujeres; *emtricitabina* más *tenofovir disoproxilo*; Profilaxis preexposición al VIH y mujeres

- Según los datos de estudios realizados con varios miles de mujeres, la profilaxis de preexposición (PPrE) con la combinación de *emtricitabina* + *tenofovir disoproxilo* parece reducir notablemente el riesgo de infección por VIH cuando se toma al menos cuatro veces a la semana.

En personas seronegativas con riesgo alto de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), la profilaxis de preexposición (PPrE) con la combinación antirretroviral de *emtricitabina* + *tenofovir disoproxilo* reduce claramente el riesgo de infección por VIH cuando se consume, como mínimo, el 70% de las dosis de tratamiento. Estos datos se basan en varios ensayos clínicos realizados principalmente con hombres [1]. Pero ¿qué sucede con las mujeres? Un análisis combinado publicado en 2024 proporciona información sobre esta población.

Este análisis combinó datos de 11 estudios realizados entre 2012 y 2020, principalmente en África subsahariana. Incluyeron a un total de 6.296 mujeres cisgénero de 15 a 69 años, la mayoría de las cuales eran menores de 25 años y habían iniciado la PPrE debido a su alta exposición al VIH. Alrededor de una quinta parte de las mujeres inscritas informaron ser trabajadoras sexuales. La duración de los estudios osciló entre 1 y 5 años [2].

Los protocolos del estudio requerían que las participantes tomaran una dosis oral diaria de la combinación de *emtricitabina* + *tenofovir disoproxilo* y que se sometieran a un seguimiento regular (cada uno a cinco meses, dependiendo del estudio), incluyendo un análisis de VIH. Se dispuso de información sobre la toma del tratamiento como se había prescrito (también conocido como cumplimiento terapéutico) para la mitad de las mujeres, medido según las concentraciones plasmáticas, el recuento de píldoras o el autoinforme [2].

En general, no se produjeron infecciones por VIH en las 498 mujeres que tomaron la PPrE todos los días. Entre las mujeres que tomaron la PPrE de cuatro a seis veces por semana, la tasa media de incidencia del VIH fue de 1,3 infecciones por cada 1.000 mujeres por año (intervalo de confianza del 95% [IC95] 0,2-9,2). Entre las que tomaron la PPrE menos de dos veces por semana, la tasa media de incidencia del VIH fue de 12,7

infecciones por cada 1.000 mujeres por año (IC95: 5,3-30,4). Las diferencias en comparación con el uso diario del fármaco fueron estadísticamente significativas [2].

Este análisis combinado tiene varias limitaciones, incluyendo la prevalencia heterogénea del VIH en los diferentes países incluidos en el estudio, los niveles mal definidos de exposición al VIH, el uso de diferentes medidas de cumplimiento en los estudios y la probable sobreestimación del cumplimiento autoinformado, la falta de informes sobre el uso de preservativos y una metodología de revisión no sistemática financiada por la empresa que comercializa la combinación de *emtricitabina* + *tenofovir disoproxilo*.

El análisis no examinó los efectos adversos de la combinación de *emtricitabina* + *tenofovir disoproxilo*. Los efectos adversos conocidos del tratamiento afectan principalmente el tubo digestivo y los riñones [1]. Si las personas que no saben que son VIH positivas usan esta combinación sin ningún otro medicamento antirretroviral, se puede desarrollar resistencia a estos antirretrovirales [1]. Es probable que el riesgo de resistencia a los medicamentos contra el VIH sea mayor en las personas que no toman la PPrE con la frecuencia adecuada y que no se hacen análisis frecuentes de VIH, por lo que el balance riesgo-beneficio de la combinación es menos favorable en esos casos.

**En la práctica**, para las mujeres, la PPrE con la combinación de *emtricitabina* + *tenofovir disoproxilo* parece reducir notablemente el riesgo de infección por VIH cuando se toma al menos cuatro veces a la semana, pero la única forma de eliminar este riesgo parece ser la toma diaria sin omitir ninguna dosis. Es necesario trabajar con las personas afectadas para explorar los obstáculos para el uso regular de la PPrE, con el fin de darles más apoyo y ayudarlas a superarlos.

#### Referencias seleccionadas de la búsqueda bibliográfica de *Prescrire*

1. *Prescrire* Editorial Staff “Pre-exposure prophylaxis for HIV (PrEP). Useful for some high-risk patients” *Prescrire Int* 2021; **30** (227): 160-161.
2. Marrazzo J et al. “HIV preexposure prophylaxis with emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate among cisgender women” *JAMA* 2024; **331** (11): 930-937 + Suppl (9 pages).
3. *Prescrire* Rédaction “Ne pas confondre le sexe, le genre et l’orientation sexuelle” *Rev Prescrire* 2020; **40** (438): 278.

### Anticoncepción hormonal: trombosis venosa profunda

(*Hormonal contraception: deep vein thrombosis*)

*Prescrire International* 2026; 35 (278): 53

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2026; 29(2)

**Tags:** *levonorgestrel*, *desogestrel*, *gestodeno*, *drosipirenona*, trombosis venosa profunda, tromboembolismo venoso y anticonceptivos

Un estudio que usó las bases de datos nacionales de los servicios médicos daneses aporta información adicional sobre el riesgo de tromboembolismo venoso en mujeres que utilizan anticonceptivos hormonales [1, 2].

Se estableció una cohorte que incluyó a mujeres de entre 15 y 49 años que residían en Dinamarca y no tenían antecedentes conocidos de trastornos predisponentes para la trombosis. Entre 2011 y 2021 se dio seguimiento a un total de 1.397.235 mujeres durante un promedio de seis años, tiempo durante el cual se registraron 2.691 casos de embolia pulmonar o de trombosis venosa profunda en los miembros inferiores.

Tras ajustar por diferentes características de las participantes, la incidencia media anual de tromboembolismo venoso se estimó en dos por cada 10.000 mujeres que no utilizaban anticonceptivos. En comparación, la incidencia anual fue de 10 por cada 10.000 entre las que usaban anticonceptivos orales que combinan estrógenos y progestágenos (razón de tasas de incidencia ajustada [aIRR] 4,6); 8,1 con parches dérmicos (aIRR 5,0); 8,0 con anillos vaginales (aIRR 4,5); 3,6 con comprimidos de progestágeno solo (aIRR 1,8); 3,4 con implantes de progestágeno (aIRR 2,4); y 2,1 con dispositivos intrauterinos (DIU) con *levonorgestrel* (aIRR no fue estadísticamente significativa).

En el caso de los anticonceptivos orales que combinan estrógeno y progestágeno que contienen 20 microgramos de *etinilestradiol*, en comparación con la ausencia de anticoncepción hormonal, el riesgo de tromboembolismo venoso fue 6,3 veces mayor cuando el progestágeno era *desogestrel*, 5,8 veces mayor con *gestodeno*,

4,9 veces mayor con *drospirenona* y 2,5 veces mayor con *levonorgestrel* [1].

**En la práctica**, estos datos ayudan a cuantificar el riesgo de tromboembolismo venoso con los diferentes tipos de anticonceptivos hormonales. No se detectó un aumento del riesgo con los dispositivos intrauterinos que liberan *levonorgestrel*.

Cuando se elige un anticonceptivo oral que combina estrógenos y progestágenos, es importante evitar los que contienen los progestágenos que se han comercializado más recientemente, como el *desogestrel*, el *gestodeno* o la *drospirenona*.

#### Referencias

1. Yonis HGH et al. "Contemporary hormonal contraception and risk of venous thromboembolism" *JAMA* 2025 + Suppl online: 8 pages.
2. Prescrire Rédaction "Estroprogestatifs à dose contraceptive" *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2025.

### Socavando injustificadamente el éxito de la vacunación contra la hepatitis B

*(Senselessly Undermining the Success of Hepatitis B Vaccination)*

*Worst Pills Best Pills*, enero de 2026

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2026; 29(2)*

**Tags:** vacunación contra hepatitis B, seguridad de vacunas, inmunizaciones infantiles contra hepatitis B

Durante 35 años, en EE UU, se ha aplicado la vacuna contra el virus de la hepatitis B a los recién nacidos protegiendo a millones de ellos, salvaguardándolos de los riesgos de la infección viral crónica y de enfermedades hepáticas potencialmente mortales a lo largo de su vida [1]. Trágicamente, en diciembre de 2025, la vacuna contra la hepatitis B se convirtió en víctima de su propio éxito.

Basándose en dudas infundadas sobre la seguridad de las vacunas y en el número de inmunizaciones infantiles que figuran en el calendario vacunal, el Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización (ACIP o *Advisory Committee on Immunization Practices*) de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC o *Centers for Disease Control and Prevention*), recomendó sustituir la práctica universal de administrar la primera dosis de la vacuna a todos los recién nacidos, por "una decisión individual que se debe tomar, tras consultar con un profesional de la salud", para que los padres decidan si quieren administrar la dosis de la vacuna contra la hepatitis B a los bebés nacidos de mujeres que dan negativo a las pruebas del antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HbsAg o *hepatitis B surface antigen*) [2, 3].

El término "HbsAg negativo" significa que, en el momento de hacerse la prueba, la persona no tiene una infección activa por el virus de la hepatitis B.

En la actualidad, los CDC recomiendan tres dosis de la vacuna contra la hepatitis B: la primera dosis al nacer, y las siguientes a partir del primer o segundo mes, y entre los seis y los 18 meses de edad [4]. En caso de retraso en la administración de la dosis que se aplica al nacer, el comité sugiere que la dosis inicial "no se administre antes de los dos meses de edad" [5].

Desacreditar el calendario de vacunación infantil —el cual está

basado en la evidencia— probablemente confunda y alarme tanto a ciudadanos como a médicos. Pedir que las decisiones se tomen de forma individual supondría que los CDC renuncian a su responsabilidad, ya que son ellos quienes deberían proporcionar recomendaciones definitivas sobre la vacuna contra la hepatitis B y otras vacunas cuyos beneficios superan con creces sus riesgos [6].

A finales de diciembre, las autoridades federales de salud aprobaron este cambio. Es probable que la recomendación del ACIP provoque que las tasas de vacunación bajen y que la gente confíe menos en la seguridad y eficacia de vacunas que pueden ser vitales. Al igual que sucedió con las afirmaciones falsas del gobierno federal sobre la relación entre el autismo y las vacunas, se pondrá en tela de juicio la capacidad del gobierno federal para ofrecer una orientación sólida en cuanto a las vacunas [7].

Los niños que no estén vacunados corren el riesgo de contraer infecciones no diagnosticadas en sus madres y de exponerse al virus después del nacimiento.

Aunque cada año nacen miles de bebés de mujeres infectadas por el virus de la hepatitis B, aproximadamente una de cada cinco mujeres embarazadas en EE UU no se somete a pruebas de detección de la hepatitis B, y un tercio de las mujeres que dan positivo no reciben los servicios de seguimiento que se recomiendan [8].

La recomendación del ACIP podría haber sido peor. La recomendación debería mantener la disponibilidad de la vacuna para todos los recién nacidos, independientemente del estado de infección de la madre, así como la cobertura del seguro para la dosis que se administra al nacer. La recomendación tampoco afecta la práctica vigente de administrar una dosis de la vacuna contra la hepatitis B y la inmunoglobulina antihepatitis B a los bebés nacidos de mujeres que dan positivo en la prueba de la hepatitis B o cuyo estado se desconoce [9].

El ACIP también recomendó que, cuando se considere la necesidad de administrar más de una dosis de la vacuna contra la hepatitis B los padres deben consultar con los proveedores de atención médica, a fin de decidir si se deben realizar análisis de los niveles de anticuerpos para evaluar la protección que confiere la primera dosis [10]. Es probable que esta recomendación *ad hoc* reduzca aún más el número de niños que reciben las tres dosis de la vacuna que completa el esquema. La recomendación está siendo revisada por los CDC y aún no se ha implementado.

Poner en peligro un éxito de salud pública por las dudas infundadas respecto a la vacuna contra la hepatitis B, es de hecho una tragedia. Ahora más que nunca, los departamentos de salud estatales y las asociaciones profesionales médicas deben proporcionar al público una orientación sólida sobre las vacunas—que el ACIP y los CDC ya no ofrecen de forma rutinaria—, y los seguros médicos deben mantener la cobertura de las vacunas que recomiendan.

