

Boletín Fármacos: *Farmacovigilancia*

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



SALUD
Y FÁRMACOS

Volumen 27, número 3, agosto 2024



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.

Asesores en Farmacología

AlbínChaves, Costa Rica
Rogelio A. Fernández Argüelles, México
Mariano Madurga, España

Corresponsales

Rafaela Sierra, Centro América
Raquel Abrantes, Brasil

Webmaster

People Walking

Equipo de Traductores

Nazarena Galeano, Argentina
Araceli Hurtado, México
Enrique Muñoz Soler, España

Comunicadora

Andrea Carolina Reyes Rojas, Colombia

Editores Asociados

Albín Chaves, Costa Rica
Anahí Dresser, México
José Humberto Duque, Colombia
Carlos Durán, Ecuador
Juan Erviti, España

Jaime Escobar, Colombia
Eduardo Espinoza, El Salvador
Rogelio A. Fernández Argüelles, México
Corina Bontempo Duca de Freitas, Brasil
Duilio Fuentes, Perú
Adriane Fugh-Berman, Estados Unidos
Volnei Garrafa, Brasil
Sergio Gonorazky, Argentina
Alejandro Goyret, Uruguay
Fernando Hellmann, Brasil
Luis Eduardo Hernández Ibarra, México
Óscar Lanza, Bolivia
René Leyva, México
Mariano Madurga, España
Ricardo Martínez, Argentina
Gonzalo Moyano, Argentina
Peter Maybarduk, Estados Unidos
Gabriela Minaya, Perú
Julián Pérez Peña, Cuba
Francisco Rossi, Colombia
Luis Carlos Saíz, España
Bruno Schlemper Junior, Brasil
Jan Helge Solback, Noruega
Juan Carlos Tealdi, Argentina
Federico Tobar, Panamá
Claudia Vaca, Colombia
Susana Vázquez, Perú
Emma Verástegui, México
Claude Verges, Panamá

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

Los materiales que se envíen para publicarse en uno de los números deben ser recibidos con treinta días de anticipación a su publicación. El envío debe hacerse preferiblemente por correo electrónico, a ser posible en Word o en RTF, a Núria Homedes (nhomedes@hotmail.com). 632 Skylda Dr, El Paso Tx 79912. Teléfono: (202) 9999079. ISSN 2833-1281 (formato: en línea). DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.13379448>

Índice

BF: Farmacovigilancia 2024; 27 (3)

Novedades sobre la Covid

Revisión de la evidencia sobre los efectos adversos de la vacunación contra la covid-19 y de la administración intramuscular de vacunas. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. 2024.	1
Paxlovid: recordatorio de reacciones adversas graves cuando se toma junto con ciertos inmunosupresores EMA, 9 de febrero de 2024	2
Las razones comerciales por las que AstraZeneca retira del mercado su vacuna contra la covid James Gallagher	3

Solicitudes y Retiros del Mercado

La UE suspende la venta de 35 medicamentos en España Gabriel Izcovich	3
AMX0035. La indignación del mes: Aprendizajes tras haber retirado el fármaco para la esclerosis lateral amiotrófica, AMX0035 (Relyvrio) Robert Steinbrook, 1 de mayo de 2024	4
Ácido obeticólico. Información de la AEMPS sobre Ocaliva (ácido obeticólico): el CHMP recomienda la revocación de la autorización de comercialización AEMPS, 1 de julio de 2024	5
Caproato de hidroxiprogesterona. Los medicamentos con caproato de hidroxiprogesterona se retirarán del mercado de la UE EMA, 17 de mayo de 2024	6
Fenilbutirato sódico y ursodoxicoltaurina. Información importante sobre la seguridad y eficacia de ALBRIOZA (fenilbutirato sódico y ursodoxicoltaurina) – Retirada del mercado y acceso restringido Health Canada, 7 de junio de 2024	7
Nimesulida. Retiro del mercado de nimesulida para uso sistémico (vía de administración oral o parenteral) Alerta No. 188-2024, INVIMA, 30 de junio de 2024	8

Solicitudes y Cambios al Etiquetado/Ficha Técnica

Sanidad actualiza el prospecto de 10 fármacos por nuevos efectos adversos Redacción Médica, 16 de julio de 2024	9
Agonistas de la GLP-1. Nuevas recomendaciones para los agonistas del receptor GLP-1 para minimizar el riesgo de aspiración y neumonía durante la anestesia general o la sedación profunda EMA, 12 de julio de 2024	10
CAR-T. La AEMPS informa del riesgo de neoplasias malignas secundarias de células T asociado a terapias CAR-T AEMPS, 17 de junio de 2024	11
Topiramato. La MHRA prohíbe el uso del topiramato, el medicamento para la epilepsia, en pacientes embarazadas Jenna Philpott	11

Reacciones Adversas

Cuando la causa de un trastorno no es inmediatamente obvia: ¿podría deberse a un medicamento? Prescrire International 2024; 33 (255):26	12
---	----

Lesión hepática aguda grave tras el inicio de medicación hepatotóxica según datos de la práctica clínica	
Torgersen J, Mezochow AK, Newcomb CW, et al.	14
AINE. Tratamiento a corto plazo con un AINE: insuficiencia cardíaca	
Prescrire International 2024; 33 (260): 164	15
Anticonvulsivos. Distinguir las erupciones benignas de las reacciones cutáneas graves asociadas a los anticonvulsivos	
Mani R, Almelegy A, Truong TM et al.	15
Un nuevo estudio revela más evidencias de los riesgos derivados del uso de antipsicóticos en personas con demencia	
Worst Pills, Best Pills. Mayo de 2024	16
Cannabis. Asociación entre el consumo de cannabis y la salud cardiovascular en los adultos estadounidenses	
Jeffers AM, Glantz S, Byers AL, Keyhani S	17
Dupilumab: dolor osteoarticular	
Prescrire International 2024; 33 (260): 163	17
Inhibidores de la recaptación de la serotonina y la noradrenalina. Duloxetina, milnaciprán, venlafaxina: hipertensión gestacional	
Prescrire International 2024; 33 (260): 162	18
Inhibidores de la bomba de protones. Riesgos a largo plazo del uso de inhibidores de la bomba de protones	
Worst Pills, Best Pills. Febrero 2024	19
Pregabalina durante el primer trimestre del embarazo: podría causar un aumentar levemente el riesgo de malformaciones graves	
Prescrire International 2024; 33 (259): 128-129	21
Semaglutida. Efecto de la semaglutida en los eventos cardiovasculares graves	
Drug and Therapeutics Bulletin 2024;62:35.	24
La OMS relaciona al talco con el cáncer de ovario y lo clasifica como “probable carcinógeno”	
Diario Farma, 5 de julio de 2024	25

Interacciones

Un estudio ha descubierto que las interacciones farmacológicas graves son frecuentes en pacientes pediátricos ambulatorios	
Worst Pills, Best Pills. Mayo de 2024	25
Hemorragia grave en pacientes con fibrilación auricular que usan diltiazem con apixabán o rivaroxabán	
Ray WA, Chung CP, Stein CM, et al.	27

Precauciones

Antipsicóticos. Medicamentos antipsicóticos y mortalidad en niños y adultos jóvenes.	
Ray WA, Fuchs DC, Olfson M, et al.	28
Antagonistas de los receptores de andrógenos. Eventos cardiovasculares y antagonistas de los receptores de andrógenos en el cáncer de próstata avanzado: una revisión sistemática y metaanálisis.	
El-Taji O, Taktak S, Jones C, Brown M, Clarke N, Sachdeva A.	29
Antihipertensivos. Medicamentos antihipertensivos y dermatitis eczematosa en adultos mayores.	
Ye M, Chan LN, Douglas I, Margolis DJ, Langan SM, Abuabara K	31

Cannabis. La legalización de la marihuana y los problemas relacionados con el cannabis entre los adultos mayores Salud y Fármacos	31
Imidazoles. Posibles eventos adversos de los antifúngicos imidazoles durante el tratamiento de la candidiasis vulvovaginal: análisis del Sistema de Notificación de Eventos Adversos de la FDA Zhou, T., Chen, C., Chen, X. et al.	32
Secukinumab y otros inhibidores de la interleucina 17A: enfermedad inflamatoria intestinal Prescrire International 2024; 33 (259): 130	33
TRH. Tratamiento de reemplazo hormonal: reducción de la concentración plasmática de lamotrigina Prescrire International 2024; 33 (259): 130	33
Valproato. Exposición paterna a valproatos durante el período previo a la concepción: ¿trastornos del desarrollo neurológico en niños? Prescrire International 2024; 33 (260): 159-161	34
Vilazodona. Exploración de los eventos adversos de la vilazodona: evidencia de la base de datos FAERS. Jiang, Y., Qu, Y., Du, Z. et al.	37
Estudio autocontrolado de intervalo de riesgo de la seguridad de la vacuna contra el rotavirus: hallazgos e implicaciones Puliyel, Jacob and Hooker, Brian S.	37

Otros Temas de Farmacovigilancia

Conversación con el Profesor Joan-Ramon Laporte, catedrático de Farmacología y Terapéutica: “Hay manipulación y fraude en ensayos clínicos de la industria farmacéutica” REVISTA AAJM N° 29 abril 2024.	38
Variaciones sociodemográficas en las tasas de notificación de reacciones adversas a medicamentos Worst Pills, Best Pills. Julio de 2024	40
La EMA inicia una evaluación sobre el uso de metamizol y el riesgo de agranulocitosis AEMPS, 14 de junio de 2024	42
Tendencias en el uso y evidencia del cumplimiento de los requisitos de someterse a pruebas de embarazo como indica la estrategia de evaluación y mitigación de riesgos para la talidomida, la lenalidomida y la pomalidomida en EE UU, 2000-2020 Mahesri, M., Sarpatwari, A., Huybrechts, K.F. et al.	42
México. Análisis de reacciones adversas a medicamentos por fármacos antipsicóticos en un instituto de salud mexicano Rojas-Valladares E, Aguilar-Salas I, Sánchez-Herrera K et al	43

Novedades sobre la Covid

Revisión de la evidencia sobre los efectos adversos de la vacunación contra la covid-19 y de la administración intramuscular de vacunas. (*Evidence Review of the Adverse Effects of COVID-19 Vaccination and Intramuscular Vaccine Administration*)

National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. 2024. Washington, DC: The National Academies Press.

<https://doi.org/10.17226/27746>.

<https://nap.nationalacademies.org/catalog/27746/evidence-review-of-the-adverse-effects-of-covid-19-vaccination-and-intramuscular-vaccine-administration> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2024; 27 (3)*

Tags: eventos adversos de vacunas, academias nacionales de EE UU, politización de la medicina, informes gubernamentales engañosos, vacunas covid, ARNm, Moderna, conflictos de interés en el NIH

Las vacunas son un éxito de salud pública, ya que han prevenido o disminuido los efectos de muchas enfermedades infecciosas. Para abordar las preocupaciones sobre las posibles lesiones causadas por las vacunas, la Administración de Recursos y Servicios de Salud (HRSA, por sus siglas en inglés) administra el Programa de Compensación por Lesiones Causadas por Vacunas (VICP, por sus siglas en inglés) y el Programa de Compensación por Lesiones por el Uso de Contramedidas (CICP, por sus siglas en inglés), que se utilizan para compensar a los que afirman que fueron lesionados por vacunas de rutina o contramedidas médicas, respectivamente. Las Academias Nacionales de Ciencias, Ingeniería y Medicina han contribuido a establecer la base científica para decidir cómo administrar el VICP durante décadas.

La HRSA pidió a las Academias Nacionales de Ciencias, Ingeniería y Medicina que convocaran a un comité de expertos para revisar la evidencia epidemiológica, clínica y biológica sobre la relación entre las vacunas contra la covid-19 y los eventos adversos específicos, así como la administración intramuscular de vacunas y las lesiones en el hombro. En este informe se esbozan los hallazgos y conclusiones del comité.

Nota de Salud y Fármacos. Según MaryAnne Demasi [1], este informe tiene problemas, porque no se incluyeron todos los datos y se desconocen los conflictos de interés del panel de autores. A continuación, algunos de los comentarios que ha hecho MaryAnne Demasi:

En enero de 2023, las Academias Nacionales de Ciencias, Ingeniería y Medicina (NASEM, por sus siglas en inglés) anunciaron que convocarían a un panel de expertos independientes para llevar a cabo un "estudio de consenso" que revisara la evidencia de los daños de la vacuna contra el covid-19.

El panel "establecería, aceptaría o rechazaría una relación causal" entre las vacunas y una lista de 19 eventos adversos, incluyendo problemas graves como infertilidad, coágulos de sangre, accidentes cerebrovasculares y daño nervioso.

La revisión, que le había encargado la Administración de Recursos y Servicios de Salud (HRSA), tendría enormes ramificaciones porque sus hallazgos probablemente dictarían si las personas que presentaron un reclamo ante el Programa de Compensación por Lesiones de Contramedidas (CICP) recibirían una compensación por sus lesiones por la vacuna covid-19.

La tan esperada revisión, publicada en abril de 2024, se centró en las cuatro vacunas contra la covid-19 aprobadas en EE UU: Pfizer, Moderna, Johnson & Johnson y Novavax.

Desafortunadamente, en la mayoría de los casos, el comité encontró que los datos eran insuficientes para aceptar o rechazar una relación causal.

El comité aceptó una relación causal entre la miocarditis y las vacunas de ARNm, y entre el trastorno de coagulación potencialmente mortal (TTS) y la vacuna de Johnson & Johnson, ambos eventos adversos surgieron poco después del lanzamiento de la vacuna en 2021.

Los daños neurológicos como el síndrome de Guillain-Barré (SGB) y la parálisis de Bell, que en revisiones sistemáticas se han [relacionado fuertemente](#) con la vacunación contra el covid [2], fueron rechazados por el comité.

El análisis de Fraiman, [publicado](#) en *Vaccine* en 2022 [3], también fue tergiversado. El estudio solo fue referenciado en una sección del informe de 336 páginas, y las dos oraciones dedicadas a describir el estudio contenían errores.

Los revisores se refirieron a ella como una "revisión sistemática de la Colaboración de Brighton". Pero no se trataba de una revisión sistemática, sino de un reanálisis de los ensayos pivotaes de las vacunas de ARNm, y ninguno de los autores pertenecía a la Colaboración de Brighton. (En su lugar, utilizaron listas públicas de eventos adversos de interés especial publicadas por la Colaboración de Brighton).

El panel declaró que la frecuencia de los eventos en el análisis de Fraiman no se alineaba con el de la FDA, pero los autores de Fraiman en realidad obtuvieron sus cifras de los documentos que Pfizer presentó a la FDA.

Y finalmente, declaró que el análisis de Fraiman no hizo "ninguna inferencia sobre la causalidad o la asociación". Sin embargo, los autores volvieron a analizar los ensayos controlados aleatorios, que son el estándar de oro para establecer causalidad y, de hecho, hicieron declaraciones sobre asociaciones en el artículo.

Un portavoz de NASEM declaró: "Como no se detectaron conflictos de interés financieros para ninguno de los miembros de este comité, no se revelaron conflictos financieros en la página web del estudio ni en el informe".

Pero tardé menos de un minuto en buscar en Google los nombres de los miembros del comité para descubrir que Thomas Lee Ortel, por ejemplo, había recibido 327 pagos por un total de más

de US\$492.000 en 2022 de Takeda Pharmaceuticals, un fabricante de vacunas.

El presidente, George Isham, de HealthPartners, y la vicepresidenta, Anne Bass, de Weill Cornell Medicine, trabajan en departamentos que, en los últimos cinco años, han recibido alrededor de US\$40 millones y US\$1.000 millones, respectivamente, de los Institutos Nacionales de Salud, que participaron en el desarrollo de la vacuna de ARNm de Moderna.

Y Cody Meissner, profesor de la Facultad de Medicina Geisel de Dartmouth que fue uno de los revisores del informe de NASEM, es actualmente miembro del comité asesor de vacunas de la FDA y votó a favor de autorizar las vacunas y los refuerzos de vacunas contra el covid-19.

Pregunté a NASEM si reconsideraría publicar todas las declaraciones de conflictos de interés del panel en aras de la transparencia.

En respuesta a mis preguntas, NASEM dijo que había actualizado las biografías de dos miembros del comité solamente: los doctores James Floyd y Thomas Ortel.

Referencias

1. Demasi M. National Academies review of harms of covid-19 vaccines is flawed. The final report overlooked data and failed to disclose the panel's conflicts of interest, 29 de mayo de 2024. <https://blog.maryannedemasi.com/p/national-academies-report-on-harms>
2. Gotzsche, Peter, Demasi, Maryanne. Serious harms of the COVID-19 vaccines: a systematic review. 2022. DOI 10.1101/2022.12.06.22283145 https://www.researchgate.net/publication/366099520_Serious_harms_of_the_COVID-19_vaccines_a_systematic_review
3. Fraiman J, Erviti J, Jones M, Greenland S, Whelan P, Kaplan RM, Doshi P. Serious adverse events of special interest following mRNA COVID-19 vaccination in randomized trials in adults. *Vaccine*. 2022 Sep 22;40(40):5798-5805. doi: 10.1016/j.vaccine.2022.08.036. Epub 2022 Aug 31. PMID: 36055877; PMCID: PMC9428332.

Paxlovid: recordatorio de reacciones adversas graves cuando se toma junto con ciertos inmunosupresores

(*Paxlovid: reminder of serious adverse reactions when taken together with certain immunosuppressants*)

EMA, 9 de febrero de 2024

<https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-5-8-february-2024>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2024; 27 (3)*

Tags: interacciones medicamentosas, tratamiento covid, inmunosupresores, calcineurina, tacrolimus, ciclosporina, everolimus, sirolimus, inhibidores de mTOR

El Comité de Seguridad de la EMA (PRAC, por sus siglas en inglés) recuerda a los profesionales de la salud sobre el riesgo de reacciones adversas graves y potencialmente mortales cuando el Paxlovid (nirmatrelvir, ritonavir) se usa en combinación con ciertos inmunosupresores que tienen un rango de dosis segura estrecha (ya que pequeños cambios en la dosis pueden provocar reacciones adversas graves), debido a que las interacciones farmacológicas reducen la capacidad del cuerpo para eliminar estos medicamentos.

Paxlovid es un medicamento que se usa para tratar la covid-19 en adultos que no requieren oxígeno suplementario y que tienen un mayor riesgo de que la enfermedad se agrave. Los inmunosupresores en cuestión se denominan *inhibidores de la calcineurina (tacrolimus, ciclosporina)* e *inhibidores de mTOR (everolimus, sirolimus)*, que reducen la actividad del sistema inmunitario. Se utilizan para tratar ciertos trastornos autoinmunes o para evitar que el cuerpo rechace órganos trasplantados.

El Paxlovid solo se debe administrar con *tacrolimus, ciclosporina, everolimus o sirolimus* cuando se puede hacer un control estrecho y regular de sus niveles sanguíneos, para reducir el riesgo de interacciones farmacológicas que causen reacciones graves. Los profesionales de la salud deben consultar con un grupo multidisciplinario de especialistas para manejar la complejidad de tomar estos medicamentos juntos.

Paxlovid no se debe administrar en combinación con medicamentos cuya eliminación del cuerpo depende en gran medida de un conjunto de enzimas hepáticas (proteínas), conocidas como CYP3A, y que también tengan un rango de dosis segura estrecho. Esto incluye al inmunosupresor llamado *voclosporina*. Antes de comenzar el tratamiento con Paxlovid, los profesionales de la salud deben sopesar cuidadosamente los beneficios potenciales del tratamiento con Paxlovid frente a los riesgos de reacciones adversas graves en caso de administrarse con inmunosupresores.

El PRAC revisó toda la evidencia disponible, incluyendo los informes de reacciones adversas graves, algunas de los cuales fueron mortales, como resultado de las interacciones farmacológicas entre Paxlovid y estos inmunosupresores. En varios casos, los niveles sanguíneos de estos inmunosupresores alcanzaron rápidamente niveles tóxicos, lo que resultó en problemas potencialmente mortales. Por lo tanto, el PRAC decidió emitir una comunicación directa con los profesionales sanitarios (DHPC) para recordarles el riesgo de estas interacciones, que se conocen y ya se describen en la información del producto de este medicamento.

Una vez adoptado, el titular del permiso de comercialización difundirá la DHPC a los profesionales, de acuerdo a un plan de comunicación acordado, y se publicará en la página de comunicaciones directas con los profesionales de la salud y en los registros nacionales de los Estados miembros de la UE

Las razones comerciales por las que AstraZeneca retira del mercado su vacuna contra la covid

James Gallagher

BBC News. 8 mayo 2024

<https://www.bbc.com/mundo/articulos/c72pyzev6gdo>

Tras más de tres mil millones de dosis aplicadas, la vacuna de Oxford-AstraZeneca contra el virus que causa covid-19 va a ser retirada del mercado, anunció este miércoles la empresa que la produce.

La farmacéutica AstraZeneca señaló en un comunicado que "estaba muy orgullosa" de la vacuna, pero que había tomado una decisión comercial.

Señaló además que el aumento de nuevas variantes del coronavirus significa un cambio en la demanda de vacunas actualizadas.

Aunque se estima que esta vacuna salvó millones de vidas durante la pandemia de la covid, también se reportaron unos pocos casos de muerte por trombosis a causa de la vacuna.

En la carrera por levantar las restricciones impuestas durante la pandemia de covid-19, científicos de la universidad de Oxford desarrollaron esta vacuna en tiempo récord.

Un proceso que puede llegar a tomar 10 años se logró en apenas 10 meses.

En noviembre de 2020 se dijo que era "una vacuna para el mundo", y fue de lejos la más barata y fácil de almacenar de las vacunas que se desarrollaron en aquel entonces.

AstraZeneca, una de las principales empresas farmacéuticas del mundo, decidió que la iba producir en masa.

"La verdad es que hizo una enorme diferencia. Fue la vacuna que nos liberó de una catástrofe, combinada con las otras vacunas como la Pfizer", dijo el profesor Adam Finn, de la universidad de Bristol.

Sin embargo, su reputación se vio empañada por una serie de inusuales efectos secundarios como la aparición de coágulos sanguíneos, que hizo que varios países buscaran otras alternativas para lidiar con la covid-19.

De acuerdo con el comunicado de AstraZeneca, "según estimaciones independientes, cerca de 6,5 millones de vidas fueron salvadas en el lapso de un año".

"Nuestros esfuerzos han sido reconocidos por gobiernos de alrededor del mundo como un componente clave en el fin de la pandemia", agregan.

También señalaron que el desarrollo de nuevas vacunas que se asemejan más a las formas mutadas de covid que ahora están circulando significaba que había un "excedente de vacunas actualizadas disponibles", lo que llevó a una "disminución de la demanda" de su vacuna, que "ya no se fabrica".

Finn añade que cree "que la retirada de la vacuna simplemente refleja que ya no es útil".

"Resulta que este virus es muy ágil y ha evolucionado a partir de las vacunas originales, por lo que en cierto sentido se han vuelto irrelevantes y es probable que ahora sólo se utilicen las vacunas reformuladas", concluye.

Solicitudes y Retiros del Mercado

La UE suspende la venta de 35 medicamentos en España

Gabriel Izcovich

Galicia Press, 30 de junio de 2024

<https://www.galiciapress.es/articulo/sanidad/2024-06-30/4896763-ue-suspende-venta-35-medicamentos-espana>

Ha tomado esta decisión dada su baja eficacia. Entre los medicamentos afectados se encuentran categorías críticas como antidiabéticos, analgésicos y tratamientos contra el cáncer. La suspensión se debe a irregularidades encontradas en los estudios de bioequivalencia realizados por Synapse Labs, una entidad radicada en la India

La Unión Europea ha tomado una decisión drástica al suspender la venta de 35 medicamentos genéricos en España debido a su menor eficacia. Esta medida se enmarca en una suspensión más amplia que afecta a más de 400 medicamentos genéricos en toda Europa. La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha identificado que las pruebas de bioequivalencia de estos medicamentos eran insuficientes, lo que ha llevado a esta determinación.

Entre los medicamentos afectados se encuentran categorías críticas como antidiabéticos, analgésicos y tratamientos contra el cáncer. Las categorías específicas de medicamentos incluyen antidiabéticos como la *vildagliptina*, tratamientos contra el cáncer como el *anastrozol* y el *erlotinib*, analgésicos y anestésicos, antirretrovirales, antiepilépticos como el *topiramato* y la *lacosamida*, genéricos de *olanzapina* y tratamientos para la disfunción eréctil como el *tadalafilo*.

La suspensión se debe a irregularidades encontradas en los estudios de bioequivalencia realizados por Synapse Labs, una entidad ubicada en India. La EMA detectó que los datos presentados por esta empresa eran insuficientes para garantizar la eficacia y seguridad de los medicamentos, lo que llevó a la decisión de suspender su comercialización.

En España, la suspensión afecta a 35 medicamentos genéricos. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha asegurado que esta medida no debería afectar a los pacientes, y que no habrá problemas de suministro de medicamentos. La comercialización de los genéricos de autorización central se suspendió de manera inmediata, mientras que los de autorización nacional están siendo retirados por la AEMPS.

A nivel europeo, más de 400 medicamentos han sido suspendidos. Países como Francia, Alemania y el Reino Unido también han sido afectados, con cifras similares de medicamentos suspendidos. La suspensión inmediata afecta principalmente a los medicamentos de autorización central, mientras que las agencias nacionales están gestionando la retirada de los medicamentos de autorización local.

La AEMPS ha reiterado su compromiso con la seguridad de los pacientes y ha indicado que los medicamentos podrían volver a comercializarse si se presentan estudios alternativos válidos que demuestren su bioequivalencia. Las autoridades nacionales tienen la posibilidad de retrasar la suspensión hasta dos años si el medicamento es crítico para el sistema de salud.

El mercado de medicamentos genéricos representa una porción significativa del total de medicamentos vendidos en España y Europa. En España, los genéricos representan aproximadamente el 40% del mercado de medicamentos en términos de volumen, según datos de la Asociación Española de Medicamentos Genéricos (AESEG). En otros países europeos, este porcentaje varía. En Alemania, por ejemplo, los medicamentos genéricos representan alrededor del 75% del mercado en términos de volumen, mientras que en el Reino Unido esta cifra es cercana al 70%.

La suspensión de estos medicamentos genéricos destaca la importancia de los controles rigurosos en la producción y comercialización de medicamentos. La decisión de la EMA, respaldada por las autoridades nacionales como la AEMPS, subraya el compromiso con la seguridad y eficacia de los medicamentos disponibles para los pacientes. A medida que se desarrollen nuevos estudios y se presenten pruebas de bioequivalencia adecuadas, es posible que algunos de estos medicamentos puedan volver al mercado, asegurando así la continuidad del tratamiento para miles de pacientes en toda Europa.

AMX0035. La indignación del mes: Aprendizajes tras haber retirado el fármaco para la esclerosis lateral amiotrófica, AMX0035 (Relyvrio)

(*Outrage of the Month: Lessons from the Withdrawal of the Amyotrophic Lateral Sclerosis Drug AMX0035 [RELYVRIO]*)

Robert Steinbrook, 1 de mayo de 2024

<https://www.citizen.org/article/lessons-from-the-withdrawal-of-the-amyotrophic-lateral-sclerosis-drug-amx0035-relyvrio/>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2024; 27 (3)*

Tags: Amylyx Pharmaceuticals, tratamiento de la ELA, fenilbutirato de sodio, taurursod, desempeño de la FDA, tratamiento para enfermedades raras

En abril de 2024, Amylyx Pharmaceuticals anunció que retiraría del mercado el AMX0035 (*fenilbutirato de sodio y taurursodiol*, comercializado bajo la marca *Relyvrio*) [1]. En 2022, la FDA —atendiendo a las fervientes peticiones de algunos pacientes y médicos y haciendo caso omiso de la sospecha de que los datos que respaldaban la eficacia del AMX0035 no eran concluyentes— aprobó el fármaco para el tratamiento de la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) en adultos. El fármaco se administra por vía oral o por sonda nasogástrica, una vez al día durante tres semanas y posteriormente dos veces al día.

La ELA es una devastadora enfermedad neurodegenerativa progresiva que afecta a las células nerviosas del cerebro y la médula espinal; requiere tratamientos eficaces de manera urgente. El tiempo medio de supervivencia, desde la aparición de la enfermedad hasta la muerte, oscila entre 20 y 48 meses [2]. Pero el AMX0035 nunca fue la respuesta para los pacientes con ELA, a pesar del entusiasmo de sus partidarios.

En 2022, Public Citizen instó a la FDA a no aprobar el AMX0035, ya que los datos de un único ensayo clínico de fase 2 con 137 sujetos y su estudio de extensión abierto no eran concluyentes [3]. En marzo de 2024, la empresa anunció que el fármaco no aportaba ningún beneficio a los pacientes con ELA, en base a los resultados de un ensayo clínico de fase 3 de 48 semanas, aleatorizado y controlado con placebo, en el que

participaron 664 sujetos [4]. Según un comunicado de prensa de la empresa, el estudio, conocido como Phoenix, "no alcanzó su criterio de valoración primario de significancia estadística ($p=0,667$) en el cambio en la puntuación total de la Escala Revisada de Valoración Funcional de la Esclerosis Lateral Amiotrófica (ALSFRS-R o *Revised Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale*), respecto a la situación basal, en la semana 48, ni se observó significancia estadística en los criterios de valoración secundarios". La ALSFRS-R permite a los médicos valorar el desempeño de un paciente en actividades de la vida diaria como tragar, vestirse y afeitarse, y subir escaleras; la tasa de declive en la puntuación se puede utilizar para predecir el tiempo de supervivencia de un paciente [5]. Dado que el umbral típico de significancia estadística es un valor $p < 0,05$, un valor de 0,667 significa que el medicamento no aportó ningún beneficio. Hasta la fecha, el estudio Phoenix no se ha presentado en ningún congreso médico ni se ha publicado en ninguna revista médica. Antes de aprobar un fármaco, la FDA suele requerir evidencia convincente de dos o más ensayos clínicos de fase 3.

La aprobación del AMX0035 por parte de la FDA permitió que Amylyx Pharmaceuticals obtuviera decenas de millones de dólares en ganancias, gracias a la venta de un medicamento que resultó ser inútil. Según STAT News, Amylyx cobró US\$163.000 al año por el AMX0035, lo que supuso US\$381 millones en ventas y US\$49 millones en ganancias en 2023 [6]. En EE UU alrededor de 4.000 pacientes han recibido el tratamiento [6]. Particulares y pagadores gastaron de forma innecesaria cientos de millones de dólares, enriqueciendo injustamente a la empresa. Todas estas consecuencias se

podieron evitar. La FDA debe tomar medidas para garantizar que nunca más aprobará un medicamento sin contar con evidencia clara de su eficacia. Y aunque escuchar a los pacientes y a los grupos de defensa es importante, escuchar tiene sus límites, sobre todo si se tienen en cuenta los vínculos financieros entre las grandes empresas farmacéuticas y las organizaciones y médicos dedicados a enfermedades específicas.

Referencias

1. Amylyx Pharmaceuticals Announces Formal Intention to Remove RELYVRIO®/ALBRIQZATM from the Market; Provides Updates on Access to Therapy, Pipeline, Corporate Restructuring, and Strategy. Amylyx. April 4, 2024. <https://www.amylyx.com/news/amylyx-pharmaceuticals-announces-formal-intention-to-remove-relyvrior/albriqzatk-from-the-market-provides-updates-on-access-to-therapy-pipeline-corporate-restructuring-and-strategy>

- Segura, T., Medrano, I. H., Collazo, S., et al. Symptoms timeline and outcomes in amyotrophic lateral sclerosis using artificial intelligence. *Scientific Reports*. January 13, 2023; 13(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-023-27863-2>
- Letter to the FDA opposing approval of the drug AMX0035 for treatment of amyotrophic lateral sclerosis. Public Citizen. October 25, 2022. <https://www.citizen.org/article/letter-to-the-fda-opposing-approval-of-the-drug-amx0035-for-treatment-of-amyotrophic-lateral-sclerosis/>
- Amylyx Pharmaceuticals announces topline results from global Phase 3 PHOENIX trial of AMX0035 in ALS. Amylyx. March 8, 2024. <https://www.amylyx.com/news/amylyx-pharmaceuticals-announces-topline-results-from-global-phase-3-phoenix-trial-of-amx0035-in-als>
- ALSFERS-R – ALS Survival Time. ALS Pathways. February (n.d.). <https://www.alspathways.com/hcp/why-alsfrs-r-matters>
- Belluck, P. A.L.S. drug Relyvrio will be taken off the market, its maker says. *The New York Times*. April 4, 2024. <https://www.nytimes.com/2024/04/04/health/relyvrio-als-drug.html>

Ácido obeticólico. Información de la AEMPS sobre Ocaliva (ácido obeticólico): el CHMP recomienda la revocación de la autorización de comercialización

AEMPS, 1 de julio de 2024

<https://www.aemps.gob.es/informa/informacion-de-la-aemps-sobre-ocaliva-acido-obeticolico-el-chmp-recomienda-la-revocacion-de-la-autorizacion-de-comercializacion/>

- Esta decisión se ha tomado tras la revisión de los datos disponibles del estudio 747-302 en el que se comparó este medicamento con placebo, así como los datos de estudios de soporte y datos de otras fuentes.
- En este estudio, que era una de las obligaciones específicas impuestas en el momento de la autorización condicional, no se ha observado diferencia en cuanto a la eficacia entre los pacientes tratados con *Ocaliva* y los que recibieron placebo. Por ello, la eficacia del medicamento en la indicación autorizada no se ha podido confirmar
- Se informa a los profesionales sanitarios que no deben iniciarse nuevos tratamientos con este medicamento utilizado para tratar la colangitis biliar primaria (CBP)
- Los pacientes que ya estuvieran en tratamiento con este medicamento recibirán información de los profesionales sanitarios sobre otras opciones disponibles
- La AEMPS informará de la decisión final de la Comisión Europea y, en su caso, de la fecha efectiva de la retirada de la comercialización

El Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP, por sus siglas en inglés), de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y del que forma parte la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha recomendado la revocación de la autorización de comercialización de *Ocaliva* (ácido obeticólico). Este medicamento se utiliza para el tratamiento de pacientes adultos con colangitis biliar primaria (CBP), una enfermedad autoinmune que causa la destrucción gradual de los conductos biliares del hígado, lo que puede provocar insuficiencia hepática y aumento del riesgo de cáncer de hígado.

En el momento de la autorización condicional de comercialización, *Ocaliva* demostró que reducía los niveles

sanguíneos de fosfatasa alcalina (ALP) y bilirrubina en pacientes con CBP, lo que se entendió como una mejora del estado hepático de los pacientes. Sin embargo, una de las obligaciones específicas impuestas en el momento de la autorización condicional de este medicamento, era confirmar su beneficio en estudios adicionales. En el estudio 747-302 realizado, diseñado para confirmar los beneficios clínicos y la seguridad de *Ocaliva* en pacientes que no responden adecuadamente al ácido ursodesoxicólico (UDCA, otro medicamento para la CBP) o que no pueden tomarlo, no se ha observado diferencia en cuanto a la eficacia entre los pacientes tratados con este medicamento y los que recibieron placebo. Por ello, la eficacia de *Ocaliva* en la indicación autorizada no se ha podido confirmar.

Esta recomendación del CHMP tiene lugar tras la revisión de los datos disponibles bajo el procedimiento de arbitraje de acuerdo con el artículo 20 del Reglamento (CE) 726/2004, mediante el cual la Comisión Europea (CE) solicitó al CHMP que evaluase la evidencia disponible y tomase una decisión en relación con el balance beneficio/riesgo del medicamento.

Tras revisar la evidencia disponible, el CHMP ha concluido que el beneficio clínico de *Ocaliva* no se ha confirmado. El estudio 747-302 no ha demostrado que fuera más eficaz que el placebo en cuanto al número de pacientes cuya enfermedad empeoró o que fallecieron, tanto en la población global como en el subgrupo de pacientes con CBP en fase temprana.

Además de los resultados de este estudio, el CHMP ha revisado otros datos disponibles, incluyendo datos de vida y de otros estudios de soporte aportados por el laboratorio (denominado titular de la autorización de comercialización o TAC), así como información presentada por profesionales sanitarios y asociaciones de pacientes.