### Referencias

1. Vaccine Integrity Project, Center for Infection Disease Research and Policy. Universal hepatitis B vaccination at birth. December 2, 2025. <https://www.cidrap.umn.edu/sites/default/files/searchable-download/Universal%20Hepatitis%20B%20Vaccination%20at%20Birth%202025.pdf>. Accessed December 6, 2025.
2. Advisory Committee on Immunization Practices. Vote language. December 4, 2025. <https://www.cdc.gov/acip/meetings/upcoming.html>. Accessed December 8, 2025.
3. Department of Health and Human Services. Press Release. ACIP recommends individual-based decision-making for hepatitis B vaccine birth dose in infants born to women who test negative for the virus. December 5, 2025. <https://www.hhs.gov/press-room/acip-recommends-individual-based-decision-making-hepatitis-b-vaccine-birth-dose-infants-born-women-test-negative-virus.html>. Accessed December 8, 2025.
4. Centers for Disease Control and Prevention. Child and adolescent immunization schedule by age (addendum updated August 7, 2025). October 7, 2025. <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/imz-schedules/child-adolescent-age.html>. Accessed December 8, 2025.
5. Department of Health and Human Services. Press Release. ACIP recommends individual-based decision-making for hepatitis B vaccine birth dose in infants born to women who test negative for the virus. December 5, 2025. <https://www.hhs.gov/press-room/acip-recommends-individual-based-decision-making-hepatitis-b-vaccine-birth-dose-infants-born-women-test-negative-virus.html>. Accessed December 6, 2025.
6. Frieden TR, Schaffner W, Sharfstein JM. CDC's failure to recommend COVID-19 vaccination<sup>34</sup> "shared clinical decision-making" is an abdication of responsibility." *JAMA* doi:10.1001/jama.2025.22473. Published online November 13, 2025. <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2841538#25066658>. Accessed December 8, 2025.
7. Public Citizen Press Release. Autism and vaccines: CDC goes full anti-science. November 20, 2025. <https://www.citizen.org/news/autism-and-vaccines-cdc-goes-full-anti-science/>. Accessed December 8, 2025.
8. Vaccine Integrity Project, Center for Infection Disease Research and Policy. Universal hepatitis B vaccination at birth. December 2, 2025. <https://www.cidrap.umn.edu/sites/default/files/searchable-download/Universal%20Hepatitis%20B%20Vaccination%20at%20Birth%202025.pdf>. Accessed December 8, 2025.
9. Branswell H. CDC panel recommends delaying birth dose of hepatitis b vaccine. *STAT News*. December 5, 2025. <https://www.statnews.com/2025/12/05/cdc-hepatitis-b-vaccination-acip-panel-overturns-30-year-policy/>. Accessed December 8, 2025.
10. Department of Health and Human Services. Press Release. ACIP recommends individual-based decision-making for hepatitis B vaccine birth dose in infants born to women who test negative for the virus. December 5, 2025. <https://www.hhs.gov/press-room/acip-recommends-individual-based-decision-making-hepatitis-b-vaccine-birth-dose-infants-born-women-test-negative-virus.html>. Accessed December 8, 2025.

### Efectos adversos del *nirsevimab*: datos limitados después de una temporada de uso en lactantes (*Adverse effects of nirsevimab: limited data after one season of use in infants*)

*Prescrire International* 2026; 35 (277): 20-22

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Prescripción, Farmacia y Utilización* 2026; 29(2)

**Tags:** *nirsevimab*, Beyfortus, efectos adversos del *nirsevimab*; infección por virus respiratorio sincitial, VRS

- El *nirsevimab* es un anticuerpo monoclonal autorizado desde 2023 para prevenir la infección por el virus respiratorio sincitial (VRS) en recién nacidos y lactantes. Entre septiembre de 2023 y abril de 2024, alrededor de dos millones de niños de todo el mundo se expusieron al *nirsevimab*.
- Una revisión de las notificaciones espontáneas que se presentaron en Francia durante esta primera temporada de uso identificó 31 notificaciones de efectos adversos graves después de una inyección de *nirsevimab*, entre ellos tres casos de muerte súbita, seis casos de disnea, dos casos de hipotonía, un accidente cerebrovascular y una reacción anafiláctica. En septiembre de 2024, en otras partes del mundo, se habían notificado a las redes nacionales de farmacovigilancia 10 muertes y 14 efectos adversos potencialmente mortales.
- Nuestra búsqueda bibliográfica identificó solo dos estudios de cohorte, que incluyeron a 437 y 369 recién nacidos respectivamente, que habían recibido una inyección de *nirsevimab* durante la temporada 2023-2024. Además de la fiebre y las reacciones en el lugar de la inyección, se notificó decaimiento o convulsiones (cuatro casos) y alteración de la respiración (27 casos).
- No es seguro que haya una relación causal entre la inyección de *nirsevimab* y la aparición de estos trastornos. Sin embargo, estas señales de seguridad se deben tomar en cuenta, y se les debe dar seguimiento. Notificar los casos ayuda a mejorar la calidad de la atención a los pacientes y a avanzar el conocimiento científico.

El *nirsevimab* (Beyfortus), un anticuerpo monoclonal dirigido contra la proteína F del virus respiratorio sincitial (VRS), está autorizado en la Unión Europea desde 2023 para prevenir la infección por el VRS en recién nacidos y lactantes. En ensayos clínicos aleatorizados, el *nirsevimab* redujo el riesgo de

hospitalización por infección por VRS, incluso en lactantes que no tenían factores de riesgo para padecer la enfermedad grave, pero no se demostró que tuviera ningún efecto sobre la mortalidad [1].

En 2025, un estudio de cohorte que utilizó la base de datos francesa del seguro médico obligatorio (SNDS) arrojó resultados similares: dio seguimiento a unos 80.000 lactantes durante una mediana de 118 días durante la temporada 2023-2024. Este estudio mostró que la inyección de *nirsevimab* se asoció a una menor frecuencia de hospitalización por infección por el VRS, lo que equivale a aproximadamente una hospitalización menos por cada 63 niños tratados [2].

Hasta abril de 2024, aproximadamente 8.400 niños habían sido expuestos al *nirsevimab* en ensayos clínicos [3]. En general, los efectos adversos notificados durante estos ensayos clínicos no fueron graves, a saber: erupción cutánea, fiebre, reacciones en el lugar de la inyección y trombocitopenia [1, 3]. Sin embargo, los datos de los ensayos clínicos no son suficientes para revelar efectos adversos raros —algunos de los cuales pueden ser graves— o los efectos a largo plazo.

En todo el mundo, alrededor de dos millones de niños se expusieron al *nirsevimab* entre septiembre de 2023 y abril de 2024 [3].

**Una revisión de las notificaciones en Francia.** En septiembre de 2024, la Agencia Francesa de Productos para la Salud (ANSM) publicó el informe de un sondeo de farmacovigilancia que abarcó el período comprendido entre septiembre de 2023 y abril de 2024 [4]. Este informe contenía, en particular, una revisión de las notificaciones espontáneas presentadas a los centros regionales de farmacovigilancia (CRPV) en Francia o a la empresa que comercializa el *nirsevimab* [4].

Durante este período, en Francia, se dispensaron alrededor de 240.000 dosis, y se presentaron 198 notificaciones (correspondientes a 381 efectos adversos) a los CRPV o a la empresa. Entre las 153 notificaciones de efectos adversos graves, 122 correspondieron al fracaso del tratamiento preventivo, es decir, casos de bronquiolitis relacionada con el VRS durante la temporada 2023-2024 [4, 5]. Algunas de las otras 31 notificaciones de efectos adversos graves son notables por su naturaleza, el momento en que se presentaron o su frecuencia inesperada. Las presentamos a continuación.

**Algunos casos de muerte súbita, de causalidad incierta.** Se notificaron tres casos de muerte súbita del lactante tras la inyección de *nirsevimab*, uno a los 12 días, uno a los 7 meses, y uno a una edad no especificada. El tiempo transcurrido hasta la manifestación de los síntomas después de la inyección fue de 3 días, 10 días y 79 días, respectivamente [4].

Después de la inyección, la concentración plasmática máxima de *nirsevimab* se alcanza en un período que oscila entre 1 y 28 días. La semivida de eliminación plasmática del *nirsevimab* es de aproximadamente 70 días [6, 7]. La autopsia reveló, en los tres casos, la presencia de otros factores de riesgo de muerte súbita infantil [4].

### **Disnea, hipotonía.**

También se notificaron seis casos graves de hipoxia, dificultad respiratoria o disnea, y dos casos graves de hipotonía [4].

Entre los seis casos que presentaron trastornos respiratorios graves, cuatro ocurrieron en recién nacidos durante las horas posteriores a la inyección de *nirsevimab*. Uno de estos casos afectó a un niño prematuro que tuvo que ser trasladado a una unidad de cuidados intensivos neonatales. Los otros casos requirieron oxigenoterapia o incluso el ingreso en cuidados intensivos. En todos los casos, después de unas horas, el resultado fue favorable [4].

Los dos casos de hipotonía grave se produjeron en recién nacidos pocos días después del nacimiento: uno durante las dos horas posteriores a la administración de la inyección de *nirsevimab* y el otro al día siguiente. Uno de estos casos requirió el ingreso en cuidados intensivos. En ambos casos, el desenlace fue favorable después de unas horas [4].

**Un caso de accidente cerebrovascular.** Un recién nacido a término, que recibió una inyección de *nirsevimab* tres días después del nacimiento, sufrió un accidente cerebrovascular el día siguiente a la inyección, que se evidenció por contracciones musculares clónicas. No se identificaron factores de riesgo para tal trastorno y no se encontró ninguna otra explicación para el accidente cerebrovascular. En este caso se desconoce el desenlace [4].

**Reacciones de hipersensibilidad graves.** También se notificó: un caso de reacción anafiláctica con urticaria y edema de labios, que fue tratada con un antihistamínico; y un caso de dermatitis exfoliativa que ocurrió dos días después de la inyección de *nirsevimab*, con desenlace favorable tras el tratamiento con antibióticos, pero que requirió hospitalización [4].

En 2024, la EMA y la FDA agregaron las reacciones de hipersensibilidad graves y la anafilaxia a los efectos adversos del *nirsevimab* enumerados en el resumen de las características del producto (RCP) y a la información para la prescripción en EE UU [6-8].

**Algunos datos de otros países.** Francia fue uno de los primeros países, junto con España, en lanzar una campaña de profilaxis con el *nirsevimab* a gran escala [4]. En septiembre de 2024, se registraron 110 notificaciones de efectos adversos graves (incluyendo 10 casos mortales y 14 potencialmente mortales) en la base de datos mundial de farmacovigilancia, procedentes fundamentalmente de España y EE UU [4].

Entre los 10 recién nacidos y lactantes que murieron, hubo una muerte súbita de un lactante, cuatro paros cardiorrespiratorios y un caso de edema pulmonar; se desconocen los detalles del intervalo transcurrido entre la administración de la inyección y la aparición de los síntomas [4].

Entre los 14 niños que sufrieron eventos potencialmente mortales, hubo nueve casos de fracaso del *nirsevimab* (bronquiolitis relacionada con el VRS), un episodio de convulsiones que ocurrió tres días después de la inyección, un caso de acidosis metabólica con hipotonía que ocurrió al día

siguiente de la inyección, un caso de disnea con cianosis e ictericia, un caso de paro respiratorio y un caso de temblor [4].

**Datos farmacoepidemiológicos limitados.** Cuando realizamos la búsqueda bibliográfica, solo identificamos dos estudios de cohorte que incluyeron, respectivamente, 437 y 369 recién nacidos que habían recibido una inyección de *nirsevimab* durante la temporada 2023-2024 [9, 10]. Los efectos adversos que se produjeron después de la inyección se investigaron de forma prospectiva, mediante cuestionario o entrevista telefónica 7 días y 14 días después de la inyección, y en uno de estos dos estudios también se hizo dos horas después y 30 días después.

Además de los efectos adversos esperados, como fiebre y reacciones en el lugar de la inyección, en una de estas cohortes se notificó decaimiento o convulsiones (cuatro casos) y alteración de la respiración (27 casos). En una cohorte se notificó un efecto adverso considerado grave en aproximadamente un 9% de los recién nacidos, pero en ninguno en la otra cohorte. Uno de los estudios mostró que, en los niños expuestos, los vómitos aumentaron 30 días después de la inyección ( $p=0,01$ ) [9]. Este resultado es difícil de interpretar y se desconoce el mecanismo.

En junio de 2025, nuestra búsqueda bibliográfica no había identificado otros datos relevantes sobre los efectos adversos del *nirsevimab*.

**En la práctica,** más de un año y medio después de que el *nirsevimab* estuviera disponible en Francia, y a pesar de su uso generalizado en todo el mundo, su perfil de efectos adversos aún no está completamente caracterizado, principalmente en lo que respecta a los efectos adversos raros, potencialmente graves y aquellos que solo pueden surgir a largo plazo, como las enfermedades autoinmunes.

Estas incertidumbres persistirán mientras las notificaciones espontáneas no se complementen con estudios farmacoepidemiológicos adicionales. La notificación de casos ayuda a mejorar la calidad de la atención de los pacientes y a avanzar el conocimiento científico. Además, a principios de 2026, se han definido mejor los riesgos asociados con la administración de la *vacuna RSVPreF* (Abrysvo) a mujeres embarazadas para prevenir la infección por el VRS en lactantes (vea “Vacuna RSVPreF en embarazadas: riesgos significativos”).

## Revisión producida colectivamente por el Equipo Editorial sin conflictos de interés

### Búsqueda bibliográfica y metodología

Nuestra búsqueda bibliográfica se basó en el monitoreo prospectivo continuo, en la biblioteca de *Prescrire*, de los contenidos de las principales publicaciones y de los boletines de la Sociedad Internacional de Boletines de Medicamentos (ISDB). Además, investigamos, hasta el 5 de junio de 2025, en las bases de datos Embase (1996-semana 22 de 2025), Medline (1946-5ª semana de mayo de 2025) y la Biblioteca Cochrane (CDSR: 2025 número 5) y consultamos los sitios en línea de las siguientes organizaciones: CDC, ECDC, ENCePP, FAERS y MHRA.

Esta revisión se preparó utilizando la metodología habitual de *Prescrire*, que incluye, en particular, la verificación de la elección de los documentos y su análisis, revisión externa y múltiples controles de calidad.

### Referencias

1. Prescrire Editorial Staff “Nirsevimab (Beyfortus®) to prevent RSV infection in infants. For infants at risk of developing severe disease: more convenient than palivizumab” *Prescrire Int* 2023; **32** (254): 285-287.
2. Jabagi MJ et al. “Nirsevimab effectiveness at preventing RSV-related hospitalization in infants” *NEJM Evid* 2025; **4** (3): online: 11 pages.
3. HAS - Commission de la Transparence “Avis-Beyfortus 50 et 100 mg” 23 October 2024: 55 pages.
4. ANSM “Rapport d’enquête de pharmacovigilance. Rapport d’expertise N° 1. Beyfortus. Nirsévimab” 30 September 2024: 45 pages.
5. ANSM “Prévention de la bronchiolite du nourrisson: les premières données de pharmacovigilance confirment le profil de sécurité du nirsevimab (Beyfortus)” 30 September 2024: 2 pages.
6. EMA “SmPC-Beyfortus” 1 August 2024.
7. US FDA “Full prescribing information-Beyfortus” August 2024.
8. EMA - CHMP “Procedural steps taken and scientific information after authorisation for Beyfortus (last updated)” 12 December 2024: 8 pages.
9. de Sentuary CO et al. “Acceptance and safety of the RSV-preventive treatment of newborns with nirsevimab in the maternity department: a prospective longitudinal cohort study in France” *Lancet* 2025; **79** (online): 10 pages.
10. Consolati A et al. “Safety and efficacy of nirsevimab in a universal prevention program of respiratory syncytial virus bronchiolitis in newborns and infants in the first year of life in the Valle d’Aosta region, Italy, in the 2023-2024 epidemic season” *Vaccines* 2024; **12** (549): 11 pages.

## Salud Mental

### Veredicto de Trust the Evidence: Antidepresivos para tratar la depresión leve

(The TTE Verdict. Antidepressants in mild depression)

Tom Jefferson, Carl Heneghan

Trust the Evidence, 16 de octubre de 2025

<https://trusttheevidence.substack.com/p/the-tte-verdict>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacias y Utilización* 2026; 29(2)

**Tags:** Antidepresivos y depresión leve, relación riesgo beneficio antidepresivos, efectos adversos antidepresivos, hemorragia gastrointestinal grave, hiponatremia, intentos de suicidio y síndrome de la serotonina

### El veredicto del boletín informativo Trust the Evidence (TTE)

- Cuando la depresión es leve, el efecto de los antidepresivos es clínicamente irrelevante: las mejoras se atribuyen principalmente a la respuesta al placebo, la recuperación natural o a efectos inespecíficos.

- Más de la mitad de todas las recetas de antidepresivos que se emiten en Inglaterra (para aproximadamente 5 millones de personas) son para pacientes con depresión leve. Sin embargo, estos medicamentos aportan pocos o ningún beneficio para dichos pacientes.
- Reducir estas recetas resultaría en ahorros para el servicio de salud de al menos £460 millones, y podrían llegar a alcanzar los £1.300 millones.

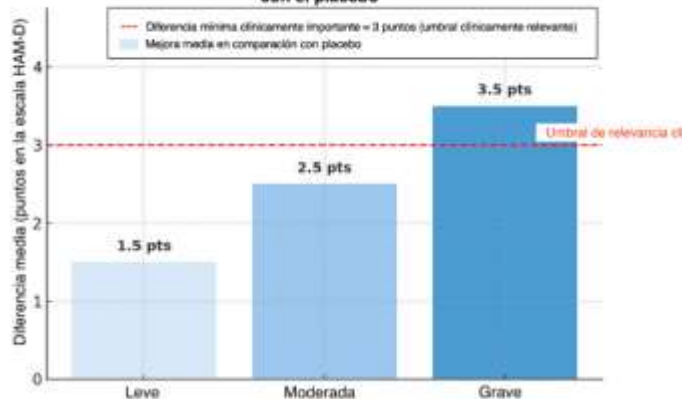
Un metaanálisis exhaustivo en red de 522 ensayos aleatorizados y controlados (con 116.477 participantes) reveló que, en promedio, los antidepresivos eran más eficaces que el placebo: el número necesario a tratar (NNT) era, aproximadamente, de 7 a 8 [1]. Sin embargo, la mayoría de los ensayos incluían a

Gravedad de la depresión	Diferencia media típica (HAM-D)	¿Es clínicamente relevante?	Comentario
Leve	<2 puntos	✘ No	El efecto se superpone al del placebo
Moderada	~2-3 puntos	⚠ En el límite	Algunos pacientes podrían mejorar, pero el efecto es escaso
Grave	>3 puntos	☑ Tal vez	Clínica y estadísticamente significativo

La escala HAM-D suele contener 17 variables, y la puntuación máxima oscila entre 52 y 54. Por lo tanto, una reducción de 3 puntos es modesta, en relación con la escala general. Además, una reducción de 3 puntos no siempre se traduce en mejoras significativas en el funcionamiento diario o en la calidad de vida de los pacientes —para quienes es más importante sentir cambios relevantes en la calidad del sueño, los niveles de energía y la participación social, que pequeños cambios numéricos en una escala—.

La relevancia clínica es significativa porque indica si una mejora es lo suficientemente grande como para tener un impacto real en cómo los pacientes se sienten y funcionan. Kirsch descubrió que la diferencia media entre el fármaco y el placebo era <2 puntos —clínicamente irrelevante— en la escala HAM-D, para la depresión de leve y moderada.

Mejora media en las puntuaciones de depresión con antidepresivos, en comparación con el placebo



Por lo tanto, en el caso de la depresión leve, el número necesario a tratar no es estadísticamente diferente del placebo, lo que significa que los pacientes tratados no obtienen más beneficios que con el placebo. Dado que el efecto clínico es muy limitado, los tratamientos psicológicos (terapia cognitivo-conductual,

participantes con depresión de moderada a grave, en lugar de casos leves, y la magnitud del efecto fue, en el mejor de los casos, modesta. Los autores señalaron que el beneficio absoluto era escaso y, además, el estudio se basó principalmente en artículos publicados en revistas científicas, que suelen minimizar los efectos adversos y acentuar los beneficios.

En 2008, Kirsch et al. analizaron datos de la FDA, publicados y sin publicar, sobre los antidepresivos más nuevos [2]. Descubrieron que, para la depresión de leve a moderada, la diferencia en los resultados entre el uso del medicamento y el placebo era clínicamente insignificante, ya que la diferencia en la Escala de calificación de Hamilton para la depresión (HAM-D o Hamilton Depression Rating Scale) era inferior a 3 puntos. Los antidepresivos solo mostraron una ventaja significativa en los casos de depresión muy grave.

autoayuda guiada, activación conductual) suelen ser las intervenciones de primera línea.

La guía del Instituto Nacional para la Salud y la Excelencia de los Servicios de Salud (NICE o National Institute for Health and Care Excellence) reitera este punto al afirmar que, en los casos de depresión menos grave, la relación beneficio-riesgo de los antidepresivos es limitada, por lo que recomienda las intervenciones psicológicas y conductuales como intervenciones de primera línea. Dado que los beneficios de los antidepresivos son tan reducidos, su uso rutinario no está justificado.

Sin embargo, tan solo en Inglaterra, entre 8 y 9 millones de personas toman antidepresivos.

Los datos de OpenPrescribing destacan una variación de más del doble en las tasas de prescripción por región. El Servicio Nacional de Salud de Inglaterra (NHS o National Health Service) de la región noreste y Cumbria tenía una de las tasas más altas (se informó que aproximadamente 240 personas por cada 1.000 habitantes habían recibido una prescripción de antidepresivos). Por el contrario, el NHS del noreste de Londres registró la tasa más baja (aproximadamente 108 por cada 1.000).

El aumento del uso de antidepresivos es notable; sin embargo, la prevalencia de la depresión grave no ha aumentado al mismo ritmo. Esto indica que muchas recetas se están prescribiendo para casos más leves, síntomas subclínicos o problemas crónicos de baja intensidad, en lugar de para nuevos episodios graves de la enfermedad.

Así lo demuestran las evidencias procedentes de la atención primaria, que revelan que más de la mitad de las nuevas recetas de antidepresivos se prescriben a personas cuyos códigos de diagnóstico iniciales indican que se trata de una depresión leve, en lugar de un trastorno depresivo mayor de moderado a grave [3]. Una vez que los pacientes comienzan a tomar antidepresivos,

muchos continúan haciéndolo a largo plazo: alrededor de la mitad de los usuarios los toman durante dos años o más, a menudo sin que se les realicen evaluaciones periódicas.

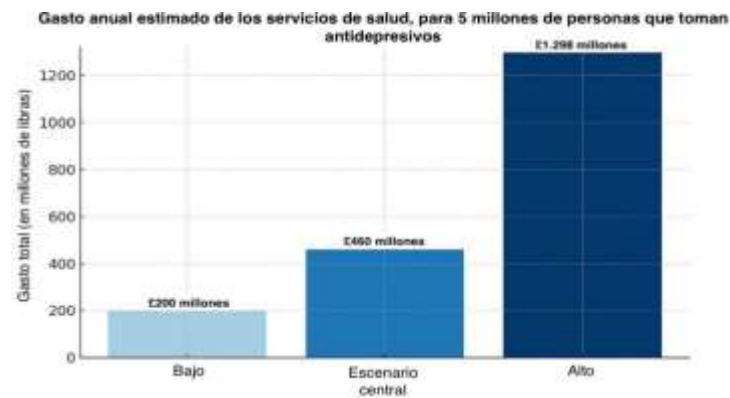
Por lo tanto, podemos estimar que, en Inglaterra, aproximadamente 5 millones de personas toman antidepresivos de los que probablemente no obtienen ningún beneficio adicional con respecto a un placebo.

En 2023 y 2024, se prescribieron antidepresivos a 8,7 millones de pacientes identificados, lo que supuso un gasto de £220 millones. Por lo tanto, el precio que el NHS paga por tener a 5 millones de personas tomando antidepresivos durante un año es de entre £125 y £130 millones. Sin embargo, esto solo representa el gasto en las recetas. El gasto en los medicamentos es relativamente bajo en comparación con los gastos sociales y de atención médica.

Teniendo en cuenta varias premisas\*, una estimación central de los gastos en los servicios de salud para los 5 millones de personas sería de £450 millones al año. En un escenario de consumo elevado, los gastos podrían alcanzar los £1.300

millones. Estas estimaciones dan una idea de a dónde va a parar todo el dinero.

Además, la mayoría de las personas desconocen sus graves efectos adversos, que incluyen hemorragia gastrointestinal grave (número necesario para producir daño [NNH]= 400), hiponatremia en personas mayores (NNH= 80), intentos de suicidio en menores de 25 años (NNH= 250) y síndrome de la serotonina (NNH= 7.000).