Los datos de los estudios de soporte y datos de vida aportados por el TAC no se han considerado suficientes para confirmar los beneficios de *Ocaliva*. Por tanto, el CHMP ha concluido que los

beneficios de este medicamento no superan sus riesgos y recomienda la revocación de la autorización de comercialización en la Unión Europea (UE).

En su revisión, el CHMP ha consultado a un grupo de expertos en el tratamiento de enfermedades hepáticas y ha tenido en cuenta su opinión en su recomendación final. La opinión del CHMP se enviará a la CE, que emitirá una decisión final legalmente vinculante para todos los Estados miembros de la UE.

Por su parte, la AEMPS informará de la decisión final de la CE y, en su caso, de la fecha efectiva de la retirada de la comercialización de *Ocaliva*.

Información para pacientes

- *Ocaliva* se aprobó para el tratamiento de la colangitis biliar primaria con la condición de que el laboratorio llevara a cabo un estudio para confirmar su eficacia.
- Dicho estudio no ha demostrado que *Ocaliva* sea más eficaz que el placebo en cuanto al número de pacientes cuya enfermedad empeoró o que fallecieron.
- El CHMP ha recomendado que se retire *Ocaliva* del mercado en la UE porque se considera que sus beneficios ya no compensan sus riesgos.
- Una vez esta recomendación se confirme por la CE, *Ocaliva* dejará de estar disponible en la UE. Hasta ese momento, el laboratorio podrá seguir suministrado el medicamento a los pacientes que actualmente estuvieran recibiendo. Esta información se actualizará tras la decisión de la CE. Si está

recibiendo tratamiento con *Ocaliva*, debe hablar con su médico o médica sobre su tratamiento.

Información para profesionales sanitarios

- Una revisión de los datos disponibles ha concluido que no se ha confirmado la eficacia de *Ocaliva*, utilizado para tratar la colangitis biliar primaria (CBP).
- El estudio 747-302 no ha mostrado diferencias entre *Ocaliva* y placebo en la variable primaria compuesta de muerte, trasplante hepático o descompensación hepática en pacientes con CBP que no responden o son intolerantes al ácido ursodesoxicólico (HR 1,01 [IC 95%: 0,68; 1,51], valor p: 0,954).
- El CHMP ha recomendado la revocación de la autorización de *Ocaliva* en la UE porque se considera que sus beneficios no superan los riesgos.
- Una vez esta recomendación se confirme por la CE, *Ocaliva* dejará de estar disponible en la UE. Hasta ese momento, el laboratorio podrá seguir suministrado el medicamento a los pacientes que actualmente estuvieran recibiendo. Esta información se actualizará tras la decisión de la CE.
- No deben iniciarse nuevos tratamientos con *Ocaliva*. Para los pacientes actualmente en tratamiento, deben considerarse las alternativas disponibles.
- Se enviará una carta a todos los profesionales sanitarios que prescriban, dispensen o administren este medicamento.

Caproato de hidroxiprogesterona. **Los medicamentos con caproato de hidroxiprogesterona se retirarán del mercado de la UE**
(*Hydroxyprogesterone caproate medicines to be suspended from the EU market*)

EMA, 17 de mayo de 2024

<https://www.ema.europa.eu/en/news/hydroxyprogesterone-caproate-medicines-be-suspended-eu-market>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2024; 27 (3)*

Tags: 17-OHPC, caproato de 17-hidroxiprogesterona, prevención del parto prematuro

El comité de seguridad de la EMA, el *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC), ha recomendado la suspensión de las autorizaciones de comercialización de los medicamentos que contienen *caproato de 17-hidroxiprogesterona (17-OHPC)* en la Unión Europea (UE). Una revisión realizada por el PRAC concluyó que existe un riesgo posible pero no confirmado de cáncer en las personas expuestas al *17-OHPC* en el útero. Además, la revisión incluyó estudios recientes que mostraron que el *17-OHPC* previene el parto prematuro; También hay datos limitados sobre su eficacia para otros usos autorizados.

En algunos países de la UE, los medicamentos con *17-OHPC* están autorizados en forma inyectable para prevenir la pérdida del embarazo o el parto prematuro en mujeres embarazadas. También están autorizados para tratar diversos trastornos ginecológicos y de fertilidad, incluyendo los problemas por la falta de una hormona llamada progesterona.

El PRAC revisó los resultados de un gran estudio poblacional [1], que analizó el riesgo de cáncer en personas que habían estado expuestas a *17-OHPC* en el útero, durante un período de aproximadamente 50 años tras su nacimiento. Los datos de este estudio sugieren que estas personas podrían tener un mayor riesgo de cáncer en comparación con aquellas que no estuvieron expuestas a los medicamentos. Sin embargo, el PRAC señaló que había pocos casos de cáncer en el estudio y que el estudio tenía algunas limitaciones, como información limitada sobre los factores de riesgo para el cáncer. Por lo tanto, el Comité concluyó que el riesgo de cáncer en las personas expuestas al *17-OHPC* en el útero es posible, pero no se puede confirmar.

En su revisión, el PRAC también tuvo en cuenta los datos sobre la eficacia de los medicamentos con *17-OHPC* para sus usos autorizados, incluyendo los resultados de un estudio que analizó el grado de prevención de los nacimientos prematuros [2]. El estudio, en el que participaron más de 1.700 mujeres embarazadas con antecedentes de parto prematuro, encontró que el *17-OHPC* no es más efectivo que el placebo para prevenir el parto prematuro recurrente o las complicaciones médicas debidas a la prematuridad en los recién nacidos. El Comité también

revisó dos metaanálisis publicados [3,4], que confirmaron que el 17-OHPC no es eficaz para prevenir el parto prematuro. En el caso de los demás usos autorizados del 17-OHPC, el Comité de Evaluación de Riesgos concluyó que las pruebas de eficacia son limitadas. Durante la revisión, también se recabó la opinión de expertos en obstetricia, ginecología y tratamiento de la fertilidad, así como de representantes de los pacientes.

Habida cuenta de la preocupación suscitada por el posible riesgo de cáncer en las personas expuestas al 17-OHPC en el útero, junto con los datos sobre la eficacia del 17-OHPC en sus usos autorizados, el PRAC consideró que los beneficios del 17-OHPC no superan sus riesgos para ningún uso autorizado. Por lo tanto, el Comité recomienda la suspensión de las autorizaciones de comercialización de estos medicamentos. Existen opciones de tratamiento alternativas.

Fenilbutirato sódico y ursodoxicoltaurina. **Información importante sobre la seguridad y eficacia de ALBRIOZA (fenilbutirato sódico y ursodoxicoltaurina) – Retirada del mercado y acceso restringido** (*Important Safety and Efficacy Information on ALBRIOZA (sodium phenylbutyrate and ursodoxicoltaurine) – Market Withdrawal and Continued Restricted Access*)
Health Canada, 7 de junio de 2024

<https://recalls-rappels.canada.ca/en/alert-recall/important-safety-and-efficacy-information-albrioza-sodium-phenylbutyrate-and>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2024; 27 (3)*

Tags: ELA, tratamiento de ELA, Amylyx Pharmaceuticals, fracaso de estudio confirmatorio

Productos afectados

ALBRIOZA; 3 g de fenilbutirato de sodio y 1 g de ursodoxicoltaurina por sobre; polvo para suspensión oral.

Asunto

En 2022, se autorizó ALBRIOZA bajo la política de Aviso de Cumplimiento con Condiciones (NOC/c) [1] para el tratamiento de pacientes con ELA, en base a los resultados de un ensayo clínico de Fase 2 y a la espera de los resultados de los otros ensayos para verificar su beneficio clínico.

ALBRIOZA ahora solo está disponible para los pacientes que forman parte del Programa de Apoyo al Paciente de Amylyx Pharmaceuticals, Inc. y no se debe recetar a pacientes nuevos. Esto se debe a los resultados de un estudio confirmatorio de fase 3 que no cumplió con sus criterios de valoración primarios o secundarios, y causó que se tomara la decisión de retirar el producto del mercado.

Audiencia

Profesionales de la salud, incluyendo neurólogos y otros profesionales de la salud que participan en la atención de pacientes con esclerosis lateral amiotrófica (ELA).

Mensajes clave

- Amylyx Pharmaceuticals, Inc. retirará ALBRIOZA del mercado canadiense el 31 de diciembre de 2024.
- En 2022, ALBRIOZA (fenilbutirato de sodio y ursodoxicoltaurina) fue autorizada bajo la política de Aviso de Cumplimiento de Condiciones (NOC/c) para tratar a pacientes adultos con esclerosis lateral amiotrófica (ELA).

Bibliografía

- 1 Murphy CC, et al. Exposición intrauterina al caproato de 17 α -hidroxiprogesterona y riesgo de cáncer en la descendencia. *Am J Obstet Gynecol*. Enero de 2022; 226(1):132.e1-132.e14 doi:10.1016/j.ajog.2021.10.035.
- 2 Blackwell, SC, et al. 17-OHPC para prevenir el parto prematuro recurrente en gestaciones únicas (Estudio PROLONG): Un ensayo multicéntrico, internacional, aleatorizado y doble ciego. *Am J Perinatol*. Enero de 2020; 37(2):127-136 doi:10.1055/s-0039-3400227.
- 3 Stewart LA, Simmonds M, Duley L, et al. Evaluación de los pronósticos para la prevención del parto prematuro Internacional Collaborative (EPPPIC): metanálisis de los datos de los participantes individuales de ensayos controlados aleatorios. *Lancet* 2021; 397:1183-94 doi:10.1016/S0140-6736(21)00217-8.
- 4 Care A, Nevitt S J, Medley N, Donegan S, Good L, Hampson L, et al. Intervenciones para prevenir el parto prematuro espontáneo en mujeres con embarazo único que tienen alto riesgo: revisión sistemática y metanálisis en red *BMJ* 2022; 376:e064547 doi:10.1136/bmj-2021-064547.

- El estudio confirmatorio de fase 3 no alcanzó los criterios de valoración primarios o secundarios.
- Se recomienda a los profesionales de la salud:
 - NO iniciar tratamiento con ALBRIOZA en pacientes nuevos. ALBRIOZA ahora está disponible solo bajo el Programa de Apoyo al Paciente de Amylyx Pharmaceuticals, Inc. para los pacientes que están recibiendo tratamiento con ALBRIOZA.
 - Discuta con sus pacientes si quieren continuar el tratamiento con ALBRIOZA o cambiar a un medicamento alternativo.
- La Monografía Canadiense de Productos (CPM) de ALBRIOZA se ha actualizado para reflejar esta nueva información. *Health Canada* continuará trabajando con el fabricante durante todo el proceso de retiro del mercado.

Información para los consumidores

ALBRIOZA es un medicamento de venta con receta que se usa para tratar a las personas con ELA.

ALBRIOZA fue autorizado con condiciones bajo la política de NOC/c, porque después de que *Health Canada* revisara los datos se determinó que había evidencia prometedora de su eficacia clínica. El fabricante estuvo de acuerdo en hacer más estudios para confirmar que el medicamento aporta los resultados esperados.

En un reciente estudio de fase 3, los participantes con ELA recibieron ALBRIOZA o placebo. Este estudio no logró demostrar que ALBRIOZA fuera más eficaz que el placebo para frenar la progresión de la ELA.

Los pacientes deben discutir cualquier pregunta o inquietud sobre esta información con su proveedor de salud. Los pacientes deben seguir informando a sus profesionales de la salud si experimentan algún efecto adverso mientras reciben ALBRIOZA.

Información para profesionales de la salud

Amylyx Pharmaceuticals, Inc. retirará ALBRIOZA del mercado canadiense el 31 de diciembre de 2024.

Se aconseja a los profesionales de la salud lo siguiente:

- ALBRIOZA no se debe recetar a pacientes nuevos.
- ALBRIOZA ahora solo está disponible a través del Programa de Apoyo al Paciente de Amylyx Pharmaceuticals, Inc. para pacientes que deseen continuar recibiendo ALBRIOZA.
- Para obtener más información sobre el Programa de Apoyo al Paciente, comuníquese con el programa de apoyo al paciente de Amylyx Pharmaceuticals, Inc. al 1-877-710-0711 o support@amylyxcareteam.ca.

Nota de Salud y Fármacos. La radio nacional de EE UU reportó la retirada Albrioz, que en EE UU se comercializaba bajo el nombre de Relyvrio, e hizo algunos comentarios que por su interés resumimos a continuación.

- Amylyx cumplió con su promesa de retirar el producto del mercado si los ensayos clínicos confirmatorios no aportaban los resultados esperados. La inusual decisión provocó elogios tanto de los pacientes como de los críticos de la industria farmacéutica.
- En 2023, las ventas de Albrioz/Relyvrio generaron US\$380 millones. El costo anual del tratamiento con Relyvrio alcanzó los US\$158.000 por paciente.
- Justin Klee y Josh Cohen establecieron Amylyx Pharmaceuticals en 2013, cuando eran estudiantes en la Universidad de Brown, después de muchas charlas en el dormitorio sobre enfermedades neurodegenerativas. Querían encontrar un fármaco que pudiera ayudar a las células nerviosas a resistir enfermedades como la ELA, que afecta a las células nerviosas motoras del cerebro y la médula espinal, causando parálisis y muerte en unos pocos años.
- Klee y Cohen pensaron que podían hacerlo combinando dos medicamentos existentes. Uno es el *fenilbutirato de sodio*, que se usa para tratar los trastornos del ciclo de la urea, un grupo de trastornos metabólicos hereditarios que pueden dañar las células nerviosas. El otro es el *taurursodiol*, una sustancia natural que parece proteger las células nerviosas del daño.

- En 2020, un ensayo clínico de fase 2 con 137 pacientes con ELA pareció confirmar su corazonada. La enfermedad pareció progresar más lentamente en aquellos que recibieron la combinación de medicamentos conocida entonces como AMX0035.
- Para confirmar el resultado, Amylyx había iniciado estudio de fase 3 más grande, pero la compañía estaba ansiosa por poner su medicamento en el mercado. Así que, en 2022, pidieron a la FDA que lo aprobara, basándose únicamente en los resultados del ensayo clínico más pequeño.
- Los asesores de la FDA inicialmente se opusieron a la medida, diciendo que el estudio más pequeño no proporcionaba suficiente evidencia de que el medicamento funcionara. Luego, tras recibir presión por parte de grupos de pacientes con ELA, cambiaron de opinión. La FDA aprobó Relyvrio en septiembre de 2022.
- Cohen y Klee prometieron durante una reunión del comité asesor de la FDA, que si los resultados del ensayo confirmatorio (Phoenix) eran negativos, retirarían el producto del mercado.

Klee y Cohen pudieron hacer esa promesa debido a la forma en que habían construido su empresa. "Hemos elegido no asociarnos y mantenernos independientes", dijo Klee en una entrevista de 2020. "Queremos asegurarnos de que esto se entregue de manera responsable y de la manera correcta para la comunidad".

Muchos fueron escépticos. La promesa no era legalmente vinculante, y la FDA rara vez retira del mercado un medicamento aprobado.

Vale la pena recordar que Relyvrio no calificó para recibir la aprobación acelerada. El estudio de fase 2 sugirió que el fármaco estaba ayudando a los pacientes a vivir mejor y durante más tiempo, pero no encontró cambios biológicos relevantes, como una reducción de la inflamación, un sello distintivo de la ELA. Por lo tanto, la FDA tuvo que elegir entre dar a Relyvrio la aprobación completa o no aprobarlo en absoluto.

Algunos opinan que la FDA debería tener algún tipo de aprobación condicional para medicamentos como Relyvrio, ya que si no funcionan, la agencia no tendría que depender de que el fabricante del medicamento retirara voluntariamente su producto.

Referencia

1. Jon Hamilton. Lots of drug companies talk about putting patients first — but this one actually did. NPR, 15 de mayo de 2024 <https://www.npr.org/sections/health-shots/2024/05/15/1251409920/amylyx-relyvrio-als-pulls-off-market-fda-approval>

Nimesulida. Retiro del mercado de nimesulida para uso sistémico (vía de administración oral o parenteral)

Alerta No. 188-2024

INVIMA, 30 de junio de 2024

El Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA informa a la comunidad sobre el retiro de producto del mercado de los medicamentos de uso sistémico que

contengan el principio activo Nimesulida. Se exceptúan de esta medida aquellos medicamentos con principio activo nimesulida

cuya vía de administración sea tópica, como cremas, ungüentos, geles, lociones, entre otros.

Durante el año 2024, el INVIMA adelantó un informe de seguridad complementario a los informes técnicos realizados en los años 2017 y 2020, referente al riesgo incrementado de mortalidad por toxicidad hepática asociada a la administración sistémica de medicamentos cuyo principio activo corresponde al analgésico antiinflamatorio no esteroideo (AINE) nimesulida. Bogotá, 30 Junio 2024 Posterior a la evaluación del riesgo que tiene la comunidad al consumir este fármaco y según el concepto técnico de la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, el INVIMA considera que el perfil de seguridad es desfavorable sobre el uso como analgésico y que no demuestra un eficacia superior a otros AINE, razón por la cual, este instituto, previo a una suspensión del registro sanitario y llevando a cabo el debido proceso, decide realizar la cancelación de los registros sanitarios de los medicamentos con el principio activo nimesulida para uso sistémico.

Dado lo anterior, se solicita el retiro de producto del mercado en el territorio nacional de TODOS los medicamentos de uso sistémico, como tabletas, cápsulas, soluciones o suspensiones orales o parenterales, entre otros, cuyo principio activo corresponda a NIMESULIDA.

Medidas para la comunidad en general

1. Absténgase consumir medicamentos cuyo principio activo sea NIMESULIDA, consulte con su médico una alternativa terapéutica.
2. Si se encuentra consumiendo medicamentos cuyo principio activo sea NIMESULIDA suspensa su uso, comunique a su médico el tiempo que estuvo expuesto al medicamento.
3. Si ha presentado algún evento adverso, asociado a su consumo, repórtelo de manera inmediata a través del siguiente enlace <https://primaryreporting.who-umc.org/CO> o a través del correo electrónico invimafv@invima.gov.co

Solicitudes y Cambios al Etiquetado/Ficha Técnica

Sanidad actualiza el prospecto de 10 fármacos por nuevos efectos adversos

Redacción Médica, 16 de julio de 2024

<https://www.redaccionmedica.com/secciones/industria/sanidad-actualiza-el-prospecto-de-10-farmacos-por-nuevos-efectos-adversos-2432>

La Aemps acaba de publicar nuevos datos de farmacovigilancia en una decena de medicamentos

El Boletín sobre Seguridad de Medicamentos de Uso Humano del mes de mayo, publicado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (Aemps), incluye la nueva información de seguridad derivada de la evaluación de los datos de farmacovigilancia de medicamentos de uso humano comercializados en España.