#### Estimaciones del número necesario a tratar para que un paciente salga perjudicado (NNH) y sufra los efectos adversos graves de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)

Efecto adverso	Incidencia estimada (ISRS)	Comparador/Situación basal	NNH aproximado	Fuente/Referencia
<b>Comportamiento suicida (en adultos)</b>	+0,4% adicional frente al placebo, en menores de 25 años	Placebo 0,5% → ISRS 0,9%	≈ 250 (menores de 25 años)	Metaanálisis de la FDA de ~100.000 pacientes (Stone et al., BMJ 2009)
<b>Comportamiento suicida (≥25 años)</b>	Sin exceso significativo	—	—	Igual que el anterior
<b>Síndrome de la serotonina</b>	~0,02-0,04% (20-40 por cada 100.000)	~0,01% placebo	≈ 5.000-10.000	Datos nacionales de farmacovigilancia/series de casos
<b>Hiponatremia (clínicamente relevante)</b>	0,5-1% (en personas mayores hasta un 3%)	0,1% en la situación basal	≈ 250-500 en general; ≈ 50-100 en personas mayores	Jacob et al., Am J Med 2014; Liu et al., Am J Kidney Dis 2015.
<b>Hemorragia grave (por ejemplo, hemorragia gastrointestinal)</b>	~0,5-0,7%/año (ISRS + AINE ≈ 3-4 veces más alta)	0,3% en la situación basal	≈ 400-600 (ISRS solos) → ≈200 (con AINE)	de Abajo et al., BMJ 1999; Loke et al., BMJ 2008
<b>Prolongación del intervalo QT/arritmia (citalopram, escitalopram)</b>	~0,03-0,05%	~0,02%	≈ 2.000-3.000	Castro et al., BMJ 2013; Revisiones de la FDA sobre seguridad
<b>Cambio a manía/hipomanía</b>	1-2% de los casos de trastorno bipolar sin diagnosticar	~0,5% en la situación basal	≈ 100-150	Viktorin et al., Am J Psychiatry 2014
<b>Alergia grave/anafilaxia</b>	<0,01%	—	>10.000	Resúmenes de tarjeta amarilla de la Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios (MHRA o Medicines and Healthcare products Regulatory Agency)
<b>Síndrome de abstinencia con relevancia clínica</b>	~10-20% si se interrumpe el tratamiento de forma abrupta	0% en la situación basal	≈ 5-10	

Asimismo, es frecuente que sufran un síndrome de abstinencia con relevancia clínica (NNH= 5 a 10), que incluye síntomas como mareos, "choques cerebrales" (*brain zaps*), náuseas, sueños

vivididos, ansiedad y malestar similar al de la gripe. Aproximadamente la mitad de las personas experimentan síntomas de abstinencia tras dejar de tomar un antidepresivo, y

alrededor de una cuarta parte describe los síntomas como graves, o persistentes durante semanas o meses.

Los síntomas de abstinencia, cuando son graves o prolongados, se pueden parecer a una recaída, lo que hace más difícil distinguir si los síntomas se deben a la abstinencia o a una recaída. Esto hace que las personas tengan dificultades para suspender los medicamentos.

#### Referencias

1. Cipriani, A., Furukawa, A. T., Salanti, G., et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and

network meta-analysis. April 7, 2018. The Lancet.

[https://www.thelancet.com/article/S0140-6736\(17\)32802-7/fulltext?utm\\_source=substack&utm\\_medium=email](https://www.thelancet.com/article/S0140-6736(17)32802-7/fulltext?utm_source=substack&utm_medium=email)

2. Kirsch, I., Deacon, B. J., Huedo-Medina, T. B., et al. Initial severity and Antidepressant benefits: A Meta-Analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. PLoS Medicine. February 26, 2008; 5(2), e45. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0050045>
3. Davies, J., Read, J., Kruger, D., et al. Reversing the rate of antidepressant prescribing. Politicians, experts, and patient representatives call for the UK government to reverse the rate of antidepressant prescribing. The BMJ. December 5, 2023. [https://www.bmj.com/content/383/bmj.p2730?utm\\_source=chatgpt.com&utm\\_medium=email](https://www.bmj.com/content/383/bmj.p2730?utm_source=chatgpt.com&utm_medium=email)

### La FDA, el autismo, la *leucovorina* y la deficiencia cerebral de folato

(The FDA, Autism, Leucovorin and Cerebral Folate Deficiency)

Worst Pills, Best Pills, febrero de 2026

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacias y Utilización 2026; 29(2)*

**Tags:** autismo, leucovorina, Wellcovorin, deficiencia cerebral de folato, GSK, leucovorina cálcica, leucovorina y FDA

Una versión de este artículo se publicó en el número de diciembre de 2025 del boletín Public Citizen's Health Letter.

En una medida muy inusual y sin precedentes, la FDA inició en septiembre de 2025 el proceso de aprobación de los comprimidos de *leucovorina cálcica* (anteriormente comercializados como Wellcovorin y genéricos) para pacientes con deficiencia cerebral de folato —un raro trastorno neurológico que afecta el transporte de folato al cerebro y presenta características similares al autismo— [1].

El folato es una vitamina B esencial que el cuerpo necesita para crear ADN y ARN [2].

Cabe destacar que la iniciativa partió de la FDA, y no de GSK —la empresa que comercializó Wellcovorin tras su primera aprobación en 1983—. Aunque GSK no comercializa *leucovorina* desde la década de 1990, cuando aparecieron las versiones genéricas, el acuerdo de la empresa para actualizar la información para la prescripción permitirá que los fabricantes de *leucovorina* genérica hagan lo mismo [3, 4].

La medida de la FDA forma parte de una narrativa más amplia sobre el interés de la Administración Trump en el autismo. El anuncio, del que se hizo gran publicidad, permitió que los funcionarios promocionaran "una medida audaz —abrir la puerta al primer tratamiento para el autismo reconocido por la FDA—" [5], pese a que la iniciativa fuera relevante para pocos pacientes, a que no hubiera pruebas convincentes de que el fármaco fuera seguro y eficaz para tratar la deficiencia cerebral de folato, y a que se hubieran utilizado procedimientos extraordinarios para facilitar su aprobación.

La *leucovorina* se prescribe normalmente para contrarrestar los efectos tóxicos del *metotrexato*, un fármaco con diversos usos, entre ellos el tratamiento de algunos tipos de artritis, embarazos ectópicos y leucemias, en combinación con otros tratamientos de quimioterapia. La *leucovorina* también se prescribe para tratar las sobredosis accidentales de fármacos que bloquean la acción del ácido fólico, incluyendo el *metotrexato* y otros fármacos que

se utilizan para tratar el cáncer y enfermedades infecciosas.

Las personas con deficiencia cerebral de folato pueden presentar retraso en el desarrollo que se caracteriza por síntomas que se han atribuido al espectro autista como las dificultades en la comunicación y socialización, los procesos sensoriales, comportamientos repetitivos, así como otros problemas de movimiento y coordinación [6].

La deficiencia cerebral de folato es una enfermedad rara. Aunque se desconoce su prevalencia real, la forma genética puede afectar a una por cada millón de personas en todo el mundo [7]. En comparación, en 2022, la prevalencia de trastornos del espectro autista era mucho mayor: uno de cada 31 niños de 8 años en EE UU [8].

La evidencia que respalda la iniciativa de la FDA proviene de "informes de casos publicados [que] proporcionaron datos a nivel de paciente sobre más de 40 pacientes" con la forma genética de la enfermedad, y del "análisis sistemático de la literatura publicada entre 2009 y 2024" que realizó la agencia [9], y no en los sólidos ensayos clínicos que normalmente se requieren para respaldar la inclusión de una indicación adicional en la etiqueta de un medicamento ya aprobado.

Por lo general, para respaldar las actualizaciones del etiquetado de medicamento, las empresas presentan datos clínicos exhaustivos a la FDA. En el caso de la *leucovorina*, GSK presentará la actualización de la etiqueta a petición de la FDA, y ha negado cualquier implicación más allá de eso. Emma Walmsley, directora ejecutiva de GSK dijo que la empresa está respondiendo a "una solicitud administrativa" y añadió: "No tenemos ningún interés comercial, no tenemos ninguna investigación científica y no estamos buscando nada" [10].

A principios de enero de 2026, el análisis de la FDA de los datos sobre la *leucovorina* no se había publicado, y la etiqueta del medicamento no se había actualizado. Aunque es científicamente plausible que la *leucovorina* tenga un papel en el tratamiento de algunas personas con deficiencia genética de folato cerebral confirmada, se desconoce si el medicamento realmente tiene algún efecto [11].

En lugar de iniciar la aprobación de la *leucovorina*, la FDA debió haber pedido a los Institutos Nacionales de Salud, u otra entidad financiadora de la investigación, que patrocinara ensayos clínicos sólidos. Dichos ensayos habrían determinado si el fármaco es seguro y eficaz y, de ser así, cuál es la dosis adecuada y la frecuencia con la que se debe administrar. Además, en lugar de especular sobre si la *leucovorina* podría tener un papel en el tratamiento de la forma autoinmune de la deficiencia cerebral de folato [12, 13], la FDA debió haber pedido que los pacientes con esta forma de la enfermedad se inscribieran en los ensayos clínicos.

## Referencias

1. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Approval of previously withdrawn new drug application for WELLCOVORIN (leucovorin calcium) tablets. Federal Register, FR Doc. 2025-18510. September 24, 2025. <https://www.federalregister.gov/documents/2025/09/24/2025-18510/approval-of-previously-withdrawn-new-drug-application-for-wellcovorin-leucovorin-calcium-tablets>. Accessed November 3, 2025.
2. Folate. Wikipedia. <https://en.wikipedia.org/wiki/Folate>. Accessed November 3, 2025.
3. Chen E. CEO of GSK plays down its role in FDA effort to approve therapy for autism-related condition. *Stat News*. October 15, 2025. <https://www.statnews.com/2025/10/15/gsk-leucovorin-autism-treatment-walmsley/>. Accessed October 31, 2025.
4. Department of Health and Human Services. Autism announcement fact sheet. September 22, 2025. <https://www.hhs.gov/press-room/autism-announcement-fact-sheet.html>. Accessed October 31, 2025.
5. Battacharya J, Makary M, Oz M. The Trump administration's new steps to tackle autism. *Politico*. September 22, 2025. <https://www.politico.com/news/magazine/2025/09/22/autism-trump-nih-fda-cms-op-ed-00575420>. Accessed October 31, 2025.
6. FDA takes action to make a treatment available for autism symptoms. September 22, 2025. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-takes-action-make-treatment-available-autism-symptoms>. Accessed November 3, 2025.
7. Department of Health and Human Services. Autism announcement fact sheet. September 22, 2025. <https://www.hhs.gov/press-room/autism-announcement-fact-sheet.html>. Accessed November 3, 2025.
8. Shaw K, Williams S, Patrick, ME, et al. Prevalence and early identification of autism spectrum disorder among children aged 4 and 8 years  $\frac{3}{4}$  autism and developmental disabilities monitoring network, 16 sites, United States, 2022. *MMWR Surveillance Summaries*. 74(2):1-22; April 17, 2025. <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/74/ss/ss7402a1.htm>. Accessed November 3, 2025.
9. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Approval of previously withdrawn new drug application for WELLCOVORIN (leucovorin calcium) tablets. Federal Register, FR Doc. 2025-18510. September 24, 2025. <https://www.federalregister.gov/documents/2025/09/24/2025-18510/approval-of-previously-withdrawn-new-drug-application-for-wellcovorin-leucovorin-calcium-tablets>. Accessed November 3, 2025.
10. Chen E. CEO of GSK plays down its role in FDA effort to approve therapy for autism-related condition. *Stat News*. October 15, 2025. <https://www.statnews.com/2025/10/15/gsk-leucovorin-autism-treatment-walmsley/>. Accessed November 3, 2025.
11. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Approval of previously withdrawn new drug application for WELLCOVORIN (leucovorin calcium) tablets. Federal Register, FR Doc. 2025-18510. September 24, 2025. <https://www.federalregister.gov/documents/2025/09/24/2025-18510/approval-of-previously-withdrawn-new-drug-application-for-wellcovorin-leucovorin-calcium-tablets>. Accessed November 3, 2025.
12. *Ibid*.
13. Department of Health and Human Services. Autism announcement fact sheet. September 22, 2025. <https://www.hhs.gov/press-room/autism-announcement-fact-sheet.html>. Accessed October 31, 2025.

## Los diagnósticos psiquiátricos no pueden atacar a las personas, pero la cosificación de los problemas de salud mental es perjudicial (*Psychiatric Diagnoses Cannot Attack People, But the Reification of Mental Health Issues Is Harmful*)

Peter C. Gøtzsche

<https://www.madinamerica.com/2026/03/psychiatric-diagnoses-cannot-attack-people-but-the-reification-of-mental-health-issues-is-harmful/>

Es común hablar de los diagnósticos psiquiátricos como si fueran algo natural, como los perros y las bacterias, que puede atacarnos. Dado que esta reificación tiene muchas consecuencias perjudiciales, deberíamos dejar de engañarnos con una semántica errónea.

Así pues, analicemos qué legítima, ejemplificado por dos diagnósticos muy comunes: la depresión y el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH).

### Depresión

Es fácil ver que la afirmación: "Tu estado de ánimo está bajo porque estás deprimido" es vacía porque el estado de ánimo bajo y la depresión son sinónimos.

Sorprendentemente, muy poca gente se da cuenta de que decir que la depresión te afecta también es un sinsentido. Se trata de una argumentación circular, también llamada tautología, del griego *tautologos*, que significa decir lo mismo. La información

es vacía o siempre es cierta, como en esta frase: «Mañana lloverá» o «Mañana no lloverá».

Una descripción no se explica por sí sola [1]. La depresión es la descripción de un conjunto de síntomas que algunas personas experimentan. Es simplemente un nombre, y es erróneo afirmar que la depresión afecta cómo uno se siente, piensa y realiza sus actividades diarias, como se definió originalmente. Sin embargo, la información oficial a la ciudadanía está plagada de este error lógico en relación con todos los trastornos psiquiátricos.