La [Aemps](#) recuerda a los profesionales sanitarios la importancia de notificar las sospechas de reacciones adversas, ya que estas ayudan a la actualización de la información de seguridad de los medicamentos, y, por lo tanto, a minimizar sus riesgos. La comunicación de dichas sospechas se puede hacer a través del Centro Autónomo de Farmacovigilancia correspondiente o del formulario electrónico disponible.

La información de seguridad indicada a continuación, en algunos casos ya se ha implementado y en otros casos se incorporará próximamente a las fichas técnicas y los prospectos de los medicamentos que contienen los principios activos mencionados:

Baclofeno: encefalopatía. Se han notificado casos de encefalopatía en pacientes que recibieron baclofeno a dosis terapéuticas, que fueron reversibles tras la interrupción del tratamiento. Los síntomas incluyeron somnolencia, disminución del nivel de conciencia, confusión, mioclonía y coma. Si se observan signos de encefalopatía, hay que interrumpir el tratamiento con baclofeno.

Baricitinib: hipoglucemia en pacientes diabéticos. Se han notificado casos de hipoglucemia tras el inicio del tratamiento con inhibidores de la JAK, incluyendo *baricitinib*, en pacientes

en tratamiento con antidiabéticos. Puede ser necesario ajustar la dosis de la medicación antidiabética en caso de que ocurra la hipoglucemia.

Buprenorfina: interacciones, tolerancia y trastorno por consumo de opioides (abuso y dependencia). El uso concomitante de buprenorfina con gabapentinoides (*gabapentina* y *pregabalina*) puede producir depresión respiratoria, hipotensión, sedación profunda, coma o muerte. La administración concomitante de *buprenorfina* con anticolinérgicos o medicamentos con actividad anticolinérgica (p.ej. antidepresivos tricíclicos, antihistamínicos, antipsicóticos, relajantes musculares y medicamentos contra el Parkinson) puede resultar en un aumento de los efectos adversos anticolinérgicos.

Dapaglifozina: aumento del hematocrito. Algunos pacientes en tratamiento con dapaglifozina pueden presentar un aumento del hematocrito. Cuando presentan elevaciones pronunciadas, hay que monitorizarlos e investigar posibles enfermedades hematológicas subyacentes.

Diclofenaco tópico: embarazo. No existen datos clínicos acerca del uso de diclofenaco tópico durante el embarazo. Aun en el caso de que la exposición sistémica sea inferior en comparación con la administración oral, se desconoce si la exposición sistémica de *diclofenaco* alcanzada después de la administración tópica puede ser perjudicial para un embrión o feto. Durante el primer y segundo trimestres de embarazo, no hay que utilizar *diclofenaco* tópico a menos que sea estrictamente necesario. En caso de utilizarse, tanto la dosis como la duración del tratamiento deben ser lo más reducidas posible.

A este listado de la Aemps también se le suman estos otros cinco: levofloxacino.

Leflunomida: reacciones cutáneas. Durante el tratamiento con *leflunomida*, pueden producirse alteraciones en la cicatrización de las heridas en los pacientes después de una intervención quirúrgica. Basándose en una evaluación individual, se puede considerar interrumpir el tratamiento con *leflunomida* en el periodo perioperatorio y realizar un procedimiento de lavado. En caso de interrupción, la decisión de reanudar el tratamiento con *leflunomida* se basará en el juicio clínico en relación a una adecuada cicatrización de la herida.

Levofloxacino: mioclonía, trastornos de la sangre. Se han notificado casos de mioclonía en pacientes que reciben levofloxacino. El riesgo de mioclonía aumenta en pacientes de edad avanzada y en pacientes con insuficiencia renal si la dosis de levofloxacino no se ajusta según el aclaramiento de creatinina. Hay que interrumpir inmediatamente la administración de levofloxacino ante la primera aparición de mioclonía e iniciar el tratamiento adecuado. Durante el tratamiento con levofloxacino se puede desarrollar insuficiencia de la médula ósea, incluyendo leucopenia, neutropenia, pancitopenia, anemia hemolítica, trombocitopenia, anemia aplásica o agranulocitosis. Si se sospecha de alguno de estos trastornos de la sangre, es necesario realizar recuentos sanguíneos. En caso de resultados anormales, hay que considerar la interrupción del tratamiento con

Manidipino: ascitis. El uso de manidipino en pacientes en diálisis peritoneal se ha asociado con el desarrollo de un efluente peritoneal turbio. La turbidez es debida a un incremento de la concentración de los triglicéridos en el efluente peritoneal y tiende a resolverse tras la suspensión del manidipino. Es importante reconocer esta asociación, ya que el efluente peritoneal turbio puede confundirse con una peritonitis infecciosa, con la consiguiente hospitalización innecesaria y administración empírica de antibióticos.

Posaconazol: fotosensibilidad, interacciones. Hay que advertir a los pacientes que eviten la exposición al sol durante el tratamiento sin una protección adecuada, como ropa protectora y protector solar con un factor de protección solar alto. *Flucloxacilina* (un inductor de CYP450) puede disminuir las concentraciones plasmáticas de posaconazol. Hay que evitar el uso concomitante de *posaconazol* con *flucloxacilina* salvo que el beneficio para el paciente supere el riesgo.

Teriflunomida: infecciones por herpes. Se han notificado casos de infecciones por virus herpes, incluyendo herpes oral y herpes zóster, algunos de ellos graves, como meningoencefalitis herpética y diseminación del herpes con teriflunomida. Pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento.

Agonistas de la GLP-1. **Nuevas recomendaciones para los agonistas del receptor GLP-1 para minimizar el riesgo de aspiración y neumonía durante la anestesia general o la sedación profunda** (*New recommendations for GLP-1 receptor agonists to minimise risk of aspiration and pneumonia aspiration during general anaesthesia or deep sedation*)

EMA, 12 de julio de 2024

<https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-8-11-july-2024>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2024; 27 (3)

Tags: GLP-1, anestesia y GLP-1, riesgo de aspiración bajo anestesia, ARs de GLP-1, cirugía y GLP-1, dulaglutida, exenatida, liraglutida, lixisenatida, semaglutida, tirzepatida, GLP-1 y vaciamiento gástrico

Los pacientes tratados con medicamentos GLP-1 que tengan una cirugía programada deben informar al médico.

El *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC), recomendó nuevas medidas para minimizar el riesgo de aspiración y neumonía que se ha reportado en pacientes que toman *agonistas del receptor del péptido similar al glucagón-1* (ARs de GLP-1) y que se someten a cirugía con anestesia general o sedación profunda. Los ARs de GLP-1 son medicamentos que se utilizan para tratar la diabetes tipo 2 y la obesidad.

La inhalación accidental de alimentos o líquidos por las vías respiratorias en lugar de tragarlos a través del esófago (el tubo que conecta la garganta con el estómago) puede resultar en una aspiración y una neumonía por aspiración. También puede ocurrir cuando el contenido del estómago regresa a la garganta. La aspiración y la neumonía complican entre uno de cada 900 y uno de cada 10.000 procedimientos de anestesia general, dependiendo de los factores de riesgo.

Como parte de su acción, los AR de GLP-1 ralentizan el vaciado gástrico (vaciado del estómago) y cuando se toman estos medicamentos hay un aumento biológicamente plausible del

riesgo de aspiración que se asocia con la anestesia y la sedación profunda. El retraso en el vaciamiento gástrico ya figura en la información del producto para los diferentes AR de GLP-1: *dulaglutida*, *exenatida*, *liraglutida*, *lixisenatida*, *semaglutida* y *tirzepatida*.

El PRAC revisó los datos disponibles, incluyendo los informes de casos en *EudraVigilance*, la literatura científica y los datos clínicos y no clínicos presentados por los titulares de autorizaciones de comercialización de estos medicamentos.

El comité no pudo establecer una asociación causal entre los ARs de GLP-1 y la aspiración, pero debido a que tienen una acción conocida sobre el enlentecimiento del vaciamiento gástrico, a la presencia de casos en los ensayos clínicos y posteriores a la comercialización, el PRAC consideró que se debería informar a los profesionales de la salud y los pacientes sobre esta posible consecuencia del retraso del vaciamiento gástrico.

Por lo tanto, el PRAC ha recomendado que se considere el riesgo de presencia de contenido gástrico residual debido al retraso en el vaciamiento gástrico antes de realizar procedimientos con anestesia general o sedación profunda. La información del producto de ARs de GLP-1 se actualizará en consecuencia, incluyendo una advertencia a los pacientes de que deben informar al médico implicado si toman estos medicamentos y

están programados para someterse a una cirugía bajo anestesia o sedación profunda.

Nota de Salud y Fármacos: Una nota publicada en Swissinfo [1] añade: Los medicamentos Bydureon, Byetta, Lyxumia, Ozempic, Rybelsus, Trulicity y Victoza están indicados en la UE solo para diabetes; mientras que Saxenda y Wegovy lo están para el manejo del peso como complemento a la dieta y el ejercicio en personas con obesidad o problemas de salud relacionados con el sobrepeso.

Por su parte, Mounjaro (tirzepatida), que está disponible en las farmacias españolas desde el 1 de julio, está autorizado para ambos, diabetes y manejo del peso bajo ciertas condiciones.

CAR-T. La AEMPS informa del riesgo de neoplasias malignas secundarias de células T asociado a terapias CAR-T

AEMPS, 17 de junio de 2024

<https://www.aemps.gob.es/informa/la-aemps-informa-del-riesgo-de-neoplasias-malignas-secundarias-de-celulas-t-asociado-a-terapias-car-t/>

- El Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC) ha evaluado 38 casos de neoplasias malignas de células T tras la administración de terapias CAR-T
- Los pacientes que hayan sido tratados con terapias CAR-T deben ser vigilados a lo largo de toda su vida para detectar estas posibles neoplasias malignas secundarias

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) informa del riesgo de neoplasias malignas secundarias de células T asociado a terapias CAR-T (por su nombre en inglés, *Chimeric Antigen Receptor T-Cell*). Actualmente existen seis de estas terapias autorizadas en la Unión Europea e indicadas para ciertas neoplasias hematológicas: *axicabtagén ciloleucel* (Yescarta), *brexucabtagén autoleucel* (Tecartus), *ciltacabtagén autoleucel* (Carvykti), *idecabtagén vicleucel* (Abecma), *lisocabtagén maraleucel* (Breyanzi) y *tisagenlecleucel* (Kymriah). A fecha de emisión de esta nota informativa cuatro de ellas se encuentran comercializadas en España.

Desde finales de 2023, el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC, por sus siglas en inglés) ha evaluado 38 casos de neoplasias malignas secundarias, en su mayoría linfoma o leucemia de células T, notificados entre 42.500 pacientes que han recibido alguna de las terapias mencionadas. En la mitad de los casos se realizaron pruebas adicionales, obteniendo resultados positivos en siete de ellas para el transgén CAR, lo que sugiere que las propias células que se

Los análogos de GLP1 aumentan la cantidad de insulina que el páncreas libera en respuesta a los alimentos, lo que ayuda a controlar los niveles de glucosa en sangre, y, aparentemente, también regulan el apetito al aumentar la sensación de saciedad de una persona, reduciendo la ingesta de alimentos, el hambre y los antojos lo que los ha hecho atractivos entre personas sin problemas de salud que buscan adelgazar por razones estéticas, un uso desaconsejado por la EMA. EFE

Referencia.

1. EMA alerta del riesgo de fármacos de diabetes y obesidad antes de operación con anestesia. Swissinfo.ch, 12 julio 2024 <https://www.swissinfo.ch/spa/ema-alerta-del-riesgo-de-f%C3%A1rmacos-de-diabetes-y-obesidad-antes-de-operaci%C3%B3n-con-anestesia/83577279>

encuentran en las terapias administradas podrían estar involucradas en el desarrollo de la enfermedad. Las neoplasias secundarias tardaron en aparecer desde algunas semanas hasta años después de la administración de la terapia CAR-T.

Estas terapias se administran solamente en los centros autorizados por el Ministerio de Sanidad, sin embargo, es posible que el seguimiento de estos pacientes se realice en su centro de origen. La AEMPS informa de la importancia de realizar una vigilancia durante toda la vida del paciente para detectar estas posibles neoplasias secundarias, es decir, diferentes al diagnóstico del cáncer original del paciente. Esta recomendación es aplicable también a las terapias de fabricación no industrial².

Nota de Salud y Fármacos. Según Reuters [1], la EMA exige que las terapias CAR-T incluyan una advertencia por escrito sobre el riesgo asociado a cánceres hematológicos secundarios. La FDA ya había emitido la misma advertencia en abril, tras una revisión de su seguridad de cinco meses, y también exige el monitoreo de por vida de los pacientes que reciban terapias CAR-T.

Referencia

1. EU regulator requires secondary cancer risk warning for CAR-T therapies. Reuters, 14 de junio de 2024 <https://www.reuters.com/business/healthcare-pharmaceuticals/eu-regulator-mandates-label-updates-car-t-cancer-therapies-2024-06-14/>

Topiramato. La MHRA prohíbe el uso del topiramato, el medicamento para la epilepsia, en pacientes embarazadas

(MHRA disallows epilepsy drug topiramate use for pregnant patients)

Jenna Philpott

Tecnología Farmacéutica, 20 de junio de 2024

<https://www.pharmaceutical-technology.com/newsletters/mhra-disallows-epilepsy-drug-topiramate-use-for-pregnant-patients/>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2024; 27 (3)*

Tags: Topamax, antiépiléptico, atogepant, tratamiento de la migraña, TDAH

La Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios del Reino Unido (*Medicines and Healthcare products Regulatory Agency* o MHRA, por sus siglas en inglés) está introduciendo

nuevas medidas de seguridad para el *topiramato* después de que un estudio demostrara un mayor riesgo de problemas de desarrollo neurológico en niños cuyas madres tomaron el medicamento durante el embarazo.

Un estudio publicado en mayo de 2022 ocasionó que la MHRA lanzara una revisión de la seguridad del *topiramato* en julio de ese año, y actualizara la información de seguridad del medicamento. El estudio observacional, publicado en *JAMA Neurology*, mostró que los niños nacidos de madres que tomaron *topiramato* durante el embarazo enfrentan un riesgo aproximadamente dos o tres veces mayor de presentar discapacidad intelectual, trastornos del espectro autista y trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH).

El *topiramato*, vendido bajo la marca Topamax y otros, es un medicamento genérico que se usa para tratar la epilepsia y prevenir las migrañas. Se cree que, en Inglaterra, el antiépiléptico se prescribe a poco más de 30.000 mujeres menores de 55 años al mes, según datos del *NHS England*.

La MHRA ahora aconseja a los profesionales de la salud que no receten el medicamento para tratar la epilepsia durante el embarazo, a menos que no haya un tratamiento alternativo adecuado, siguiendo las recomendaciones hechas por la Comisión de Medicamentos Humanos (en inglés CHM *Commission on Human Medicines*).

Además, las pacientes ahora deben cumplir con el "Programa de Prevención del Embarazo". Las mujeres en edad fértil deben usar un método anticonceptivo eficaz durante todo el tratamiento y hacerse una prueba de embarazo antes de comenzar a tomar *topiramato*. El programa también exige completar un formulario para concientizarlas sobre los riesgos.

Durante el embarazo, no se aconseja tratar la migraña con *topiramato* porque está vinculado con un mayor riesgo de defectos congénitos. La etiqueta de la FDA para el *topiramato* establece que su uso durante el embarazo puede causar labio leporino y/o paladar hendido y que el niño sea pequeño para su edad gestacional.

Esta actualización se produce en septiembre de 2023 después de que el Comité de Evaluación de Riesgos de Farmacovigilancia (en inglés PRAC *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) también recomendó nuevas medidas para evitar la exposición uterina de niños a medicamentos que contienen *topiramato*. PRAC también cuenta con un programa de prevención del embarazo.

En abril de 2024, el *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) publicó un borrador final de guía en el que recomendaba el uso de Aquipta (*atogepant*) de AbbVie para la migraña, para su uso en adultos en el NHS en Inglaterra. Según el prospecto de la EMA tampoco se recomienda Aquipta durante el embarazo.

Reacciones Adversas

Cuando la causa de un trastorno no es inmediatamente obvia: ¿podría deberse a un medicamento?

(When the cause of a disorder is not immediately obvious: could a drug be responsible?)

Prescrire International 2024; 33 (255):26

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2024; 27 (2)

Tags: eventos adversos de los medicamentos, aortitis, aneurisma aórtico, valvulopatía, ludomanía

Es frecuente que se ignore o ni siquiera se considere la posibilidad de que un medicamento participe en la aparición de un trastorno. Sin embargo, muchos trastornos son en ocasiones inducidos por medicamentos, y, en algunos casos, esta etiología fue insospechada o considerada improbable durante mucho tiempo. Este artículo analiza algunos ejemplos de problemas clínicos que al principio parecía poco probable se debieran al consumo de un medicamento, pero que con el tiempo se consideró posible.

Aortitis y aneurisma aórtico. Durante mucho tiempo, no se sospechaba que los medicamentos podían dañar vasos sanguíneos importantes, como la aorta [1].

Entre 2004 y 2017, se atribuyeron varios casos de aortitis— que en ocasiones provocaron aneurisma aórtico o disección aórtica— a factores estimulantes de colonias de granulocitos, como el *filgrastin*, el *pegfilgrastim* o el *lenograstim*. Se desconoce el mecanismo, pero se ha postulado la intervención de un componente autoinmune [2].

Desde 2015, los datos epidemiológicos han sugerido que las fluoroquinolonas participan en el aneurisma aórtico y la disección aórtica. El mecanismo que se ha sugerido es el daño a las fibras de colágeno. El mismo mecanismo parece ser responsable de los trastornos del tendón que estos antibióticos provocan [3].

Valvulopatías. Las descripciones de válvulas cardíacas dañadas se conocen desde hace mucho tiempo [4,5]. Las causas reconocidas de valvulopatía, dependiendo del tipo y de la localización de las lesiones, son principalmente la fiebre reumática, la arterioesclerosis y los cambios anatómicos locales: una gran proporción se atribuye a las llamadas enfermedades degenerativas (a menudo, cuando no se puede identificar otra causa) [6].