Un sitio web australiano presenta como datos clave que "la depresión es una afección grave de salud mental que afecta cómo te sientes, piensas y realizas tus actividades diarias [2]. Puede hacerte sentir triste, enojado o irritable y hacerte perder el interés en cosas que normalmente disfrutas". No es cierto que la depresión sea una afección grave. La gran mayoría de las personas que reciben un diagnóstico de depresión solo presentan problemas menores.

Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de EE UU **afirman** que "la depresión afecta a unos 16 millones de adultos estadounidenses cada año" [3].

En Dinamarca, el sitio web oficial de una de nuestras cinco regiones **afirma** : «La depresión es un trastorno que puede afectar a cualquier persona: adultos, niños y adolescentes. Si estás deprimido, te has sentido triste o simplemente no muy feliz». Esto es una tautología evidente, como decir: «Tu estado de ánimo está bajo porque estás deprimido» [4].

**Nota de Salud y Fármacos:** Puede seguir leyendo el artículo haciendo clic en el enlace del encabezado.

#### Referencias:

1. Timimi, S. Insane Medicine: How the mental health industry creates damaging treatment traps and how you can escape them. 25 de enero de 2021. Disponible en: <https://www.amazon.com/Insane-Medicine-Industry-Damaging-Treatment/dp/B08TZ2RYDN>
2. Health direct. Depression in men. Free Australian health advice you can count on, disponible en: <https://www.healthdirect.gov.au/depression-in-men>
3. CDC. Mental Health Conditions: Depression and Anxiety. Disponible en: <https://www.cdc.gov/tobacco/campaign/tips/diseases/depression-anxiety.html>
4. Depression in children and adolescents. Midt Region Midtjylland, disponible en: <https://www.sundhed.rm.dk/sundhedstilbud/psykiatri/other-languages/disorders/ny-depression-in-children-and-adolescents/>

### Eficacia incierta y riesgos de la melatonina en niños

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacias y Utilización 2026; 29(2)

**Tags:** melatonina, insomnio, trastornos del sueño, trastornos del ritmo circadiano, síndrome de piernas inquietas, melatonina en niños

#### Aspectos destacados del estudio sobre el consumo de melatonina, patrocinado por la FDA [1]:

- El uso de melatonina en niños y adolescentes aumentó de forma sostenida durante la última década, frecuentemente sin supervisión médica.
- La FDA clasifica la melatonina exógena como un suplemento dietario, lo que evita la exigencia de evidencia sólida de eficacia y seguridad previa a su comercialización.
- Un análisis de 110 productos pediátricos mostró variaciones extremas en el contenido real de melatonina (medido por cromatografía), entre 0 % y 667 % de lo declarado en las etiquetas de los productos evaluados.
- La prevalencia reciente del uso de melatonina aumentó. Solo el 1,3% de los cuidadores estadounidenses informaron haber administrado melatonina a sus hijos durante el período 2017-2018, mientras que en el último mes la prevalencia fue de 18,5% en niños de 5 a 9 años y de cerca de 6% en niños de 1 a 4 años.
- Los cuidadores emplean melatonina para indicaciones no validadas y desplazan intervenciones conductuales, que constituyen la primera línea de tratamiento del insomnio. La ausencia de evaluación clínica previa limita la identificación de causas subyacentes al insomnio en los niños (como trastornos del ritmo circadiano o síndrome de piernas inquietas).
- Las redes sociales y el marketing promueven prácticas inapropiadas, como la administración de suplementos en guarderías o mezclas de principios activos con alimentos tipo "gummies".
- Los casos de ingesta accidental de melatonina [población adulta], notificados a los centros de control de intoxicaciones, aumentaron un 530% entre 2012 y 2021.
- Las visitas a servicios de urgencias por por la ingesta accidental de melatonina por niños aumentaron en 421% entre 2009 y 2020, mientras que disminuyeron para muchos otros medicamentos recetados de consumo habitual.
- La evidencia clínica de ensayos clínicos muestra beneficios a corto plazo: la melatonina de liberación inmediata reduce la latencia de inicio del sueño y aumenta el tiempo total de sueño, mientras que las formulaciones de liberación prolongada reducen los despertares nocturnos. La melatonina de liberación prolongada no se encuentra disponible en EE UU.
- La evidencia proviene principalmente de niños con trastornos del neurodesarrollo; los estudios en niños sanos resultan limitados pero consistentes.
- La evidencia sobre la seguridad a largo plazo del consumo de melatonina por la población pediátrica sigue siendo insuficiente, con incertidumbre sobre los efectos en el desarrollo puberal, el sistema inmune, el crecimiento óseo y la microbiota intestinal.
- Factores genéticos como variaciones en CYP1A2 pueden modificar la exposición a melatonina y su perfil de riesgo. Esta variación genética podría estar presente en el 5 a 10% de la población.
- La comunidad científica propone fortalecer la regulación, promover la educación basada en evidencia generada por grupos independientes, de gran calidad, y priorizar las intervenciones no farmacológicas de higiene del sueño, mientras se impulsa la investigación clínica rigurosa para definir su perfil de seguridad y efectividad a largo plazo en los niños.

#### Fuente Original:

Owens, J. Melatonin for pediatric insomnia: ¿Promise or peril? *American Academy of Sleep Medicine*, 2 de marzo de 2026. Este artículo aparece en el volumen 11(1) de [Montage magazine](https://aasm.org/melatonin-for-pediatric-insomnia/)

**Risperidona en solución oral para niños: sobredosis causadas por jeringas orales inadecuadas***(Risperidone oral solution in children: overdoses caused by unsuitable oral syringes)**Prescrire International 2026; 35 (278): 17-18*Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2026; 29(2)***Tags: Risperidona en niños, trastornos de la conducta asociados a la discapacidad intelectual, sobredosis de risperidona, jeringas de dosificación pediátrica, precaución dosis de risperidona en niños**

- La capacidad de las jeringas orales incluidas en el envase de la solución oral de *risperidona* supera por mucho el pequeño volumen que se debe administrar a los niños, lo que provoca errores. En algunos casos, los niños han recibido hasta 10 veces la dosis prescrita.
- Modificar los prospectos y las graduaciones de algunas jeringas no basta para proteger a los niños de estos errores. Al no tener un producto cuyo envase sea adecuado para uso pediátrico, se debe explicar minuciosamente este peligro a los cuidadores de los niños afectados.

Las soluciones orales de 1 mg/ml del neuroléptico *risperidona* están autorizadas para tratar a niños a partir de los 5 años y a adolescentes con trastornos de la conducta asociados a la discapacidad intelectual. La dosis diaria de *risperidona* para los niños que pesan menos de 50 kg suele ser de 0,25 mg o 0,50 mg (es decir, un volumen de 0,25 ml o 0,50 ml) [1, 2].

**Sobredosis graves notificadas en niños y adolescentes.** En 2024, el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) de la EMA analizó las sobredosis accidentales con soluciones orales de *risperidona* que se habían notificado en varios países europeos y recomendó hacer modificaciones en los resúmenes de las características del producto (RCP) y en los prospectos de los productos en cuestión. Los niños afectados tenían entre 3 y 15 años (edad media 9 años). Tres cuartas partes de los casos de sobredosis fueron graves, y algunos requirieron la hospitalización.

Los efectos adversos observados fueron los que se sabe que ocurren con los neurolépticos, los más frecuentes son: somnolencia, sedación, taquicardia, hipotensión, síntomas extrapiramidales, prolongación del intervalo QT y convulsiones. En casi la mitad de los casos, la dosis de *risperidona* administrada fue 10 veces mayor que la prescrita, por ejemplo, 2,5 mg en lugar de 0,25 mg [3-5].

**Jeringas orales inadecuadas para medir dosis bajas.** A mediados de 2025, en Francia se comercializaban seis soluciones orales que contenían 1 mg de *risperidona* por ml para tratar a niños a partir de los 5 años. Todas se suministraban en frascos multidosis, y los productos que pudimos examinar contenían una jeringa oral con una capacidad total de 3 a 7,5 ml, con diferentes marcas de graduación (mililitros y, a veces, también miligramos, etiquetados con números cada 0,25 o 0,50 ml o mg) [6].

Según el PRAC, las sobredosis notificadas se debieron principalmente a errores cometidos al interpretar el volumen que se debía extraer, ya que las dosis recomendadas para niños pequeños son bajas, generalmente de 0,25 mg o 0,50 mg (que corresponden a volúmenes de 0,25 ml o 0,50 ml). Este volumen puede parecer poco para los cuidadores que miden la dosis, al

compararlo con la gran capacidad de la jeringa oral incluida en la caja. En realidad, estas jeringas están diseñadas para administrar las dosis recomendadas a los adultos (generalmente de 2 mg a 6 mg por día, es decir, de 2 ml a 6 ml) [3-6].

Los casos franceses de sobredosis de *risperidona* en niños, que solicitamos y recibimos de la Agencia Francesa de Productos para la Salud (ANSM), coinciden con esta interpretación. Aproximadamente 30 casos involucraron sobredosis que correspondían a 8 o 10 veces la dosis prescrita. Las causas de los errores incluyeron no entender cómo usar la jeringa (y sus graduaciones) y la capacidad excesiva de la jeringa [7].

La capacidad excesiva de la jeringa también se postuló como causa de errores en un artículo que informó 60 sobredosis de hasta 10 veces la dosis oral de *risperidona* en niños con una mediana de edad de 7 años, registradas en la base de datos del Centro Nacional de Información sobre Intoxicaciones de Israel entre 2020 y 2023. El 85% de los niños fueron hospitalizados. Según los desenlaces que se conocieron, los niños se recuperaron en 24 horas. Los autores consideraron que la capacidad de 3 ml de las jeringas orales provistas con los dos productos en cuestión provocó que los cuidadores de los niños extrajeran 2,5 ml en lugar de 0,25 ml de *risperidona* [8].

En la década de 1990, se informaron sobredosis en recién nacidos, que recibieron hasta 10 veces la cantidad de *zidovudina* en solución oral porque la jeringa oral de 10 ml proporcionada en el envase no era adecuada para las dosis recomendadas para este grupo etario. Aproximadamente una década después, se empezó a comercializar un paquete pediátrico en Francia, que contenía una jeringa de tamaño apropiado [9].

**Modificaciones de los prospectos y las graduaciones de las jeringas orales.** Después de examinar los casos de sobredosis con la solución oral de *risperidona* en niños, el PRAC recomendó modificar los prospectos y agregar la indicación: “*por ejemplo, para 0,25 mg, mida 0,25 ml*” y animar a los cuidadores de niños a prestar atención al medir las dosis. También recomendó agregar ilustraciones y marcar las jeringas con números claramente legibles a intervalos de 0,25 ml y líneas de graduación no numeradas a intervalos de 0,05 ml. Esto ya se hace con algunos productos comercializados en Francia, como Risperdal y Risperidone EG (aunque la jeringa de este último tiene una capacidad de 6 ml) [3-5].

El PRAC no hizo recomendaciones sobre la capacidad total de los dispositivos de dosificación destinados a medir dosis pediátricas, a pesar de que la capacidad excesiva de la jeringa es la causa principal de los errores que provocaron efectos adversos graves [3-5].

**En la práctica,** dados los peligros de estas sobredosis, las modificaciones de los prospectos y las graduaciones más precisas son medidas insuficientes. Hasta que se comercialice un envase pediátrico que contenga una jeringa oral de capacidad adecuada (por ejemplo, 1 ml), a falta de una mejor alternativa, es prudente

elegir un producto que contenga una jeringa de 3 ml (la menor capacidad disponible en Francia) que esté etiquetada con números cada 0,25 mg o, si no está disponible, cada 0,25 ml.

Al recetar o dispensar la solución oral de 1 mg/ml de *risperidona*, es útil proporcionar a los cuidadores del niño una jeringa de 1 ml. Sin importar qué producto elijan, es importante para la seguridad del niño advertir a los cuidadores de los peligros de una sobredosis, explicarles cómo medir la dosis prescrita, dibujar una línea en el émbolo de la jeringa correspondiente al volumen a extraer y asegurarse de que los cuidadores hayan entendido toda la información proporcionada.

#### Referencias

1. “Risperidone: révision des indications chez les enfants, entre autres” *Rev Prescrire* 2009; 29 (308): 425.
2. “Neuroleptiques” Interactions Médicamenteuses Prescrire 2025.
3. Afmps “Surdosage accidentel avec les solutions buvables de rispéridone 1 mg/ml chez les enfants et adolescents: attention à l’administration de la dose exacte et à l’utilisation correcte du dispositif doseur” 8 January 2025: 1 page.