La evidencia de que ciertos trastornos de las válvulas pueden ser inducidos por medicamentos incluye informes de la década de 1960 que involucran a la *metisergida*, un derivado de la ergotamina [7,8].

Pasaron más de 20 años desde que se otorgó el permiso de comercialización al *benfluorex* en Francia, en 1976, con la marca Mediator —como tratamiento a largo plazo para la diabetes y la

hiperlipidemia— hasta que surgieron las primeras notificaciones de casos de valvulopatía asociadas a este medicamento, en 1999. Un ensayo clínico comparativo (*the Regulate study*) mostró posteriormente la frecuencia con la que ocurrían: después de un año de exposición, se presentó una insuficiencia valvular o empeoró en un sexto de los pacientes (27% de los pacientes en el grupo *benfluorex*, frente al 11% en el grupo control; $p < 0,0001$) [9,10]. No fue sino hasta el 2009 que las autoridades de la salud en Europa reconocieron su cardiotoxicidad y fue retirado del mercado francés [7,10-12].

En 2010, también se sugirió que los bisfosfonatos participan en las valvulopatías [13]. En 2023, aún persiste la preocupación sobre este riesgo.

Ludomanía. El primer informe de ludomanía inducida por medicamentos se conoció a principios de la década de 2000, cuando se notificaron ese tipo de comportamientos con dopaminérgicos usados para tratar el mal de Parkinson, como la *levodopa*, y los agonistas de la dopamina como la *bromocriptina* [14-16]. Sin embargo, la *bromocriptina* se había comercializado desde finales de la década de 1970 [17]. Durante décadas, los pacientes sufrieron ludomanía patológica o trastornos del control de los impulsos, que tenían consecuencias graves para ellos mismos y sus familias, sin que se reconociera la participación del medicamento. Según algunos informes, estos trastornos remitieron tras reducir la dosis o cambiar el tratamiento [15].

Trastornos frecuentes. Se han implicado algunos medicamentos en ciertos trastornos frecuentes para los que se había ignorado dicho mecanismo durante mucho tiempo. Un ejemplo es el síndrome de túnel carpiano, en el que ahora se ha establecido que participan los agonistas del estrógeno de la clase de los inhibidores de la aromataasa, como el *anastrozol*, o los bisfosfonatos, como el *ácido alendrónico* [18].

Otro ejemplo es la fibrilación auricular, que antes se atribuía a algunos medicamentos raros como la *teofilina* o a la sobredosis de hormona tiroidea, pero en la que después se ha implicado a otros medicamentos, a saber: los bisfosfonatos a finales de la década de 2000, los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en 2014, y el *mirabegrón* y los descongestionantes nasofaríngeos a finales de la década de 2010 [19-23].

Mientras tanto, los datos de farmacovigilancia sobre las fluoroquinolonas también proporcionaron más detalles de las consecuencias de sus efectos adversos sobre el tejido conjuntivo, lo que sugiere su participación en el desarrollo de trastornos que rara vez se atribuyen a los medicamentos, como el dolor musculoesquelético que persiste después del período de exposición [24,25].

En resumen, es probable que, en ocasiones, los medicamentos induzcan otros trastornos, pero todavía no se ha reconocido su etiología. Y el número de medicamentos considerados responsables de un trastorno en particular aumentará con los años.

Es útil preguntarse sistemáticamente: “¿Podría ser que este trastorno sea causado por un medicamento?”. Se puede sustentar

esta hipótesis estando atento a una posible relación temporal entre la aparición de un trastorno y el comienzo de la exposición a un medicamento, y escuchando al paciente. Cuando sea apropiado, se debería interrumpir el medicamento y reemplazarlo por otro, además de notificar el caso a un centro de farmacovigilancia. Estas medidas ayudan a mejorar la calidad del cuidado del paciente y benefician a la sociedad al aumentar la información disponible sobre los medicamentos.

Referencias

- Black JH et al. “Epidemiology, risk factors, pathogenesis, and natural history of thoracic aortic aneurysm and dissection” UpToDate. www.uptodate.com accessed 28 June 2023; 27 pages.
- Prescrire Rédaction “Facteurs de croissance granulocytaire (grastims): aortites” *Rev Prescrire* 2018; **38** (417): 517.
- Prescrire Editorial Staff “Fluoroquinolones: aortic aneurysm and dissection” *Prescrire Int* 2018; **27** (199): 297.
- Osler W “The Gulstonian lectures, on malignant endocarditis” *BMJ* 1885: 577-579.
- Lellouch A and Rullière R “Un livre méconnu de cardiologie: le traité des maladies du cœur et des gros vaisseaux” *Hist Sci Med* 1982; **17** (2): 65-70.
- Mohty D et al. “Valvular heart disease in older adults” UpToDate. www.uptodate.com accessed 28 June 2023; 26 pages.
- Prescrire Editorial Staff “The amphetamine appetite suppressant saga” *Prescrire Int* 2004; **13** (169): 26-29.
- Munroe DS et al. “Mitral regurgitation occurring during methysergide (Sansert) therapy” *Can Med Assoc J* 1969; **101** (9): 62-65.
- IGAS “Enquête sur le Mediator°. Rapport définitif” January 2011: 261 pages. **10-** Prescrire Editorial Staff “Benfluorex and cardiac valve disease: long delay in publication” *Prescrire Int* 2013; **22** (135): 47.
- Prescrire Editorial Staff “Benfluorex: adverse effects reviewed, 1976-2015” *Prescrire Int* 2017; **26** (179): 47.
- Prescrire Editorial Staff “Some key dates in the Mediator° disaster” *Prescrire Int* 2021; **30** (232): 305.
- Prescrire Rédaction “Diphosphonates: valvulopathies?” *Rev Prescrire* 2017; **37** (405): 511-512.
- Domino FJ et al. “Overview of gambling disorder” UpToDate. www.uptodate.com accessed 28 June 2023; 21 pages.
- Prescrire Editorial Staff “Drugs can trigger pathological gambling” *Prescrire Int* 2002; **11** (57): 16.
- Prescrire Rédaction “Avec le pergolide. Faites vos jeux !” *Rev Prescrire* 2002; **22** (234): 863.
- ANSM “Minigraphie-Parlodel 2,5 mg, comprimé sécable” *Compte-rendu de la séance n° 2*, 30 April 2013: 17 pages.
- Prescrire Editorial Staff “Carpal tunnel syndrome: sometimes drug induced” *Prescrire Int* 2019; **28** (207): 209-211.
- Kumar K et al. “Atrial fibrillation: overview of atrial fibrillation” UpToDate. www.uptodate.com accessed 28 June 2023; 33 pages.
- Prescrire Editorial Staff “Nasopharyngeal decongestants: atrial fibrillation” *Prescrire Int* 2017; **26** (183): 154.
- Prescrire Editorial Staff “Mirabegron: atrial fibrillation” *Prescrire Int* 2017; **26** (182): 125.
- Prescrire Editorial Staff “NSAIDs and atrial fibrillation?” *Prescrire Int* 2015; **24** (156): 19.
- Prescrire Editorial Staff “Bisphosphonates and atrial fibrillation: clinical trial data suggest possible link” *Prescrire Int* 2011; **20** (115): 96-97.
- Prescrire Editorial Staff “Fluoroquinolones: retinal detachment?” *Prescrire Int* 2016; **25** (173): 184.
- Prescrire Rédaction “Fluoroquinolones et troubles musculosquelettiques persistants” *Rev Prescrire* 2016; **36** (393): 513.

Lesión hepática aguda grave tras el inicio de medicación hepatotóxica según datos de la práctica clínica*(Severe Acute Liver Injury After Hepatotoxic Medication Initiation in Real-World Data.)*

Torgersen J, Mezochow AK, Newcomb CW, et al.

JAMA Intern Med. 24 de junio de 2024. doi:10.1001/jamainternmed.2024.1836<https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2820267>Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2024; 27 (3)

Tags: medicamentos hepatotóxicos, lesión hepática aguda, candesartán, minociclina, estavudina, erlotinib, lenalidomida, talidomida, clorpromazina, metronidazol, proclorperazina, isoniazida, moxifloxacina, azatioprina, levofloxacina, claritromicina, ketoconazol, fluconazol, captopril, amoxicilina-clavulanato, sulfametoxazol-trimetoprima, ciprofloxacino

Puntos clave

Pregunta: ¿Cuáles son los medicamentos más hepatotóxicos, según las tasas de lesión hepática aguda grave que se presentan en la práctica clínica, y cómo se comparan estas tasas con la categorización de hepatotoxicidad basada en informes de casos publicados?

Hallazgos: Esta serie de estudios de cohorte con 7.899.888 personas sin enfermedad hepática o biliar que iniciaron alguno de los 194 medicamentos presuntamente hepatotóxicos en el entorno ambulatorio entre 2000 y 2021 encontró que 17 medicamentos tenían tasas de lesión hepática aguda grave de 5,0 o más eventos por 10.000 personas-año, por lo que se consideran que son los medicamentos potencialmente más hepatotóxicos; 11 de estos medicamentos (64%) no figuraban en la categoría de mayor hepatotoxicidad según los informes de casos.

Significado: Dado que los informes de casos de hepatotoxicidad por medicamentos no consideran el número de personas expuestas, hay que investigar las señales de seguridad derivadas de los informes de casos utilizando datos epidemiológicos.

Resumen

Importancia: Actualmente, la clasificación del potencial hepatotóxico de los medicamentos se basa en informes acumulativos de casos de lesión hepática aguda (LHA), que no consideran el tamaño de la población expuesta. Hay poca evidencia procedente de datos de la práctica clínica (los llamados datos del mundo real, que se relacionan con el estado de salud del paciente y/o la prestación de atención médica y se recopilan rutinariamente en un entorno que no es de investigación) sobre las tasas de incidencia de LHA grave después del inicio de la medicación, que tenga en cuenta la duración de la exposición.

Objetivo: Identificar los medicamentos potencialmente más hepatotóxicos utilizando las tasas de incidencia de LHA grave en la práctica clínica y examinar cómo se comparan estas tasas con la categorización basada en informes de casos.

Diseño, entorno y participantes: Esta serie de estudios de cohorte obtuvo datos del Departamento de Asuntos de Veteranos de EE. UU sobre personas sin enfermedad hepática o biliar preexistente que iniciaron tratamiento con una medicación que se sospecha es hepatotóxica en el entorno ambulatorio entre el 1 de

octubre de 2000 y el 30 de septiembre de 2021. Los datos analizados se recopilaron entre junio de 2020 y noviembre de 2023.

Exposición: Inicio ambulatorio de cualquiera de los 194 medicamentos con 4 o más informes publicados de hepatotoxicidad.

Resultados y medidas principales: Hospitalización por LHA grave, definida como paciente hospitalizado con (1) un nivel de alanina aminotransferasa mayor de 120 U/L más un nivel de bilirrubina total mayor de 2.0 mg/dL o con (2) una razón internacional normalizada de 1.5 o superior y un nivel de bilirrubina total mayor de 2.0 mg/dL registrado durante los primeros 2 días de ingreso. El diagnóstico de enfermedad hepática o biliar aguda o crónica registrado durante el seguimiento o como diagnóstico de alta de una hospitalización por LHA grave dio lugar a censura¹. En este estudio se calcularon las tasas de incidencia de LHA grave ajustadas por edad y sexo y se compararon las tasas observadas con las categorías de hepatotoxicidad calculadas en base a la acumulación de informes de casos publicados.

Resultados: El estudio incluyó a 7.899.888 pacientes distribuidos en 194 cohortes según la medicación (edad media [DE], 64,4 ± 16,4 años, 7.305.558 hombres [92,5%], 4.354.136 individuos [55,1%] estaban polimedicados). Las tasas de incidencia de LHA grave oscilaron entre 0 eventos por 10 000 personas-año (*candesartán*, *minociclina*) y 86,4 eventos por 10 000 personas-año (*estavudina*). Siete fármacos (*estavudina*, *erlotinib*, *lenalidomida* o *talidomida*, *clorpromazina*, *metronidazol*, *proclorperazina* e *isoniazida*) presentaron tasas de 10,0 o más eventos por 10.000 años-persona, y 10 (*moxifloxacina*, *azatioprina*, *levofloxacina*, *claritromicina*, *ketoconazol*, *fluconazol*, *captopril*, *amoxicilina-clavulanato*, *sulfametoxazol-trimetoprima* y *ciprofloxacino*) tuvieron tasas entre 5,0 y 9,9 eventos por 10.000 años-persona. De estos 17 medicamentos con las tasas más altas observadas de LHA grave, 11 (64%) no se habían incluido en la categoría más alta de hepatotoxicidad en base a los informes de casos.

Conclusiones y relevancia: En este estudio, las tasas de incidencia de LHA grave calculadas a partir de datos de la práctica clínica identificaron a los medicamentos potencialmente más hepatotóxicos y puede servir como herramienta para investigar las señales de seguridad de hepatotoxicidad que aparecen en los informes de casos. Los informes de casos no reflejaron con precisión las tasas observadas de LHA grave después del inicio de la medicación.

¹ La retirada del paciente en seguimiento.

AINE. Tratamiento a corto plazo con un AINE: insuficiencia cardíaca (*Short-term treatment with NSAIDs: heart failure*)

Prescrire International 2024; 33 (260): 164

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2024; 27 (3)***Tags:** celecoxib, Celebrex, diclofenaco, ibuprofeno, naproxeno, insuficiencia cardíaca

Los antiinflamatorios no esteroides (AINE) conllevan un riesgo de retención de sal y líquidos, hipertensión e insuficiencia cardíaca [1]. En 2023, un estudio que utilizó registros médicos daneses evaluó, en adultos con diabetes tipo 2, el riesgo de una primera hospitalización por insuficiencia cardíaca durante los 28 días posteriores a la exposición a un AINE [2]. Se estudiaron los AINE que más se usan en Dinamarca, a saber: *celecoxib* (Celebrex u otras marcas), *diclofenaco*, *ibuprofeno* y *naproxeno* (varias marcas).

Se identificó a 331.189 pacientes sin exposición registrada a un AINE durante los 120 días previos y sin antecedentes de insuficiencia cardíaca o enfermedades reumáticas al inicio del período de observación.

De estos, 23.308 fueron hospitalizados por una primera insuficiencia cardíaca durante el período de observación, y se los incluyó en el estudio. La mediana de la edad era de 76 años. Durante el año posterior a su inclusión, el 16% había recibido al menos una prescripción para uno de los AINE estudiados: *ibuprofeno* (aproximadamente un 12%), *diclofenaco* (3%), *naproxeno* (1%) o *celecoxib* (0,4%).

Anticonvulsivos. Distinguir las erupciones benignas de las reacciones cutáneas graves asociadas a los anticonvulsivos*(Distinguishing Benign Rashes from Severe Skin Reactions from Anti-Seizure Medications).*

Mani R, Almelegy A, Truong TM et al.

Curr Treat Options Neurol 2024; 26, 115–138 (2024). <https://doi.org/10.1007/s11940-024-00785-8>
<https://link.springer.com/article/10.1007/s11940-024-00785-8#citeas>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2024; 27 (3)***Tags:** cenobamato, fenfluramina, ganaxona, stiripentol, Epidiolex, clobazam**Resumen**

Objetivo de la revisión: Esta revisión describe los factores de riesgo de reacciones cutáneas graves asociadas al uso de los medicamentos anticonvulsivos (MA), el uso de pruebas actualizadas para predecir aquellos con mayor riesgo de tener una reacción cutánea grave, y una guía para elegir los MA específicos y las dosis que contribuyan a reducir el riesgo de estas reacciones. Se aporta información sobre reacciones leves y graves específicas, la evaluación diagnóstica inicial y el tratamiento. Se proporciona una tabla que enumera el riesgo de provocar reacciones cutáneas leves y graves, así como el manejo de las convulsiones que pueden ocurrir mientras se detiene el MA culpable.

Hallazgos recientes: desde 2018, se han sumado cinco MA nuevos al total de 26 AC aprobados por la FDA. El *cenobamato*, hizo que tres pacientes desarrollaron una reacción al fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos. Una dosis inicial más baja y una titulación más lenta no provocó la publicación de casos adicionales. En base a datos limitados, el riesgo de erupción cutánea es bajo para la *fenfluramina*, *ganaxona* y *stiripentol*. El

En este estudio, los pacientes actuaron como sus propios controles. La prescripción de un AINE durante los 28 días previos se asoció a un aumento estadísticamente significativo del riesgo de una primera hospitalización por insuficiencia cardíaca, con un riesgo relativo estimado según la razón de probabilidades (OR) de 1,4 (intervalo de confianza del 95% [IC95]: 1,3-1,6).

En la práctica, la insuficiencia cardíaca es un efecto adverso conocido de los AINE, debido a que provocan retención de sal y líquidos, e hipertensión. A pesar de las limitaciones de este tipo de estudios, estos datos indican un aumento del riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca de los pacientes mayores con diabetes tipo 2 tras su exposición a un AINE durante un corto plazo. Este riesgo se debería tomar en cuenta, sobre todo en pacientes con factores de riesgo para la insuficiencia cardíaca, como diabetes, enfermedad coronaria o hipertensión.

Referencias

1. Prescrire Rédaction “AINS” Interactions Médicamenteuses Prescrire 2023.
2. Holt A et al. “Heart failure following anti-inflammatory medications in patients with type 2 diabetes mellitus” *J Am Coll Cardiol* 2023; 81 (15): online 12 pages.

riesgo es de bajo-moderado para Epidiolex. Las pruebas moleculares pueden predecir las reacciones graves.

Resumen: Las reacciones cutáneas son un efecto secundario relativamente frecuente de los MA, siendo los MA aromáticos fenobarbital o carbamazepina) los que acarrear el mayor riesgo. Identificar e informar a los pacientes de alto riesgo cuándo acuden en busca de atención médica, detener el MA culpable cuando parece que pueda tratarse de una reacción grave y hacer una selección adecuada puede reducir la morbilidad y la mortalidad por reacciones cutáneas y sistémicas graves.

Nota de Salud y Fármacos. Healhdya publicó una nota que añade los siguientes datos [1].