4. ANSM “Rispéridone 1 mg/ml en solution buvable (Risperdal° et génériques): attention aux erreurs médicamenteuses pouvant entraîner un surdosage grave chez les enfants et les adolescents - Lettre aux professionnels de santé” May 2025: 2 pages.
5. EMA “PRAC recommendations on signals” 7 January 2025: 7 pages.
6. ANSM “RCP-Risperdal 1 mg/ml” 9 May 2025 + “Rispéridone Arrow 1 mg/ml” 31 August 2022 + “Rispéridone G 1 mg/ml” 14 February 2022 + “Rispéridone Teva 1 mg/ml” 3 June 2022 + “Rispéridone Viartis 1 mg/ml” 15 April 2024 + “Risperidone Zentiva 1 mg/ml” 17 March 2022.
7. ANSM “Courriel à Prescrire” + “Liste de toutes les notifications d’erreurs médicamenteuses associées à des spécialités de rispéridone en solution buvable (...) rapportées au système national de pharmacovigilance en France” + “fiches denses des cas d’erreurs par ingestion accidentelle de rispéridone en solution buvable retrouvés dans la banque nationale de pharmacovigilance” 30 July 2025: 341 pages.
8. Takagi D et al. “Unraveling tenfold administration errors of oral risperidone solution in children” *Clin Toxicol (Phila)* 2025; 63 (5): 325- 329.
9. “Zidovudine buvable: enfin une présentation adaptée aux nouveaux-nés” *Rev Prescrire* 2004; 24 (255): 742.

### Lítio: insuficiencia renal (*Lithium: renal impairment*)

*Prescrire International* 2026; 35 (278): 53

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2026; 29 (2)*

#### Tags: Trastornos del estado de ánimo tratados con litio, insuficiencia renal inducida por medicamentos, insuficiencia renal y litio

En 2024, un estudio investigó el riesgo de enfermedad renal crónica en pacientes que tomaban *litio*, el “estabilizador del estado de ánimo” de referencia. Utilizando las bases de datos de servicios médicos islandeses que cubrieron el periodo de 2008 a 2017, se estableció una cohorte de adultos diagnosticados con trastornos del estado de ánimo, para los que se contaba con mediciones de la creatinina sérica [1].

Se comparó a 2.025 pacientes tratados con *litio* con 1.173 pacientes que no se habían expuesto al *litio*. La mayoría de los pacientes eran mujeres, con una edad media de 47 años al final del seguimiento, cuya duración media fue de unos cinco años [1].

En el grupo expuesto al *litio*, el 10% de los pacientes presentaron enfermedad renal crónica al menos moderada, frente al 3% en el grupo que no se expuso al *litio*. Tras tomar en cuenta el sexo, la edad y las comorbilidades, el cociente de riesgos (HR) fue de 1,90; intervalo de confianza del 95% (IC95): 1,32-2,75. Este riesgo pareció ser dependiente de la dosis, incluso cuando las concentraciones de *litio* en sangre se encontraban dentro del intervalo terapéutico (0,5 mmol/l a 0,8 mmol/l) [1, 2].

En el subgrupo de pacientes con la mayor concentración media de *litio* en sangre (0,8 mmol/l a 0,99 mmol/l), el riesgo fue cuatro veces mayor que en los controles (HR 4,31; IC95: 2,66-6,99) [1].

El riesgo relativo de padecer enfermedad renal crónica tomando *litio* pareció aumentar con la edad, con tener una tasa de filtrado glomerular (TFG) inicial reducida, con la diabetes y los antecedentes de lesión renal aguda. Los datos analizados en este estudio no incluyeron la exposición a otros fármacos que conllevan un riesgo de insuficiencia renal, ni la posibilidad de padecer deshidratación [1].

La evolución de la insuficiencia renal tras la interrupción del *litio* es variable [2, 3]. En algunos casos se ha observado una regresión, mientras que en otros sigue deteriorándose.

Un equipo sueco estableció una cohorte de 168 pacientes a quienes se había dado seguimiento durante unos cinco años, antes y después de interrumpir el tratamiento con *litio* [4]. El 35% tenía una TFG inferior a 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> en el momento de suspender el *litio*. Tras la interrupción del *litio*, la TFG de estos 168 pacientes descendió, en promedio, en 0,023 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> al año, frente a un descenso de 1,58 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> al año antes de interrumpirlo (p<0,0001).

La ralentización del descenso de la TFG fue más marcada en los pacientes que presentaban los valores más bajos de TFG. En 48 pacientes que reanudaron el tratamiento con *litio*, se observó nuevamente un descenso de la TFG, similar al observado durante el periodo previo de exposición [4].

**En la práctica**, el riesgo de enfermedad renal crónica asociado al consumo de *litio* aumenta en presencia de otros factores de riesgo para insuficiencia renal. Interrumpir el *litio* parece ralentizar la progresión de la insuficiencia renal. Es aconsejable establecer la dosis mínima eficaz de *litio*, vigilar las concentraciones sanguíneas de *litio* y creatinina, y procurar evitar otras causas de lesión renal aguda, especialmente la deshidratación.

#### Referencias

1. Gislason G et al. “Risk of chronic kidney disease in individuals on lithium therapy in Iceland: a nationwide retrospective cohort study” *Lancet Psychiatry* 2024; 11: 1002-1011 + Suppl: 20 pages.
2. ANSM “RCP-Teralithe” 12 September 2024.
3. Lerma EV et al. “Renal toxicity of lithium” UpToDate. www.uptodate.com accessed 25 February 2025: 14 pages.
4. Fransson F et al. “Kidney function decline improves after lithium discontinuation” *J Intern Med* 2025; 297: 289–299.

**Nota de Salud y Fármacos:** El *litio* también está relacionado con deterioro cognitivo, aumento de peso y por tanto apnea del sueño y riesgo de psoriasis. Amplíe esta información aquí:

[https://www.saludyfarmacos.org/boletin-farmacos/boletines/may202501/27\\_de/](https://www.saludyfarmacos.org/boletin-farmacos/boletines/may202501/27_de/)

[https://www.saludyfarmacos.org/boletin-farmacos/boletines/nov202501/32\\_ap/](https://www.saludyfarmacos.org/boletin-farmacos/boletines/nov202501/32_ap/)  
[https://www.saludyfarmacos.org/boletin-farmacos/boletines/nov202501/41\\_in/](https://www.saludyfarmacos.org/boletin-farmacos/boletines/nov202501/41_in/)

## Farmacia

### Poblaciones vulnerables en las que aumenta el riesgo de errores de medicación

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacias y Utilización 2026; 29(2)

**Tags: errores de medicación, adultos mayores, menores de edad, barreras de comunicación, prevención de errores de medicación**

Según el Consejo Nacional de Coordinación para la Prevención y el Control de Errores de Medicación, el error de medicación se define como “cualquier evento prevenible que pueda causar o conducir al uso inapropiado de medicamentos, o a que el paciente sufra daños mientras el medicamento está bajo el control del profesional de la salud, el paciente o el consumidor...” [1].

En EE UU, cada año, los errores de medicación obligan a más de 1,5 millones de personas a acudir a los servicios de urgencias y provocan entre 44.000 y 98.000 muertes hospitalarias, generando alrededor de US\$50 millones en gastos sanitarios, discapacidad y pérdida de productividad [1].

Para Kathleen Kenny, farmacéutica comunitaria con doctorado del Centro de Ciencias de la Salud de la Universidad de Colorado y más de 30 años de experiencia como farmacéutica [1], los errores de medicación constituyen un grave problema de salud pública que afecta desproporcionadamente a poblaciones vulnerables como niños, adultos mayores y personas con baja alfabetización en salud.

Kenny atribuye los errores de medicación a que estos grupos poblacionales tienen mayor susceptibilidad a los efectos adversos y enfrentan una serie de variables fisiológicas, dificultades cognitivas, regímenes farmacológicos complejos y barreras de comunicación que dificultan su adherencia al tratamiento.

#### Menores de edad

Tienen una fisiología distinta que afecta la farmacocinética y la farmacodinámica de los medicamentos, lo que aunado a los cambios propios del desarrollo y a la dificultad para administrar fármacos a la población pediátrica, exige especial atención al momento de prescribir (especialmente al calcular la dosificación), dispensar y administrar los medicamentos para disminuir la probabilidad de error en menores de edad.

Los errores de medicación son más frecuentes en lactantes y niños pequeños que en niños mayores, y hasta en un 80% de los casos ocurren en el hogar. Por otra parte, la limitada capacidad para identificar y comunicar los síntomas relacionados con los medicamentos favorece el retraso en la detección de errores de medicación pediátricos [1].

#### Adultos Mayores

Los cambios fisiológicos propios del envejecimiento reducen la capacidad de metabolizar y excretar los medicamentos, prolongando su vida media y provocando su acumulación en el organismo. La coexistencia de varias enfermedades crónicas aumenta la probabilidad de polifarmacia (uso regular de cinco o más medicamentos simultáneamente) en el adulto mayor y consecuentemente aumentan las interacciones medicamentosas, incrementando el riesgo de que ocurran errores de medicación y efectos adversos.

Además, el deterioro cognitivo afecta la capacidad para seguir las indicaciones sobre la administración de medicamentos y recordar los horarios. La pérdida de la capacidad para comprender las instrucciones y/o la pérdida de la memoria pueden tener consecuencias graves (a veces fatales) en los adultos mayores.

Se estima que el 60% de los errores de medicación entre los adultos mayores ocurren durante las transiciones de atención entre diferentes centros de salud. El intercambio de información entre múltiples equipos de atención aumenta la probabilidad de errores de medicación [1].

#### Barreras de comunicación y de alfabetización en salud que favorecen errores de medicación

Kenny menciona que la alfabetización sanitaria es la capacidad de una persona para encontrar, comprender y utilizar información sanitaria para tomar decisiones, y cuando a los niveles bajos de alfabetización en salud se suman a las barreras del lenguaje, se dificulta la comunicación entre los pacientes y el personal de salud, favoreciendo la ocurrencia de errores de medicación [1]. En este contexto Kenny subraya la importancia de contar con traductores y con materiales informativos sobre prescripción adecuada en varios idiomas.

Finalmente, Kenny concluye que los errores de medicación en las poblaciones pediátricas, adultos mayores y aquellas comunidades con baja alfabetización en salud, se deben a la convergencia de las vulnerabilidades específicas de cada paciente, y puede tener consecuencias graves que incluyen la muerte.

Kenny resalta el papel fundamental de los farmacéuticos en la mitigación de los riesgos, al ofrecer asesoría adaptada a cada población e implementar controles de seguridad que prevengan la ocurrencia de esos errores.

#### Fuente original:

Kenny, K. Limited Health Literacy and Language Proficiency. *Pharmacy Times*, 24 de diciembre de 2025.

<https://www.pharmacytimes.com/view/medication-errors-disproportionately-affect-vulnerable-populations>

## Sistemas Personalizados de Dosificación en el País Vasco (España)

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacias y Utilización 2026; 29(2)

**Tags:** Sistemas Personalizados de Dosificación, SPD, uso adecuado de medicamentos, simplificar esquemas terapéuticos, reducción de errores de medicación

Se ha puesto en marcha un programa que fortalece el uso adecuado de medicamentos por personas vinculadas a los servicios sociales y preceptores de una prestación económica para cuidados familiares en el Departamento de Salud del País Vasco, a través de su dirección de Farmacia, con el apoyo del Colegio Oficial de Farmacéuticos de Gipuzkoa [1].

El modelo integra a la farmacia comunitaria en la gestión del tratamiento farmacológico y prioriza el acceso, la adherencia y la seguridad terapéutica.

Las farmacias colaboran de forma directa con cuidadores y auxiliares domiciliarios en la adquisición, conservación y administración de los fármacos. Los profesionales farmacéuticos organizan la medicación mediante sistemas personalizados de dosificación (SPD) con frecuencia semanal o quincenal, lo que permite simplificar esquemas terapéuticos complejos.

El programa abarca 61 municipios de Gipuzkoa, involucra cerca de 1.000 pacientes y 280 farmacias, que prepararon más de 18.000 blísteres en 2025 [1].

La implementación del SPD reduce errores de medicación, olvidos y confusiones, especialmente en pacientes polimedicados, con deterioro cognitivo o dependencia. Los cuidadores experimentan menor carga y mayor confianza en la administración del tratamiento. El seguimiento farmacoterapéutico facilita la detección de duplicidades, problemas de seguridad y eventos adversos, lo que mejora la efectividad del tratamiento.

Este enfoque refuerza el rol de la farmacia comunitaria como agente clave en salud pública y responde al envejecimiento poblacional y al aumento de enfermedades crónicas mediante intervenciones que optimizan la autonomía y la calidad de vida.

**Nota de Salud y Fármacos:** Amaina Unamuno es una farmacéutica que participa en la iniciativa de ayuda con la preparación de los fármacos, destacando el importante valor social de las farmacias. Puede leer la entrevista completa que dio Amaina a El Global Farma en el enlace que aparece con la cita a la fuente original.

### Fuente Original:

1. García-Gómez, G. SPD en farmacias para usuarios de Servicios Sociales: “Vemos a diario dificultades para manejar medicación” El Global Farma, 20 de febrero de 2026.

<https://elglobalfarma.com/farmacia/spd-servicios-sociales-farmacia-dificultades-medicacion/>

## El papel de los farmacéuticos en la profilaxis del VIH: una revisión exploratoria de los servicios, intervenciones y resultados de los farmacéuticos

*(Role of pharmacists in HIV prophylaxis: a scoping review of pharmacists' services, interventions and outcomes)*  
G.M.B. Tiguman, A.V. Barbosa das Dores, P.M. Aguiar.  
*J Int AIDS Soc.* 2026 Feb;29(2):e70090. doi: 10.1002/jia2.70090.  
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12930320/>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacias y Utilización 2026; 29(2)*

**Tags:** papel de farmacéuticos en profilaxis VIH; servicios farmacéuticos y VIH, intervenciones de farmaceutas en prefilaxis de VIH, farmacéuticos, servicios farmacéuticos, profilaxis preexposición, profilaxis postexposición, prevención del VIH, investigación en farmacias

### Resumen

**Introducción.** El VIH sigue siendo un importante desafío de salud pública a nivel mundial, con casi 1,3 millones de nuevos casos anuales. A pesar de la eficacia de la profilaxis preexposición (PrEP) y la profilaxis postexposición (PEP), persisten las barreras para el acceso, el inicio y la adherencia.

Los farmacéuticos, como profesionales sanitarios accesibles con experiencia en medicamentos, participan cada vez más en la prevención del VIH. Sin embargo, el alcance y el impacto de los servicios de profilaxis liderados por farmacéuticos no se han sintetizado de forma exhaustiva.

Este estudio tuvo como objetivo mapear y caracterizar la evidencia existente sobre los servicios, las intervenciones y los resultados de los farmacéuticos en la profilaxis del VIH.

**Métodos.** Se realizó una revisión exploratoria mediante búsquedas en Medline (PubMed), Embase, Scopus y LILACS, complementada con literatura gris (Google Scholar) hasta mayo de 2025. Los estudios elegibles eran las investigaciones originales que describían actividades o intervenciones clínicas relacionadas con la profilaxis del VIH, dirigidas por farmacéuticos.

Dos revisores independientes llevaron a cabo la selección de los estudios y la extracción de los datos. Las funciones de los farmacéuticos se categorizaron según la Federación Farmacéutica Internacional (FIP) y la Herramienta de Caracterización de la Intervención Farmacéutica (DEPICT), versión 2. El impacto de los farmacéuticos en los resultados de la atención se categorizó

considerando resultados económicos, clínicos, humanísticos y los relacionados con el proceso.

**Resultados.** De los 2.736 registros recuperados en las búsquedas, se incluyeron 26 estudios publicados entre 2014 y 2025, realizados predominantemente en EE UU (n = 21). Los farmacéuticos suelen ofrecer atención directa al paciente (p. ej., asesoría, prescripción de PrEP/PEP, seguimiento de la adherencia, solicitud de pruebas de laboratorio), facilitan el acceso a la medicación y colaboran con otros profesionales sanitarios mediante diversos métodos de comunicación (presencial, telefónica, escrita, videoconferencia), especialmente en atención primaria y en farmacias comunitarias.

La autonomía de los farmacéuticos para prescribir y solicitar pruebas de laboratorio se observó en varios estudios, tanto en modelos de práctica independiente como colaborativa. Veinte estudios informaron resultados positivos en el proceso, como un

mayor inicio, adherencia y retención en la PrEP, mientras que un menor número evaluó los resultados clínicos (n = 8), económicos (n = 2) o humanísticos (n = 1).

**Discusión.** Ampliar los servicios liderados por farmacéuticos, especialmente en regiones con escasos recursos, representa una estrategia prometedora para mejorar el acceso, el inicio y la adherencia a la prevención del VIH. Se requieren investigaciones sobre los resultados económicos y los centrados en el paciente para fundamentar la integración de los farmacéuticos en las estrategias de prevención del VIH.

**Conclusiones.** Los farmacéuticos desempeñan un papel cada vez más importante y multifacético en la profilaxis del VIH en diversos entornos sanitarios. La evidencia respalda la expansión de los modelos liderados por farmacéuticos mediante legislación favorable, políticas de reembolso y colaboración interprofesional.

## Transformación del mercado farmacéutico en Colombia

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacias y Utilización 2026; 29(2)

El estudio *What's next for pharmacies in Latin America* de McKinsey & Company analiza el comportamiento de cerca de 2.000 consumidores en 14 países, incluido Colombia, y evalúa más de 70 variables. Los resultados muestran un cambio acelerado en el mercado farmacéutico impulsado por el costo de los medicamentos, la adopción de genéricos y la demanda de nuevos servicios.

### El gasto de bolsillo impulsa estas decisiones.

Más del 30% de los consumidores en Colombia destina más de COP\$100.000 (US\$28) mensuales a medicamentos no cubiertos.

En este contexto, el 75% de los consumidores acepta cambiar los medicamentos originales de marca por fármacos genéricos, si obtiene ahorros y recibe la recomendación farmacéutica. Esta preferencia posiciona a los genéricos y a algunos medicamentos multifuente (también conocidos como medicamento "de marca" en Colombia) como una palanca clave del crecimiento.

### El precio define el comportamiento del usuario.

Cerca del 40% de los consumidores ha cambiado de farmacia en los últimos años por el costo de los medicamentos.

La proximidad de las farmacias es muy relevante porque el 75% de los consumidores eligen su farmacia por la cercanía y la mayoría tarda menos de diez minutos en llegar, aunque este atributo no asegura la fidelización de clientes.

### La experiencia de compra también enfrenta limitaciones operativas.

La falta de disponibilidad de medicamentos impulsa los cambios de farmacia; cuatro de cada diez consumidores que no lograron comprar su tratamiento atribuyen el problema a quiebres de inventario.

### El mercado muestra apertura a nuevos modelos.

El 31% de los consumidores pagaría más de COP\$60.000 mensuales por planes que integren servicios de bienestar, prevención y beneficios asociados. Aunque cerca del 95% de los consumidores manifestaron interés en las herramientas digitales de salud, el uso de los canales digitales disponibles para adquirir medicamentos aún permanece bajo.

El estudio concluye que las farmacias que optimicen los costos, fortalezcan la disponibilidad de productos y amplíen su oferta hacia servicios integrales, lograrán una mejor posición competitiva y capturarán el crecimiento del sector en los próximos años.

### Fuente Original:

Guerrero, D. El auge de los genéricos: La estrategia de ahorro que transforma el mercado farmacéutico. *Bloomberg Línea*, 21 de febrero de 2026. <https://www.bloomberglinea.com/latinoamerica/colombia/el-auge-de-los-genericos-la-estrategia-de-ahorro-que-transforma-el-mercado-farmacaceutico/>

## De la farmacia a la hemodiálisis: cómo el uso indiscriminado de medicamentos amenaza la función renal

(Da farmácia à hemodiálise: como o uso indiscriminado de medicamentos ameaça a função renal)

I. Araújo de Assis Pantaleão; M. Melo Peixoto; L. Rodrigues Azevedo de Bessa; F.L. de Souza Filho; J.V. Pereira Almeida et al.

*Anais da Semana Universitária e Encontro de Iniciação Científica* 2025; 1 (1). ISSN: 2316-8226

<https://publicacoes.unifimes.edu.br/index.php/anais-semana-universitaria/es/article/view/5649>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Farmacovigilancia* 2026; 29(2)

**Tags:** Nefrotoxicidad, Lesión renal aguda, Medicamentos nefrotóxicos, Insuficiencia renal, Farmacovigilancia

### Resumen

La nefrotoxicidad inducida por fármacos es una causa importante de lesión renal aguda en pacientes hospitalizados, representa hasta el 60 % de los casos de lesión renal aguda y entre el 19% y el 26% de todas las lesiones renales ocurridas en el ámbito hospitalario. Esto se debe a que los riñones, debido a su alta capacidad de filtración y actividad metabólica, son particularmente vulnerables a los efectos tóxicos de diversos medicamentos, incluyendo antibióticos, antiinflamatorios, agentes quimioterapéuticos y medios de contraste.

El objetivo de este estudio es analizar la relación entre el uso indiscriminado de medicamentos y el desarrollo de nefrotoxicidad, identificando los principales grupos farmacológicos involucrados y los mecanismos fisiopatológicos asociados con la lesión renal inducida por fármacos.

Se trata de una revisión bibliográfica integradora, con búsquedas realizadas en las bases de datos PubMed, SciELO, Kidney International Reports y BMC Nephrology, utilizando los descriptores "nefrotoxicidad", "lesión renal aguda" y "fármacos nefrotóxicos", así como sus términos respectivos en inglés.

Los criterios de inclusión fueron: artículos originales; revisiones bibliográficas y noticias institucionales, con fechas de publicación entre 2019 y 2025.

Los resultados principales confirman que los antibióticos, en particular los aminoglucósidos, la anfotericina B y la vancomicina, se encuentran entre los medicamentos más frecuentemente asociados con nefrotoxicidad. Además, los antiinflamatorios no esteroideos y los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina también presentan un potencial nefrotóxico significativo, cuyo daño puede manifestarse a través de diferentes mecanismos, incluyendo necrosis tubular aguda, nefritis intersticial y alteraciones hemodinámicas renales.

La discusión de los hallazgos resalta que la prevención de la nefrotoxicidad inducida por fármacos requiere estrategias de prescripción racionales, un monitoreo adecuado de la función renal y la implementación de protocolos de farmacovigilancia.

El reconocimiento temprano de los signos de daño renal y la interrupción o ajuste de la dosis de los medicamentos nefrotóxicos son fundamentales para prevenir la progresión a insuficiencia renal crónica. Las limitaciones incluyen las restricciones de tiempo y la heterogeneidad metodológica de los estudios incluidos, lo que subraya la necesidad de nuevas investigaciones prospectivas y estandarizadas para explorar con mayor profundidad los mecanismos de la nefrotoxicidad y mejorar las estrategias preventivas.

Se concluye que el uso indiscriminado de medicamentos representa una amenaza significativa para la función renal, lo que hace esencial adoptar medidas preventivas y fortalecer la formación farmacológica entre los profesionales sanitarios para reducir la incidencia de nefrotoxicidad inducida por fármacos y sus graves consecuencias clínicas.

## Utilización

### La OPS pide reforzar la farmacovigilancia ante reportes de uso indebido de medicamentos GLP-1 indicados para tratar la obesidad en adultos

Organización Panamericana de la Salud, 3 de marzo de 2026

<https://www.paho.org/es/noticias/3-3-2026-ante-reportes-uso-indebido-medicamentos-glp-1-indicados-para-tratar-obesidad>

La Organización Panamericana de la Salud (OPS) instó a los países de la región de las Américas a reforzar la vigilancia y asegurar el uso adecuado de los medicamentos agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1), ante reportes crecientes de efectos adversos asociados a su uso indebido.

En una alerta epidemiológica publicada el 27 de febrero de 2026, la OPS señala que en los últimos meses varios países han informado eventos adversos de diversa gravedad vinculados al uso de estos medicamentos —como semaglutida, dulaglutida, liraglutida, tirzepatida, entre otros—, indicados para el tratamiento de la diabetes tipo 2 bajo criterios específicos y, en algunos casos, para la obesidad.

La obesidad es reconocida como una enfermedad crónica que requiere un abordaje integral y sostenido. En este contexto, la OPS subraya que el uso de intervenciones farmacológicas debe evaluarse cuidadosamente dentro de modelos de atención multidisciplinarios centrados en la persona, considerando el perfil clínico individual, las comorbilidades y la relación beneficio-riesgo de cada opción terapéutica.

Los medicamentos GLP-1 actúan regulando el apetito y el metabolismo, pero su uso debe limitarse a las indicaciones aprobadas y enmarcarse en un plan clínico estructurado con monitoreo periódico. La OMS ha emitido [orientaciones globales](#) sobre su uso adecuado y supervisado, basadas en evidencia científica actualizada.

En febrero de 2026, el Comité de Expertos de la OMS para la Selección y Uso de Medicamentos Esenciales apoyó la publicación de la 24ª edición de la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales, en la que se recomendó la inclusión de semaglutida, dulaglutida, liraglutida y tirzepatida como terapias adicionales en adultos con diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular o renal crónica establecida, que, además, tienen obesidad (IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>). El comité no recomendó el uso de estos productos en personas con obesidad sin diabetes tipo 2 ni otras comorbilidades.

Los efectos adversos más frecuentemente reportados son gastrointestinales y suelen ser transitorios. No obstante, se han descrito eventos menos frecuentes, pero potencialmente graves, como pancreatitis aguda, enfermedad biliar y obstrucción intestinal, además de otros riesgos poco comunes que continúan en evaluación.

La OPS advierte que la creciente demanda de estos medicamentos puede impulsar su comercialización por canales no oficiales, incluidos internet y redes sociales, lo que incrementa el riesgo de exposición a productos falsificados, no autorizados o de calidad subestándar. Estos productos pueden contener dosis incorrectas, principios activos distintos o ingredientes no declarados, lo que puede derivar en fracaso terapéutico, reacciones adversas graves y otras complicaciones, además de generar costos adicionales para los pacientes y los sistemas de salud.