- Unos pocos intervenciones simples pueden evitar que las personas tratadas con anticonvulsivos sufran efectos secundarios potencialmente graves
- Hasta el 16% de los pacientes desarrollan una erupción cutánea asociada a los medicamentos. Aproximadamente un 5% de esas erupciones indican una afección potencialmente mortal que requerirá hospitalización.

- Una erupción común suele afectar el torso o las extremidades, con una erupción plana o protuberancias parecidas a una urticaria que ocurren en un plazo de dos semanas tras iniciar el tratamiento. Esta erupción suele desaparecer sin tratamiento unas semanas después de que los pacientes dejan de tomar el medicamento. Pero, aunque son poco frecuentes, también pueden provocar lesiones graves de la piel. El síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica pueden causar fiebre, dolor ocular y desprendimiento de piel, y a menudo requieren hospitalización.
- Se pueden tomar medidas específicas para reducir el riesgo de reacciones potencialmente letales a los anticonvulsivos: realizar análisis de sangre, preguntar a los pacientes sobre los factores de riesgo y modificar las dosis.
- La genética puede aumentar el riesgo de que una persona tenga una erupción cutánea grave, al igual que las interacciones entre los medicamentos anticonvulsivos y otros fármacos.
- Las erupciones y las reacciones cutáneas en pacientes recién medicados siguen requiriendo atención médica inmediata. Los pacientes no deben esperar a que desaparezcan.
- La FDA emitió recientemente una advertencia sobre las reacciones graves a dos anticonvulsivos, el levetiracetam y el clobazam.

Referencia

1. Thompson D. Anti- Seizure Meds Are Crucial, But Can Trigger Severe Reactions. HealthDay, 24 de junio de 2024 <https://www.healthday.com/health-news/neurology/anti-seizure-meds-are-crucial-but-can-trigger-severe-reactions>

Un nuevo estudio revela más evidencias de los riesgos derivados del uso de antipsicóticos en personas con demencia

(News Brief: New Study: More Evidence of the Risks of Antipsychotic Use in People with Dementia)
Worst Pills, Best Pills. Mayo de 2024

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2024; 27 (3)*

Tags: antipsicóticos atípicos, haloperido, risperidona, quetiapina, Risperdal, Seroquel, tratamientos en adultos mayores, Haldol, derrame cerebral, trombosis, infarto de miocardio

Un amplio estudio observacional realizado en el Reino Unido aporta más evidencia de que el uso de antipsicóticos en personas con demencia se asocia con riesgos notablemente mayores de reacciones adversas graves, a veces mortales [1]. Los medicamentos estudiados incluyeron antipsicóticos de primera generación (típicos) y más recientes (atípicos), incluyendo *haloperidol* (Haldol), *risperidona* (Risperdal) y *quetiapina* (Seroquel).

El estudio de 2024, publicado en la revista médica *British Medical Journal* (BMJ), analizó las historias clínicas electrónicas del Reino Unido, desde 1998 hasta 2018, correspondientes a personas con un primer diagnóstico de demencia que tenían al menos 50 años (edad media de 82 años) y no habían utilizado antipsicóticos durante el año previo. El Reino Unido mantiene historias clínicas de gran calidad para la mayoría de su población.

El estudio identificó a 173.910 adultos con demencia: a 35.300 de ellos se les recetaron antipsicóticos y a 138.600 no se les trató con tales fármacos. Cada persona a la que se recetaron antipsicóticos fue emparejada, según la fecha del primer diagnóstico de demencia, con hasta 15 personas que no recibieron tratamiento con antipsicóticos. Las comparaciones de resultados entre estos dos grupos se ajustaron estadísticamente para tener en cuenta las diferencias que de otro modo se podrían explicar por características personales (por ejemplo, sexo, etnia o pobreza regional), estilo de vida (por ejemplo, consumo de tabaco o alcohol), comorbilidades (por ejemplo, diabetes, artritis o cáncer) y otras prescripciones (por ejemplo, anticoagulantes o antidepresivos).

Los resultados adversos que se estudiaron incluyeron derrame cerebral, trombosis venosa (coágulos sanguíneos), infarto de miocardio (ataque cardíaco), insuficiencia cardíaca, arritmia ventricular, fractura ósea, neumonía y lesión renal aguda. Las prescripciones de antipsicóticos se asociaron con un mayor riesgo de sufrir cualquiera de los efectos adversos principales, excepto arritmia ventricular. Por ejemplo, el riesgo de neumonía asociado a una prescripción vigente de antipsicóticos se calculó en 2,19 veces el riesgo sin tales fármacos, el riesgo de lesión renal aguda se elevó de forma similar en 1,72 veces, el riesgo de fractura en 1,43 veces y el de infarto de miocardio en 1,28 veces. Estos resultados adversos eran mayores si el período de seguimiento era inferior a 30 días tras el inicio de los antipsicóticos, aunque muchos de estos efectos adversos seguían siendo evidentes hasta dos años después, algunos incluso después de haber suspendido dichos fármacos. El perfil de resultados adversos fue similar para los antipsicóticos típicos y atípicos, aunque los fármacos típicos se asociaban a un riesgo ligeramente mayor de sufrir derrame cerebral, insuficiencia cardíaca, neumonía y lesión renal aguda.

Desde 2004, el Grupo de Investigación en Salud de Public Citizen ha recomendado que no se utilicen antipsicóticos en personas con demencia [2, 3]. El nuevo estudio refuerza estas inquietudes que existen desde hace tiempo.

Referencias

1. Mok PLH, Carr MJ, Guthrie B, et al. Multiple adverse outcomes associated with antipsychotic use in people with dementia: population based matched cohort study. *BMJ*. 2024 Apr 17;385:e076268.
2. *Worst Pills Best Pills News*. Antipsychotic drugs: dangerously overused. November 5, 2004. <https://www.worstpills.org/chapters/view/21>. Accessed April 24, 2024.
3. *Worst Pills Best Pills News*. Brexpiprazole: Do Not Use for agitation due to Alzheimer's dementia. October 2023. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/1559>. Accessed April 24, 2024.

Cannabis. Asociación entre el consumo de cannabis y la salud cardiovascular en los adultos estadounidenses*(Association of Cannabis Use with Cardiovascular Outcomes Among US Adults)*

Jeffers AM, Glantz S, Byers AL, Keyhani S

Journal of the American Heart Association. 2024;13:e030178<https://doi.org/10.1161/JAHA.123.030178>Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2024; 27 (2)**Tags:** cannabis, marihuana, efectos adversos del cannabis, cannabis y cardiopatía, problemas cardiovasculares**Resumen****Antecedentes.** Estudiamos la asociación entre el consumo de cannabis y la salud cardiovascular en la población general, entre los no fumadores y entre los individuos más jóvenes.**Métodos y resultados.** Se trata de un estudio poblacional transversal de datos recogidos entre 2016 y 2020 a través de la Encuesta de Vigilancia de Factores de Riesgo Conductuales (*Behavioral Risk Factor Surveillance Survey*) que se realiza en 27 estados y 2 territorios estadounidenses. Evaluamos la asociación del consumo de cannabis (número de días de consumo de cannabis en los últimos 30 días) con los resultados cardiovasculares autoinformados (enfermedad coronaria, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y una medida compuesta de esos tres) en modelos de regresión multivariable, ajustando por consumo de tabaco y otras características, en la población adulta de 18 a 74 años.

Se repitió este análisis para solo a los no fumadores, para los hombres <55 años y para las mujeres <65 años con riesgo de enfermedad cardiovascular prematura. Entre los 434.104

encuestados, la prevalencia de consumo diario y no diario de cannabis fue del 4% y el 7,1%, respectivamente. La odds ratio ajustada (aOR) para la asociación del consumo diario de cannabis y cardiopatía coronaria, infarto de miocardio, ictus y el resultado compuesto (cardiopatía coronaria, infarto de miocardio e ictus) fue de 1,16 (IC 95%, 0,98-1,38), 1,25 (IC 95%, 1,07-1,46), 1,42 (IC 95%, 1,20-1,68) y 1,28 (IC 95%, 1,13-1,44), respectivamente, con logaritmo de odds (*log odds*) proporcionalmente menores para los días de consumo entre 0 y 30 días al mes.

Entre los no fumadores, el consumo diario de cannabis también se asoció con el infarto de miocardio (aOR, 1,49 [IC 95%, 1,03-2,15]), el ictus (aOR, 2,16 [IC 95%, 1,43-3,25]) y la combinación de cardiopatía coronaria, infarto de miocardio e ictus (aOR, 1,77 [IC 95%, 1,31-2,40]). Las relaciones entre el consumo de cannabis y los resultados cardiovasculares fueron similares para los hombres <55 años y las mujeres <65 años.

Conclusiones

El consumo de cannabis se asocia a resultados cardiovasculares adversos, y un consumo más intenso (más días al mes) se asocia a una mayor probabilidad de eventos adversos.

Dupilumab: dolor osteoarticular (*Dupilumab: osteoarticular pain*)*Prescrire International* 2024; 33 (260): 163Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2024; 27 (3)**Tags:** Dupixent, Adtralza, *tralokinumab*, inhibidor de la interleucina 13En 2023, un equipo británico publicó un análisis de una cohorte de 470 pacientes adultos tratados con *dupilumab* (Dupixent) para el eccema atópico: su objetivo era identificar trastornos musculoesqueléticos que surgieran tras la exposición a este fármaco [1]. El *dupilumab* es un inmunosupresor que inhibe los receptores de las interleucinas 4 y 13.Entre estos pacientes, 36 refirieron trastornos musculoesqueléticos que se presentaron tras la exposición al *dupilumab*. 23 pacientes padecieron un síndrome inflamatorio similar a la entesitis (una inflamación en el lugar de la inserción de los tendones, ligamentos, etc., con el hueso), ya sea sola (12 pacientes) o asociada a la artritis (8 pacientes) o con tenosinovitis (3 pacientes). Los lugares afectados con más frecuencia fueron el codo, los talones y las rodillas. Los demás diagnósticos registrados fueron artrosis, artritis, sacroileitis y enfermedad vertebral “degenerativa”. La mayoría de los pacientes no tenían antecedentes personales o familiares de tales trastornos. Cinco pacientes también presentaron un trastorno ocular atribuido al *dupilumab*. Estos problemas se resolvieron en 22 pacientes: en 7 que habían interrumpido el *dupilumab*, 6 que habían disminuido la dosis y 9 que habían continuado con el mismo tratamiento. Lostrastornos persistieron en 3 pacientes a pesar de haber suspendido el *dupilumab* [1].Una revisión de aproximadamente 40 casos clínicos realizada antes de 2021 mostró que los trastornos suelen presentarse durante los primeros cuatro meses de tratamiento. Hay ocasiones en que el número de lugares afectados aumenta gradualmente. Después de interrumpir el *dupilumab*, los síntomas se resolvieron en la mayoría de los pacientes en pocas semanas, y en menos de cinco meses en casi todos los casos. Sin embargo, algunos pacientes experimentaron una mejora parcial o incluso nula [2].El resumen europeo de las características del producto (RCP) del Dupixent, que es *dupilumab*, incluye la artralgia entre sus efectos adversos más frecuentes (no se proveen detalles). El RCP de Adtralza, que contiene *tralokinumab*, un inhibidor de la interleucina 13 que se empezó a comercializar recientemente, no menciona trastornos articulares [3,4]. Dado que ambos productos tienen mecanismos de acción similares, se recomienda asumir que ambos conllevan los mismos riesgos.**En la práctica,** es importante informar a los pacientes sobre los riesgos asociados al *dupilumab*, sobre todo del riesgo de dolor articular o periarticular, antes de decidir con el paciente si se comenzará o no el tratamiento.

Referencias

1. Hugues CD et al. "Characterization of a musculoskeletal syndrome of enthesitis and arthritis in patients with atopic dermatitis treated with dupilumab, an interleukin-4/13 inhibitor" *Arthr Rheumatol* 2023 (online): 5 pages.

2. Woodbury MJ et al. "Dupilumab-associated arthritis: A dermatology rheumatology perspective" *Am J Clin Dermatol* 2023; 24: 859-864.
3. European Commission "SmPC Dupixent" 17 March 2023.
4. European Commission "SmPC-Adtralza" 7 September 2023.

inhibidores de la recaptación de la serotonina y la noradrenalina, **Duloxetina, milnaciprán, venlafaxina: hipertensión gestacional**
(*Duloxetine, milnacipran, venlafaxine: gestational hypertension*)

Prescrire International 2024; 33 (260): 162

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2024; 27 (3)

Tags: antidepresivos, IRSN, hipertensión gestacional, ISRS, inhibidor de la recaptación de la serotonina, inhibidor de la recaptación de la noradrenalina, eclampsia

● Un estudio que utilizó una base de datos francesa con casi 156.000 embarazadas mostró que la incidencia de hipertensión gestacional en las mujeres expuestas a un antidepresivo de la clase de los inhibidores de la recaptación de la serotonina y la noradrenalina (*duloxetina, milnaciprán, venlafaxina*) durante el primer trimestre del embarazo es aproximadamente el doble que en las mujeres que no se expusieron a un antidepresivo o que se expusieron a un inhibidor "selectivo" de la recaptación de la serotonina.

Se sabe que el uso del antidepresivo *venlafaxina* —un inhibidor de la recaptación de la serotonina y la noradrenalina (IRSN)— durante el embarazo conlleva un riesgo de hipertensión gestacional (es decir, la hipertensión que por lo general aparece después de las 20 semanas de embarazo), así como de preeclampsia y eclampsia [1].

Los otros antidepresivos ¿conllevan este riesgo de hipertensión gestacional? Para responder a esta pregunta, un equipo de farmacólogos franceses usó la base de datos Efemeris, que registra los medicamentos que se han reembolsado a embarazadas, junto con la información sobre el desenlace del embarazo [2-4].

Un riesgo aproximadamente dos veces mayor de hipertensión gestacional. Los autores identificaron los casos de hipertensión gestacional registrados en esta base de datos entre 2004 y 2019. Encontraron 20 casos entre 210 mujeres (9,5%) expuestas a un antidepresivo IRSN al menos durante el primer trimestre del embarazo: *duloxetina* (25 mujeres), *milnaciprán* (4 mujeres) o *venlafaxina* (181 mujeres). Hallaron 72 casos entre las 1.316 (5,5%) mujeres expuestas a un antidepresivo de la clase de los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS) al menos durante el primer trimestre: *escitalopram* (428 mujeres), *paroxetina* (373 mujeres), *fluoxetina* (183 mujeres), *citalopram* (172 mujeres), *sertralina* (158 mujeres) o *fluvoxamina* (3 mujeres). Finalmente, se identificaron 6.224 casos (4,4%) entre las 141.865 mujeres que no se expusieron a un antidepresivo, ya sea durante el embarazo o durante los tres meses previos [3].

La proporción de mujeres que presentaron hipertensión gestacional fue aproximadamente dos veces mayor en las que se expusieron a *duloxetina, milnaciprán* o *venlafaxina* durante el primer trimestre del embarazo, en comparación con las que no se expusieron a un antidepresivo, con una razón de posibilidades ajustada (aOR) de 1,9 (intervalo de confianza

del 95% [IC95] 1,1-3,2). Se detectó un aumento similar del riesgo al comparar a las mujeres expuestas a un antidepresivo ISRS, con un aOR de 2,3 (IC95 1,3-4,2) [2-4].

Estos resultados se obtuvieron después de ajustar por varios factores de confusión, como edad materna, número de embarazos, diabetes y exposición a otros medicamentos que aumentan la presión arterial (antiinflamatorios no esteroides, triptanos y vasoconstrictores que se usan como descongestivos) [3].

Se hizo un análisis suplementario después de excluir a las 49 mujeres con parto prematuro que se habían expuesto a los hipotensores *nifedipina* o *nicardipino* después de las 20 semanas de embarazo. Se obtuvieron resultados similares [3].

Otro análisis suplementario estudió a las mujeres que se habían expuesto a un antidepresivo únicamente durante el primer trimestre del embarazo, y encontró un riesgo tres veces mayor de hipertensión gestacional con un antidepresivo IRSN que con un ISRS (diferencia estadísticamente significativa) [3].

Datos coherentes. Los antidepresivos IRSN (*duloxetina, milnaciprán* y *venlafaxina*) conllevan un riesgo de hipertensión por su acción noradrenérgica [5]. En 2012, un estudio de cohorte mostró que el riesgo de preeclampsia era cinco veces mayor en las embarazadas expuestas a *venlafaxina* que en las que no se expusieron, y tres veces mayor en las mujeres expuestas a un antidepresivo ISRS que en las que no se expusieron [6]. Un metaanálisis de varios estudios epidemiológicos aportó resultados que concuerdan con estos datos [4].

En la práctica, para los casos de depresión de leve a moderada, las estrategias no farmacológicas, como la psicoterapia o un régimen regular de actividad física moderada, tienen un balance riesgo-beneficio más favorable que los antidepresivos. Lo que justifica el uso de tales métodos como primera línea para aliviar los síntomas, sobre todo en las embarazadas (4). En comparación con los ISRS, los antidepresivos IRSN no mostraron una eficacia clínica superior, pero conllevan un mayor riesgo de efectos adversos, sobre todo de trastornos cardiovasculares. Diferentes estudios han mostrado que tomar *venlafaxina* durante el primer trimestre del embarazo expone al feto a un riesgo de malformaciones, sobre todo de defectos cardíacos [1]. Además, hacia el final del embarazo, al igual que ocurre con otros serotoninérgicos, la *venlafaxina* aumenta el riesgo de hemorragia posparto y de hemorragia neonatal. Los recién nacidos corren el riesgo de padecer trastornos relacionados con la exposición a estos fármacos y con la abstinencia [1].

Estos riesgos justifican que se siga evitando el uso de antidepressivos IRSN durante el embarazo y también en otros contextos [7].