En la región de las Américas, varias autoridades regulatorias han emitido comunicaciones sobre el uso fuera de indicación y la detección de productos falsificados o no autorizados. La OPS subraya que el uso con fines exclusivamente estéticos, sin una evaluación clínica integral ni indicación médica, puede exponer a las personas a riesgos innecesarios y desviar recursos destinados a quienes presentan indicaciones médicas claras.

La OPS recomienda a los países:

- Asegurar que el uso de agonistas GLP-1 se limite a las indicaciones aprobadas por la autoridad regulatoria nacional, en el contexto de un plan integral y de largo plazo de manejo de la obesidad o la diabetes, según corresponda.
- Capacitar al personal de salud sobre riesgos, interacciones, contraindicaciones y signos de alarma.
- Fortalecer los sistemas nacionales de farmacovigilancia para detectar y notificar oportunamente eventos adversos, incluidos aquellos asociados al uso fuera de indicación o a la adquisición por canales no autorizados.

- Intensificar la supervisión del mercado farmacéutico y la cadena de suministro para prevenir la circulación de productos subestándar o falsificados.
- Desarrollar estrategias de comunicación dirigidas a la población y al personal de salud, que informen sobre los riesgos del uso sin supervisión médica y sobre los canales oficiales de notificación de eventos adversos.

La Organización enfatiza que estos medicamentos deben utilizarse exclusivamente bajo prescripción médica y con seguimiento clínico adecuado, y reitera la importancia de reforzar la cooperación entre autoridades regulatorias nacionales y redes regionales para la detección y gestión de riesgos emergentes.

#### Comentario de Salud y Fármacos:

Tratar la obesidad con medicamentos es ignorar la influencia que ejercen los determinantes socioeconómicos de la salud como la pobreza, el acceso limitado a alimentos saludables (tanto desde el punto de vista geográfico, como económico), las dificultades para combinar el trabajo con la alimentación adecuada, el menor acceso a la educación en las comunidades vulnerables, la desinformación sobre cómo llevar estilos de vida saludables, la publicidad engañosa y excesiva que incita al sobreconsumo de GLP-1, y la falta de espacios seguros y acompañamiento para incentivar la actividad física.

Medicalizar el sobrepeso y la obesidad de casos no mórbidos es una práctica que desplaza intervenciones necesarias a nivel comunitario y restringe los cambios estructurales que deberían hacerse en las políticas públicas para modificar los determinantes socioeconómicos que favorecen el sobrepeso, la obesidad y el sedentarismo.

Además, la medicalización de condiciones susceptibles de mejora mediante cambios en el estilo de vida puede generar dependencia de tratamientos muy costosos, con la posibilidad de que se recupere el peso perdido una vez suspendidas las terapias GLP-1, expone a eventos adversos innecesarios e impacta negativamente los presupuestos de los sistemas de salud. De aquí que lo más importante son los cambios de hábitos, comportamientos y políticas que propicien una alimentación y un peso más saludable.

Los excepcionales casos mórbidos de obesidad se podrán beneficiar del uso de estos productos, pero esas intervenciones farmacológicas deberán ir acompañadas de cambios en el estilo de vida, apoyo psicológico y seguimiento para que los beneficios sean sostenibles a lo largo del tiempo.

#### La farmacia llegó al río

M. Fontana

Revista de la OFIL, septiembre 2024

[https://www.ilaphar.org/wp-content/uploads/2024/10/Art\\_Esp\\_Contaminacion\\_2408191.pdf](https://www.ilaphar.org/wp-content/uploads/2024/10/Art_Esp_Contaminacion_2408191.pdf) *(de libre acceso en español)*

**Tags:** farmacontaminación, química verde, residuos de medicamentos, contaminación del agua con fármacos

#### Resumen

Con el envejecimiento poblacional y los hábitos de vida modernos los fármacos son recursos de consumo creciente. Globalmente se consumen toneladas de medicamentos; para 2019 se estimaron 1,8 billones de días de tratamientos; la tasa

de uso ya ha superado el crecimiento demográfico y económico lo cual produce a su vez una farmacontaminación creciente que altera seriamente los ecosistemas. Este fenómeno necesita mayor estudio y soluciones prioritarias.

Esta investigación describe herramientas que aportan a la mitigación del problema.

**Figura 1: Vías de ingreso ambiental de fármacos**



**Metodología:** Revisión sistemática narrativa sobre herramientas de control regulatorias, empresariales / productivo, asistenciales / comunitarias y de infraestructura de la farmacontaminación para anticipar los daños ambientales de medicamentos de uso humano.

**Resultados:** Se identificaron varias herramientas de control:

- La Evaluación de Riesgo Ambiental se enfoca en los riesgos del uso, almacenamiento y eliminación de medicamentos y se utiliza al autorizar sustancias nuevas o renovar antiguas,
- La inclusión de información ambiental en el etiquetado,
- Replantear las normativas, protocolos y operaciones de revalidación de productos no utilizados y uso de envasado inteligente,
- Uso de instrumentos legales y financieros para promover la producción y el diseño sustentable de medicamentos,

- Aplicar análisis del ciclo de vida del medicamento; química verde; economía circular,
- Responsabilidad extendida del productor y de la innovación industrial,
- Ajustar la producción a la demanda sanitaria real,
- Abandonar las prácticas distorsivas de consumo (muestras médicas),
- Incorporar el uso racional y descarte comunitario de medicamentos, la prescripción individualizada y la selección institucional sostenible de medicamentos,
- Intensificar el rol profesional del farmacéutico como líder del cambio en la gestión sustentable, la implementación de programas sistémicos posconsumo y el liderazgo en soluciones basadas en sus capacidades técnicas.
- Enfrentar el reto de adaptar las plantas de tratamiento con tecnología sustentable prioritariamente (según riesgo),
- Trabajo multinivel colaborativo.

**Conclusiones.** Los medicamentos son recursos complejos que derivan de operaciones que dañan el ambiente. Todo insumo utilizado implica una marca más en la huella ambiental que el sistema sanitario aporta por lo que es importante aplicar las herramientas descritas en esta revisión según los diferentes escenarios.

La solución al creciente problema de la farmacontaminación se hará efectiva cuando todos los actores involucrados asuman las responsabilidades que les compete, especialmente desde los gobiernos asumiendo el liderazgo del rol preventivo.

Es paradójico que un recurso creado para sanar se convierta en un desperdicio que contamina el medio ambiente, y termina empeorando la salud de las comunidades.

### Los medicamentos y su huella ambiental: estudio exploratorio de la gestión de sus residuos en una ciudad argentina

M. Fontana

*Revista de Ciencias Ambientales (Trop J Environ Sci)*, 2025; 59(2), pag 1-19; e-ISSN: 2215-3896

<https://doi.org/10.15359/rca.59-2.2> *(de libre acceso en español y portugués)*

**Tags:** contaminantes emergentes; economía circular; farmacontaminación; residuos farmacéuticos; riesgo ambiental de medicamentos

**Introducción:** La farmacontaminación es un tema que preocupa de modo creciente a nivel mundial, y Latinoamérica no es la excepción. Sin embargo, los datos sobre este fenómeno en la región siguen siendo limitados. Este estudio aborda una de las aristas del problema: la generación y gestión de residuos de medicamentos en el ámbito sanitario.

**Objetivo:** Caracterizar la generación y gestión de residuos de medicamentos provenientes de instituciones sanitarias, incluyendo farmacias comunitarias, establecimientos sanitarios con y sin internación, droguerías y veterinarias. Adicionalmente, analizar la operatoria y normativa asociada a estos residuos en los entes de control de la ciudad de Neuquén, Argentina (2023).

**Metodología:** Estudio observacional, transversal y prospectivo. La información fue recolectada mediante encuestas validadas, aplicadas a una muestra estratificada proporcional de 114 establecimientos sanitarios, y a través de entrevistas con representantes de los entes de control.

**Resultados:** Todos los establecimientos cumplen con las normativas ambientales vigentes. Las droguerías presentan una mejor gestión, así que destacan en trazabilidad, estandarización y capacitación. Aunque se utiliza el control de *stock*, se aplican pocas estrategias secundarias para reducir residuos y existe una insuficiente valorización de materiales. Si bien hay una actitud municipal proactiva para el control de la farmacontaminación, esta no cuenta con un respaldo efectivo de otros niveles gubernamentales.

**Conclusiones:** La gestión de residuos de medicamentos en las instituciones sanitarias estudiadas presenta oportunidades de mejora. Según las variables evaluadas, el uso de herramientas y estrategias recomendadas para la gestión de calidad es limitado. Existe un compromiso positivo en el nivel municipal, pero no se replica en todas las instancias de gobierno. Además, la percepción y visibilidad de la farmacontaminación y sus riesgos es baja entre las personas involucradas en la cadena de uso de medicamentos.

### Gestión posconsumo de medicamentos en Argentina: escenario local frente al contexto internacional

M Fontana, E Vicentín, N Gonzalez-Vidal

Rev Salud ambient 2023; 23(2):174-183

<https://ojs.diffundit.com/index.php/rsa/article/view/1422/1567> (de libre acceso en español)

**Tags:** contaminantes emergentes; farmacontaminación; gestión posconsumo; residuos farmacéuticos

#### Resumen

A medida que aumenta la esperanza de vida y la población envejece también aumenta el volumen de medicamentos consumidos. Una de las consecuencias negativas de esta demanda es la cantidad de residuos farmacéuticos, desechados en los domicilios ya sea por encontrarse vencidos, dañados o en desuso. Su adecuada eliminación resulta fundamental a fin de evitar daños al ambiente, que de manera directa o indirecta impacta en la salud humana.

Por esta razón, los países suelen incluir en sus agendas las políticas ambientales que buscan mitigar las consecuencias de esta farmacontaminación. Así se implementan programas que suelen ser coordinados por las autoridades sanitarias locales, los

cuales tienen como objetivo reducir el riesgo de contaminación del medio ambiente y la afectación de la salud pública. En Argentina, en cambio, se evidencia un vacío legal en lo concerniente al abordaje de la farmacontaminación.

Los resultados obtenidos en este trabajo permiten detectar 55 acciones concretas, promovidas por diversos entes, que van desde la concientización poblacional hasta la implementación de herramientas puntuales de gestión posconsumo.

En virtud de los resultados obtenidos a partir de iniciativas emprendidas por organizaciones civiles y profesionales, se denota que para resolver esta problemática se requiere el compromiso político por parte de las autoridades gubernamentales para instaurar políticas nacionales que, al ser acatadas, produzcan beneficios que perduren en el tiempo.

### Automedicación y aumento del uso indebido de opioides y otras sustancias en México

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización 2026; 29(2)

**Tags:** uso inapropiado de medicamentos, consumo de opioides, tramadol, fentanilo, uso indebido de medicamentos, consumo experimental de marihuana, anfetaminas

La Encuesta Nacional de Consumo de Drogas, Alcohol y Tabaco (ENCODAT) mostró un aumento sostenido en el consumo de opioides y en el uso indebido de medicamentos en México entre 2016 y 2025 [1]. El consumo de opioides pasó de 0,1% a 1,4% en la población de 12 a 65 años, mientras que el uso indebido de medicamentos aumentó de 1,3% a 2,5%. Las autoridades atribuyen este incremento principalmente a la automedicación, en especial de fármacos que previamente se adquirían sin prescripción, como el *tramadol*.

El análisis evidenció cambios heterogéneos por sustancia. El consumo no médico de *fentanilo* disminuyó de 0,2 % a 0,1 %, lo que el gobierno de la presidenta Claudia Sheinbaum relaciona con los resultados positivos de las intervenciones preventivas implementadas en las escuelas.

El consumo experimental de marihuana en adolescentes también disminuyó, pasó de 5,3% a 3,7%, mientras que el uso de sustancias alucinógenas aumentó en adolescentes y adultos. Los

estimulantes tipo anfetamínico mostraron una reducción en adolescentes, pero un incremento en adultos.

Estos resultados posicionan la automedicación como un determinante clave del uso inapropiado de medicamentos, y debe orientar el fortalecimiento de más acciones efectivas a nivel regulatorio y educativo. En consecuencia, el gobierno mexicano plantea fortalecer la educación sanitaria, la restricción del acceso a opioides sin prescripción y la focalización de nuevas intervenciones para lograr un mejor control del consumo de metanfetaminas, sustancias alucinógenas y otros productos de uso indebido.

La ENCODAT, basada en 19.200 encuestas, ofrece con estos hallazgos insumos importantes para ajustar las políticas públicas, fortalecer la orientación clínica y priorizar la prevención del uso indebido en entornos escolares.

#### Fuente Original:

Arciniegas-Villa, Y. Aumenta consumo de opioides en México hasta 1.4%, posiblemente por automedicación con analgésicos. *Fortuna, Negocios y Finanzas*, 23 de diciembre de 2025.

<https://revistafortuna.com.mx/2025/12/23/aumenta-consumo-de-opioides-en-mexico-hasta-1-4-posiblemente-por-automedicacion-con-analgescicos/>