Referencias seleccionadas de la búsqueda bibliográfica de Prescrire

1. Prescrire Editorial Staff “Venlafaxine during the first trimester of pregnancy: possible risk of birth defects, especially cardiac malformations” *Prescrire Int* 2023; **32** (250): 185-186.
2. Araujo M et al. “Risk of gestational hypertension in women treated with serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors: A comparative study in the EFEMERIS database” *Fundam Clin Pharmacol* 2022; **36** (suppl.1): 67-68 (abstract PM1-042).
3. Benevent J et al. “Risk of hypertensive disorders of pregnancy in women treated with serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors: A comparative study using EFEMERIS database” *J Clin Psychiatry* 2023; **84** (4): 9 pages.
4. ANSM “Comité scientifique permanent reproduction, grossesse et allaitement. Compte-rendu de la séance du 21 juin 2022”: 13 pages.
5. Prescrire Rédaction “Patients déprimés” Interactions Médicamenteuses Prescrire 2023.
6. Prescrire Editorial Staff “Venlafaxine: preeclampsia and eclampsia” *Prescrire Int* 2012; **21** (131): 240.
7. Prescrire Editorial Staff “Towards better patient care: drugs to avoid in 2024” *Prescrire Int* 2024; **33** (256): 50-53 (full version: 11 pages), free to download at english.prescrire.org.

Inhibidores de la bomba de protones. **Riesgos a largo plazo del uso de inhibidores de la bomba de protones** (*Long-Term Risks with the Use of Proton Pump Inhibitors*)

Worst Pills, Best Pills. Febrero 2024

Traducido por Salud y Fármacos; publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2024; 27(2)

Tags: inhibidores de la bomba de protones, acidez estomacal, efectos adversos a largo plazo, deficiencia de micronutrientes, fracturas óseas, pólipos de la glándula fúndica, infecciones por *Clostridioides difficile*, lesión renal, interacción con medicamentos, demencia, mayor riesgo de muerte, dependencia a largo plazo

La acidez estomacal tiene muchas funciones importantes, como ayudar a descomponer los alimentos en el estómago o eliminar las bacterias dañinas que se han ingerido. Sin embargo, un exceso de ácido estomacal o ácido en el lugar equivocado puede ser muy doloroso y causar diversos problemas de salud, incluyendo reflujo ácido (acidez estomacal) y úlceras [1].

Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) son una clase de medicamentos que se utilizan para reducir la cantidad de ácido que produce el estómago. Los IBP figuran entre los fármacos que más se recetan en EE UU y su uso ha aumentado en los últimos años.

Los IBP pueden reducir la cantidad de ácido estomacal en aproximadamente dos tercios cuando se utilizan una vez al día durante unos cuantos días, por lo que son más potentes que otras clases de fármacos que neutralizan el ácido estomacal, como los antiácidos (Tums, Pepto-Bismol y otros) o fármacos que son menos eficaces a la hora de impedir la producción de ácido estomacal, como los bloqueadores de los receptores de histamina-2 (bloqueadores H2), incluyendo la *cimetidina* (Tagamet HB y genéricos) y la *famotidina* (Pepcid AC y genéricos) [2,3]. A diferencia de los antiácidos y los bloqueadores H2, el efecto de los IBP tarda varios días en percibirse, por lo que podrían no ser una buena elección cuando el paciente requiere un alivio rápido, por ejemplo de la acidez estomacal.

Los IBP conllevan un mayor riesgo de efectos adversos graves que otros medicamentos alternativos, por lo que se deben reservar para tratar a pacientes con enfermedades graves, como la úlcera péptica, y para quienes toman determinados medicamentos que se sabe que dañan la mucosa del estómago (por ejemplo, antiinflamatorios no esteroideos o AINE).

Inhibidores de la bomba de protones disponibles

La FDA aprobó el *omeprazol* (Prilosec y genéricos), el primer fármaco de su clase en EE UU, en 1989. Los IBP que se venden

sin receta están disponibles desde 2003 [4]. La FDA ha aprobado IBP en diversas formulaciones. El *omeprazol*, un IBP, también se comercializa en combinación con bicarbonato de sodio, un antiácido (ver cuadro). Todos los IBP están disponibles en versiones genéricas [5].

El Grupo de Investigación en Salud de *Public Citizen* ha estado alertando sobre los graves riesgos del uso de IBP durante mucho tiempo, y los designamos como **Medicamentos de Uso Limitado**. En 2011, hicimos una petición a la FDA y tuvimos algo de éxito. Conseguimos que la agencia reforzara las advertencias en las etiquetas de estos medicamentos [6]. Por ejemplo, en su respuesta, la agencia reconoció que la mayoría de los riesgos identificados en nuestra solicitud eran probables efectos secundarios del uso de IBP. La FDA aceptó incluir advertencias sobre algunos de estos riesgos en las etiquetas de todos los IBP. Sin embargo, la agencia rechazó nuestra petición de exigir advertencias de recuadro negro [7].

Cuadro: Lista de formulaciones orales de IBP* de venta con y sin receta

Nombre Genérico	Nombre(s) Comercial(es)
Dexlansoprazol	Dexilant
Esomeprazol	Nexium, Nexium 24hr**
Lansoprazol	Prevacid, Prevacid 24hr**
Omeprazol	Prilosec, Prilosec Otc**
Omeprazol y bicarbonato sódico	Konvomep, Zegerid, Zegerid Otc**
Pantoprazol	Protonix
Rabeprazol	Aciphex

* El Grupo de Investigación en Salud de *Public Citizen* clasificó todos los IBP como de Uso Limitado.

**Marcas de IBP de venta libre.

La FDA ha aprobado el uso de IBP de venta libre durante un máximo de 14 días cuando se experimenta acidez estomacal al menos dos días a la semana [8]. La FDA ha aprobado los IBP de venta con prescripción como tratamiento de la acidez estomacal asociada a la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) durante periodos de tiempo más largos [9,10]. Algunos IBP también están aprobados para tratar otros problemas de salud, como ciertos tipos de esofagitis erosiva (inflamación y erosión

del esófago), úlceras pépticas (de estómago o duodeno), incluyendo las causadas por AINES, síndrome de Zollinger-Ellison (un problema poco frecuente que provoca una producción excesiva de ácido estomacal) e infección estomacal causada por una bacteria llamada *Helicobacter pylori* (junto con ciertos antibióticos).

En general, los IBP son seguros a corto plazo. Durante su uso a corto plazo, los IBP se asocian a efectos adversos leves como faringitis (dolor de garganta) y alteraciones gastrointestinales, como dolor abdominal, estreñimiento, diarrea y vómito [11].

Problemas de seguridad importantes en la etiqueta del medicamento

El uso prolongado de IBP, sin embargo, se asocia a varios efectos adversos graves, lo que resulta especialmente preocupante porque estos fármacos se suelen tomar durante periodos más largos de lo necesario [12]. Además, los IBP se prescriben de forma generalizada e inapropiada para afecciones que no requieren tratamiento con fármacos potentes, como la dispepsia (indigestión) y los trastornos digestivos vagos [13].

Deficiencias de micronutrientes. El uso prolongado de IBP puede causar niveles bajos de magnesio en la sangre, lo que puede provocar una deficiencia grave y potencialmente mortal de magnesio (hipomagnesemia), que puede causar ritmos cardíacos anormales y espasmos musculares o temblores [14,15]. Los IBP también se han asociado con una menor absorción de vitamina B12, hierro y calcio.

Fracturas óseas. El uso de IBP también puede aumentar el riesgo de osteoporosis (disminución de la densidad ósea), posiblemente porque su consumo a largo plazo se asocia a una disminución de los niveles de calcio, lo que conlleva un mayor riesgo de fracturas de cadera, columna y muñeca.[16]

Pólipos de la glándula fúndica. Los IBP se han asociado a un mayor riesgo de pólipos en la glándula fúndica (masas de células en el fondo del estómago), especialmente cuando se toman durante más de un año.

Infecciones por *Clostridioides difficile*. Dado que el uso de IBP reduce la producción de ácido estomacal, un mayor número de bacterias peligrosas pueden sobrevivir al paso a través del estómago hacia el intestino y, como resultado, causar infecciones graves [17]. Entre las advertencias de la etiqueta de los IBP se incluye un mayor riesgo de infección grave, y a menudo potencialmente mortal, por la bacteria *Clostridioides difficile* (*C. difficile*) que produce toxinas, aunque no se utilicen antibióticos. La infección por *C. difficile* se asocia al uso de antibióticos y puede causar dolor abdominal, diarrea grave y colitis (inflamación del colon). Aunque no se incluye en la etiqueta del fármaco, hay también alguna evidencia de que el uso prolongado de IBP aumenta el riesgo de otras infecciones, como la neumonía, y el sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado [18].

Lesión renal. Existe evidencia de que el tratamiento con IBP durante largos periodos de tiempo puede aumentar el riesgo de daño renal, incluyendo la enfermedad renal crónica, y también puede facilitar la progresión a la enfermedad renal terminal [19]. Sin embargo, la advertencia que figura en la etiqueta del

medicamento actualmente sólo incluye el aumento del riesgo de nefritis intersticial aguda, un tipo específico de enfermedad renal.

Interacciones con otros medicamentos. Los IBP pueden tener varias interacciones peligrosas cuando se toman concomitantemente (al mismo tiempo) con otros medicamentos. Por esta razón, los IBP no se deben tomar junto con los anticoagulantes orales clopidogrel (*Plavix* y genéricos) y *warfarina* (*Jantoven* y genéricos), el fármaco para la insuficiencia cardíaca, *digoxina* (*Lanoxin* y genéricos), los medicamentos inmunosupresores, *metotrexato* (*Jylamvo*, *Otrexup*, *Rasuvo*, *Trexall*, *Xatmep* y genéricos) y *micofenolato mofetilo* (*Cellcept* y genéricos) y los tratamientos contra el VIH que contienen *rilpivirina* (*Edurant* y otros).

Otros problemas de seguridad que no figuran en la etiqueta del medicamento

El Grupo de Investigación en Salud de *Public Citizen* ha planteado en repetidas ocasiones, en anteriores artículos de *Worst Pills*, *Best Pills News* y en la petición que hicimos a la FDA en 2011 que se basaba en las preocupaciones de seguridad que se comentan a continuación, y que actualmente no se incluyen como advertencias en la etiqueta de estos medicamentos [20-22].

Demencia. Aunque en el pasado la evidencia ha sido inconsistente, varios estudios recientes han detectado una asociación entre el tratamiento a largo plazo con IBP y la demencia [23]. Un estudio publicado en 2023 encontró una asociación entre una mayor tasa de demencia y el uso de IBP a largo plazo, independientemente de la edad en la que se inició el tratamiento con IBP [24].

Mayor riesgo de muerte. Una revisión sistemática de varios estudios, publicada en 2020, sugirió que el uso a largo plazo de IBP puede estar asociado con un aumento de la tasa de mortalidad por cualquier causa en adultos mayores. Sin embargo, los datos disponibles sobre esta asociación son insuficientes [25].

Dependencia a largo plazo. Una de las razones por las que el uso prolongado de IBP puede estar muy extendido es que su consumo a largo plazo puede causar dependencia [26]. Cuando los pacientes dejan de tomar IBP después de haberlos tomado durante más de un mes, los síntomas de reflujo ácido pueden reaparecer con una intensidad aún mayor. Esto sucede porque los pacientes pueden llegar a producir más ácido estomacal del que producían antes de iniciar el tratamiento [27]. Este fenómeno, conocido como "hipersecreción ácida de rebote", suele llevar a los pacientes a seguir tomando IBP o a reiniciar el tratamiento, lo que genera una dependencia a largo plazo.

Qué hacer

Dado que los IBP se asocian a efectos adversos graves, sobre todo cuando se toman durante periodos prolongados, estos fármacos sólo se deben tomar en caso de afecciones graves (como la úlcera péptica y enfermedades raras en las que aumenta mucho la secreción de ácido estomacal) y para protegerse de los efectos nocivos de los AINE sobre la mucosa del estómago. Además, tenga en cuenta que los IBP tardan varios días en hacer efecto, por lo que no son una buena opción para aliviar rápidamente la acidez estomacal. Si padece una afección o enfermedad para la que los IBP son el tratamiento adecuado, comente con su médico cómo garantizar el uso de estos fármacos

a la dosis eficaz más baja y durante el menor tiempo posible. Además, solicite una "estrategia de salida" que disminuya su dosis de IBP gradualmente para evitar la hipersecreción ácida de rebote [28].

Referencias

- Cleveland Clinic. Proton Pump Inhibitors. Reviewed September 28, 2023. <https://my.clevelandclinic.org/health/articles/proton-pump-inhibitors>. Accessed November 22, 2023.
- Wolfe MM. Proton pump inhibitors: Overview of use and adverse effects in the treatment of acid related disorders. *UpToDate*. Updated July 27, 2022.
- Review of the popular stomach-acid suppressant proton pump inhibitor drugs. *Worst Pills, Best Pills News*. July 2019. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/1272>. Accessed November 22, 2023.
- Hayes KN, Nakhla NR, Tadrous M. Further evidence to monitor long-term proton pump inhibitor use. *JAMA Netw Open*. 2019;2(11):e1916184. <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2755847>
- Mishuk AU, Chen L, Gaillard P, et al. National trends in prescription proton pump inhibitor use and expenditure in the United States in 2002-2017. *J Am Pharm Assoc*. 2021;61(October 22):87-94.
- Public Citizen. Petition urging FDA to add warnings to proton pump inhibitors. August 23, 2011. <https://www.citizen.org/article/petition-urging-fda-to-add-warnings-to-proton-pump-inhibitors/>. Accessed November 22, 2023.
- New warnings on common heartburn drugs: Too little — and, for some, too late. *Worst Pills, Best Pills News*. February 2015. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/945>. Accessed November 30, 2023.
- Procter & Gamble. Label: omeprazole magnesium (PRILOSEC OTC). August 2023. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=35a79458-79f6-44d6-b74c-b4f4aaf0dde0&type=display>. Accessed November 22, 2023.
- Corvis Pharma. Label: omeprazole (PRILOSEC). March 2022. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/022056s026lbl.pdf#page=34. Accessed November 22, 2023.
- Wolfe MM. Proton pump inhibitors: Overview of use and adverse effects in the treatment of acid related disorders. *UpToDate*. Updated July 27, 2022.
- Eisei. Label: rabeprazole sodium (ACIPHEX). November 2020. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=5d103551-978f-472a-9c62-51e6e4dea068&type=display>. Accessed November 22, 2023.
- Hayes KN, Nakhla NR, Tadrous M. Further evidence to monitor long-term proton pump inhibitor use. *JAMA Netw Open*. 2019;2(11):e1916184.
- Novotny M, Klimova B, Valis M. PPI long term use: risk of neurological adverse events? *Front Neurol*. 2019;9(January 8):1142.
- Corvis Pharma. Label: omeprazole (PRILOSEC). March 2022. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/022056s026lbl.pdf#page=34. Accessed November 22, 2023.
- Jaynes M, Kumar AB. The risks of long-term use of proton pump inhibitors: a critical review. *Ther Adv Drug Saf*. 2019;10(November 19):2042098618809927.
- Wolfe MM. Proton pump inhibitors: Overview of use and adverse effects in the treatment of acid related disorders. *UpToDate*. Updated July 27, 2022.
- Jaynes M, Kumar AB. The risks of long-term use of proton pump inhibitors: a critical review. *Ther Adv Drug Saf*. 2019;10(November 19):2042098618809927.
- Novotny M, Klimova B, Valis M. PPI long term use: risk of neurological adverse events? *Front Neurol*. 2019;9(January 8):1142.
- Wolfe MM. Proton pump inhibitors: Overview of use and adverse effects in the treatment of acid related disorders. *UpToDate*. Updated July 27, 2022.
- Review of the popular stomach-acid suppressant proton pump inhibitor drugs. *Worst Pills, Best Pills News*. July 2019. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/1272>. Accessed November 22, 2023.
- Proton pump inhibitors linked to dementia in the elderly. *Worst Pills, Best Pills News*. August 2016. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/1049>. Accessed November 30, 2023.
- Public Citizen. Petition urging FDA to add warnings to proton pump inhibitors. August 23, 2011. <https://www.citizen.org/article/petition-urging-fda-to-add-warnings-to-proton-pump-inhibitors/>. Accessed November 22, 2023.
- Ibid*.
- Pourhadi N, Janbek J, Jensen-Dahm C, et al. Proton pump inhibitors and dementia: A nationwide population-based study. *Alzheimers Dement*. 2023. doi: 10.1002/alz.13477.
- Ben-Eltriki M, Green CJ, Maclure M, et al. Do proton pump inhibitors increase mortality? A systematic review and in-depth analysis of the evidence. *Pharmacol Res Perspect*. 2020;8(5):e00651.
- Proton pump inhibitors: Dangerous and habit-forming heartburn drugs. *Worst Pills, Best Pills News*. November 2011. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/772>. Accessed November 22, 2023.
- Targownik LE, Fisher DA, Saini SD. AGA clinical practice update on de-prescribing of proton pump inhibitors: expert review. *Gastroenterology*. 2022;162(4):1334-1342.
- Corvis Pharma. Label: omeprazole (PRILOSEC). March 2022. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/022056s026lbl.pdf#page=34. Accessed November 22, 2023.

Pregabalina durante el primer trimestre del embarazo: podría causar un aumentar levemente el riesgo de malformaciones graves (*Pregabalin during the first trimester of pregnancy: probably a slight increase in major malformations*)

Prescrire International 2024; 33 (259): 128-129

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2024; 27 (3)

Tags: antiepiléptico, lamotrigina, duloxetine, ácido gamma-aminobutírico (GABA), Lyrica, fetotóxico, problemas del sistema nervioso, medicamentos y embarazo

- En Europa, la *pregabalina* está autorizada para tratar las convulsiones parciales, el trastorno de ansiedad generalizada y el dolor neuropático en adultos. La *pregabalina* tiene un balance riesgo-beneficio menos favorable que otras opciones para tratar estos problemas, dado que tiene un perfil de efectos adversos más complicado.

- Un estudio de cohorte que se realizó usando las bases de datos de servicios médicos de Dinamarca, Finlandia, Noruega y Suecia mostró una incidencia mayor de diferentes malformaciones congénitas tras la exposición a *pregabalina* en el útero, en comparación con la exposición a *lamotrigina* o *duloxetine*.
- Este descubrimiento coincide con los de otros estudios menos sólidos que mostraron un riesgo levemente más alto de

malformaciones graves en comparación con diferentes grupos control, en particular de anomalías del sistema nervioso.

- A pesar de las limitaciones metodológicas de estos estudios, las señales de seguridad indican que existe un riesgo de malformaciones graves con consecuencias a largo plazo sobre la vida de los niños afectados y sus cuidadores, que se deberían tener en cuenta al tomar decisiones relacionadas con la atención médica.
- En la práctica, lo prudente es evitar la exposición a la *pregabalina* en el útero. Se debería recomendar a las mujeres que toman *pregabalina* que utilicen anticonceptivos eficaces o reemplazar este medicamento por una alternativa que sea menos peligrosa para el feto.

La *pregabalina* es un antiepiléptico que estructuralmente es similar al neurotransmisor ácido gabaérgico (GABA), pero no parece tener efectos gabaérgicos [1]. Su uso está muy difundido, sobre todo para tratar las convulsiones parciales, el dolor neuropático y el trastorno de ansiedad generalizada. Sin embargo, según los datos disponibles en 2023, existían otras opciones con un balance riesgo-beneficio mejor para tratar estos problemas [1,2]. A mediados de 2019, los datos epidemiológicos habían sugerido un posible vínculo entre la exposición a *pregabalina* en el útero durante el primer trimestre del embarazo y las malformaciones graves que afectaban, en particular, el sistema nervioso y el corazón [1]. Otros datos muestran que, a largo plazo, los trastornos mentales y conductuales son más frecuentes en los niños expuestos a la *pregabalina* en el útero que en los no expuestos [1].

Durante 2023, los resultados detallados de un estudio de cohorte que se realizó usando las bases de datos de servicios de salud de Dinamarca, Finlandia, Noruega y Suecia clarificaron este riesgo de malformaciones [3,4]. En marzo de 2022 el resumen europeo de las características del producto (RCP) de Lyrica se actualizó para incluir la siguiente advertencia: “*El uso de Lyrica durante el primer trimestre del embarazo puede provocar defectos graves en el feto. No se debería usar pregabalina durante el embarazo, a menos que el beneficio para la madre supere claramente el riesgo posible para el feto. Las mujeres en edad fértil deben usar anticonceptivos eficaces durante el tratamiento*” [5-7].

¿Qué evidencia aportan estos nuevos datos? ¿Cuáles son las consecuencias en la práctica?

Un estudio de cohorte en 2700 niños cuyas madres fueron expuestas a la *pregabalina* durante el primer trimestre del embarazo. Las bases de datos de servicios de salud de Dinamarca, Finlandia y Noruega, entre 2005 y 2015, y las de Suecia entre 2006 y 2016, incluyeron aproximadamente tres millones de embarazos que culminaron en un parto a término de recién nacidos vivos, a quienes se dio seguimiento durante al menos un año para identificar cualquier malformación diagnosticada durante este período [3,4]. Los niños expuestos a la *pregabalina* se compararon con tres grupos control expuestos en el útero a *lamotrigina*, principalmente para la epilepsia (alrededor de 7.200 niños) o *duloxetina*, principalmente para el dolor neuropático o el trastorno de ansiedad generalizada (alrededor de 3.000 niños), o a *lamotrigina* y/o *duloxetina* (alrededor de 10.000 niños). Estos grupos control se seleccionaron para reducir el

“sesgo de indicación”: dado que todas las madres recibieron una prescripción para tratar el mismo trastorno, es probable que las diferencias observadas se atribuyan al medicamento y no al trastorno.

Aproximadamente 2.700 niños nacieron de madres que habían recibido al menos una prescripción para *pregabalina* durante el primer trimestre del embarazo y durante los 90 días previos a la fecha de la última menstruación [3,4]. En la mayoría de los casos, la *pregabalina* se había usado en monoterapia para el dolor neuropático o el trastorno de ansiedad generalizada. Se tomaron en cuenta varios factores de confusión, como edad materna, tabaquismo, obesidad y presencia de otros factores de comorbilidad [3,4].

Se excluyeron los datos de mujeres que habían tomado un medicamento con efectos teratogénicos conocidos y de aquellas cuyos fetos tenían anomalías cromosómicas documentadas [3,4].

Un riesgo levemente más alto de malformaciones graves en comparación con los grupos control. Se diagnosticó una malformación grave en aproximadamente un 6% de los 2.700 niños expuestos a la *pregabalina*, frente al 4% y el 5% de los niños en los grupos control. Cada comparación se basó en un promedio de 2.500 niños expuestos [3,4]. Se observó un exceso de riesgo de malformaciones graves asociadas a la *pregabalina* en comparación con los tres grupos control. Fue estadísticamente significativa después de ajustar por los factores de confusión mencionados anteriormente. El riesgo fue aproximadamente 1,3 veces mayor que en cualquiera de los grupos control (razón de riesgos [HR] 1,3; intervalo de confianza de 95% [IC95] 1,1-1,5, 1,6 o 1,8 dependiendo del grupo).

Según los autores de este estudio de cohorte, estos resultados probablemente subestiman la situación real, dado que no se tomaron en cuenta las malformaciones que resultaron en abortos espontáneos [3,4].

¿Más anomalías del sistema nervioso? Según este estudio de cohorte, en comparación con los otros grupos diseñados para reducir el sesgo de indicación, el riesgo con la *pregabalina* pareció ser aproximadamente de 3 a 4 veces mayor para las malformaciones del sistema nervioso (estadísticamente significativo en comparación con la *lamotrigina*) 1,7-3 veces mayor para malformaciones de las vías urinarias (estadísticamente significativo en comparación con la *lamotrigina*), alrededor de 2 veces mayor para las anomalías genitales (estadísticamente significativo en comparación con la *lamotrigina* y/o la *duloxetina*) y de 3 a 5 veces mayor para hendiduras bucofaciales (estadísticamente significativo en comparación con la *lamotrigina*) [4].

En el análisis de un estudio epidemiológico francés publicado en 2019, cuyos resultados ya hemos publicado en *Prescrire International* y en nuestra edición en francés, se identificó un aumento de la incidencia de estenosis aórtica y craneosinostosis. Estas fueron dos de las 20 malformaciones graves estudiadas en 1.700 niños expuestos a *pregabalina* en el útero, en monoterapia, durante el primer trimestre del embarazo [1].

Durante 2022, una revisión sistemática analizó varios estudios que investigaron el riesgo de malformaciones tras la exposición a

pregabalina en el primer trimestre. Además de las anomalías del sistema nervioso, no se identificó ninguna de las malformaciones mencionadas anteriormente [6].

Otros datos que también indican un aumento del riesgo de malformaciones graves. En animales, la *pregabalina* es teratogénica y conlleva un riesgo de anomalías esqueléticas, enlentecimiento o aceleración de la osificación, y anomalías viscerales [8-10]. A finales de 2023, se disponía de datos epidemiológicos de varios estudios de cohorte que incluyeron a aproximadamente 2.300 mujeres expuestas a *pregabalina* en monoterapia durante el primer trimestre del embarazo. Cuando se lo investigó, el riesgo de malformaciones graves era más alto en los aproximadamente 600 niños expuestos a *pregabalina* durante el primer trimestre que en los que no habían sido expuestos (un resultado que, en uno de los dos estudios, no fue estadísticamente significativo después del ajuste) [9-12].

Algunos autores han estimado que el riesgo absoluto de malformaciones graves probablemente es de alrededor de 4,8% a 5,6% para los niños expuestos a *pregabalina* en el útero durante el primer trimestre, mientras que el riesgo estimado para la población general es de aproximadamente un 4%. Esto equivaldría a unos 8 a 16 casos más de malformaciones por cada 1.000 embarazos expuestos a *pregabalina* durante el primer trimestre [6].

Las diferentes fuentes consultadas suelen llegar a la conclusión de que el riesgo de teratogénesis con la *pregabalina* es indudablemente bajo [9-11]. Sin embargo, cuando se sospecha que hay una mayor incidencia de un evento adverso raro, no basta con un análisis estadístico para disipar todas las dudas, sobre todo cuando el número de pacientes expuestos incluidos en el estudio es reducido, lo que deja un gran margen de incertidumbre.

Resultados muy polémicos. Los resultados de este estudio de cohorte grande han sido objeto de acalorados debates. El Centro de Referencia francés para Agentes Teratogénos (en francés *Centre de Référence sur les Agents Tératogènes* CRAT), en base a las “*críticas sobre la validez de los notables resultados*”, tildó a estos datos de una nueva “*falsa alarma*” [13,14]. La señal de seguridad es débil y difícil de interpretar, lo que explica la diferencia de interpretación entre *Prescrire* y el CRAT [15].

En el estudio de cohorte, la comparación con mujeres que no habían estado expuestas a un antiepiléptico mostró un pequeño aumento del riesgo de malformaciones con el uso de *pregabalina* en monoterapia o en combinación con otros medicamentos, pero los resultados no son estadísticamente significativos.

Según los autores de la publicación, estos resultados sugieren que no se tomaron en cuenta algunos factores de confusión cuando se compararon los grupos [4].

Por su parte, la Agencia Nacional de Seguridad del Medicamento y de Productos para la Salud francesa (en francés *Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé* ANSM) consideró que estos datos confirman lo que en el pasado habían afirmado como un posible riesgo de malformaciones, y que se debería tener en cuenta [16].

En la práctica, como precaución, evitar la exposición a pregabalina en el útero. Los resultados de estos estudios fármaco-epidemiológicos constituyen evidencia de baja calidad. Sin embargo, no se puede descartar que exista un vínculo causal entre la *pregabalina* y algunas malformaciones graves, que tienen consecuencias considerables a largo plazo para el niño en cuestión y para sus cuidadores.

Tomando en cuenta todos los datos disponibles y priorizando el bienestar de los pacientes y sus hijos, se debería, como precaución, evitar la exposición a *pregabalina* en el útero. Para las pacientes que pudieran quedar embarazadas, se debería recomendar el uso de anticonceptivos eficaces o de un medicamento alternativo que sea más seguro para el feto [2].

Revisión de la literatura hasta el 13 de noviembre de 2023

1. Prescrire Editorial Staff “Pregabalin or gabapentin during pregnancy: take their known dangers and uncertainties into account” *Prescrire Int* 2020; **29** (215): 127-129.
2. Prescrire Editorial Staff “Pregabalin: avoid its use for focal seizures and generalized anxiety disorder, just as for neuropathic pain” *Prescrire Int* 2024; **33** (257): 73.
3. Toft G et al. “EUPAS Register non-interventional final study report - A population-based cohort study of pregabalin to characterize pregnancy outcomes” 1 June 2020. Accessed 27 July 2023: 71 pages.
4. Dudukina E et al. “Prenatal exposure to pregabalin, birth outcomes and neurodevelopment – a population-based cohort study in four Nordic countries” *Drug Safety* 2023; online: 15 pages + supplementary material: 21 pages.
5. European Commission “SmPC-Lyrica” 21 September 2022.
6. Richardson JL et al. “A critical appraisal of controlled studies investigating malformation risks following pregabalin use in early pregnancy” *Br J Clin Pharma col* 2022; online: 19 pages.
7. ANSM “Le risque de malformation chez les enfants exposés pendant la grossesse à la prégabaline est confirmé”. Published online at www.ansm.sante.fr 29 June 2022: 3 pages.
8. US FDA “Full prescribing information-Lyrica” April 2020.
9. “Pregabalin”. In: Briggs GC et al. “Drugs in Pregnancy and Lactation. A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk” 12th ed. Lippincott Williams and Wilkins, Phila delphia 2022: 4 pages.
10. “Pregabalin”. In: “Reprotox”. reprotox.org accessed 17 October 2023: 7 pages.
11. “Pregabalin”. In: “Teris Teratogen Information System”. depts.washington.edu/terisdb accessed 17 October 2023: 2 pages.
12. “Pregabalin”. In: “Shepard’s Catalog of Teratogenic Agents”. depts.washington.edu/terisdb accessed 17 October 2023: 3 pages.
13. Centre de Référence sur les Agents Tératogènes “Prégabaline - Grossesse et allaitement” (updated 22 July 2022). www.lecrat.fr: 1 page.
14. Centre de Référence sur les Agents Tératogènes “Prégabaline et malformations congénitales: fausse alerte!” (updated 5 July 2022). www.lecrat.fr accessed 26 July 2023: 4 pages.
15. Prescrire Rédaction “Loratadine et grossesse: risque accru d’hypospadias?” *Rev Prescrire* 2017; **37** (401): 227-229.
16. ANSM “Antiépileptiques au cours de la grossesse. État actuel des connaissances sur le risque de malformations et de

troubles neurodéveloppementaux. Synthèse” November 2023: 73 pages.

Semaglutida. Efecto de la semaglutida en los eventos cardiovasculares graves

(Effect of semaglutide on major cardiovascular events)

Drug and Therapeutics Bulletin 2024;62:35.

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2024; 27 (2)

Tags: pérdida de peso, antidiabéticos, medicamentos para perder peso, eventos adversos de los medicamentos para perder peso

Resumen de: Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, et al. Semaglutida y resultados cardiovasculares en la obesidad sin diabetes. *N Engl J Med* 2023;389:2221-32
<https://doi.org/10.1136/dtb.2024.000007>

Puntos más importantes

- Los ensayos clínicos han revelado que el uso de semaglutida por personas con obesidad o sobrepeso produjo una pérdida de peso del 12% en 68 semanas.
- Se administró semaglutida durante una mediana de 33 meses a personas ≥ 45 años que no padecieran diabetes, pero que sí tenían sobrepeso u obesidad y enfermedades cardiovasculares preexistentes.
- La reducción del riesgo absoluto en el criterio de valoración cardiovascular compuesto fue del 1,5%, con un número necesario a tratar de 66.

En un ensayo clínico controlado con placebo en el que participaron personas ≥ 45 años con enfermedad cardiovascular preexistente y un índice de masa corporal (IMC) de ≥ 27 kg/m², pero sin antecedentes de diabetes, la *semaglutida* redujo el riesgo absoluto de un criterio de valoración de salud cardiovascular compuesto en un 1,5% [1].

Resumen

El estudio aleatorizado de doble ciego controlado con placebo, SELECT, evaluó el efecto de la administración subcutánea de *semaglutida* en personas de 45 años o más, con enfermedad cardiovascular preexistente y un IMC de ≥ 27 kg/m², pero sin antecedentes de diabetes [1]. La dosis de *semaglutida* se aumentó cada 4 semanas, empezando con 0,24 mg una vez a la semana, hasta alcanzar una dosis meta de 2,4 mg una vez a la semana. El criterio de valoración cardiovascular primario fue una combinación de muerte por causas cardiovasculares, infarto de miocardio no mortal o derrame cerebral no mortal. Los criterios de valoración secundarios fueron muerte por causas cardiovasculares, un criterio de valoración compuesto de insuficiencia cardíaca y muerte por cualquier causa. Un total de 17.604 personas (edad media de 62 años; 72% varones; 84% "blancos", 8% "asiáticos", 4% "negros"; peso medio de 97 kg; IMC medio de 33 kg/m²) fueron asignadas aleatoriamente a la *semaglutida* (8.803) o un placebo (8.801). El 90% de los participantes tomó hipolipemiantes y el 86%, antiagregantes plaquetarios.

La duración promedio del tratamiento con semaglutida fue de 33 meses, y la duración promedio del seguimiento fue de 40 meses

[1]. El criterio de valoración cardiovascular primario se produjo en 569 personas (6,5%) del grupo de *semaglutida* y en 701 personas (8,0%) del grupo placebo (reducción absoluta del riesgo en un 1,5%; HR 0,80; IC del 95%: 0,72 a 0,90; $p < 0,001$; número necesario a tratar de 66). Al analizar cada uno de los componentes del criterio de valoración compuesto, el intervalo de confianza del 95% para el cociente de riesgos (HR) fue inferior a uno solo para uno de los tres criterios de valoración, y el criterio de valoración secundario de muerte por causas cardiovasculares no fue estadísticamente significativo: infarto de miocardio no mortal 2,7% frente a 3,7% (HR 0,72; IC 95%: 0,61 a 0,85); muerte por causas cardiovasculares 2,5% frente a 3,0% (CRI 0,85; IC 95%: 0,71 a 1,01; $p = 0,07$); y derrame cerebral no mortal 1,7% frente a 1,9% (HR 0,93; IC 95%: 0,74 a 1,15). El cambio promedio en el peso corporal a lo largo de 104 semanas fue de -9,4% frente a -0,9% (diferencia entre tratamientos: -8,5%).

El riesgo de sufrir un efecto adverso que condujera a la "interrupción permanente del medicamento en estudio" fue mayor en el grupo *semaglutida* que en el placebo (16,6% frente a 8,2%; $p < 0,001$), lo que supone un aumento del riesgo absoluto del 8,4% [1]. Estos datos sugieren que una de cada 12 personas que reciben tratamiento con *semaglutida* interrumpiría el tratamiento. La mayoría de estos efectos adversos estaban relacionados con trastornos gastrointestinales (10,0% en el grupo de *semaglutida*, frente a 2,0% en el grupo placebo).

(El ensayo recibió el apoyo de Novo Nordisk).

Contexto

La semaglutida recibió inicialmente el permiso de comercialización para el tratamiento de la diabetes tipo 2 como complemento de una dieta y ejercicio [2]. En 2021 y 2022, las agencias reguladoras de EE UU y Europa autorizaron el uso de la *semaglutida* para tratar a personas con obesidad o sobrepeso, con al menos una comorbilidad relacionada con el peso. El Instituto Nacional para la Salud y la Excelencia de los Servicios de Salud (NICE o *National Institute for Health and Care Excellence*) ha recomendado la *semaglutida* como opción para el control del peso durante un período máximo de tratamiento de 2 años [3]. Los medios de comunicación sociales y generales han hecho muchísima publicidad, lo que ha provocado un aumento en la demanda de *semaglutida* con los consiguientes problemas en el suministro de los distintos productos autorizados, incluyendo los que se utilizan para el tratamiento de la diabetes.

El estudio SELECT ha sido ampliamente difundido en los medios de comunicación dirigidos a médicos y a la población general, y muchos titulares que anunciaron la publicación de los resultados del ensayo clínico presentaron una reducción del riesgo relativo en el criterio de valoración compuesto primario

del 20%, en lugar de la reducción del riesgo absoluto del 1,5%. Los autores de una editorial que acompañó a la publicación del estudio SELECT señalaron que los factores de riesgo basales (p. ej., colesterol de baja densidad y presión arterial sistólica) no eran ideales, y que *la semaglutida* podría haber tenido menos efecto si estos factores hubieran sido mejores [4]. También sugieren que las intervenciones intensivas en el estilo de vida y la cirugía bariátrica siguen siendo opciones eficaces, pero poco utilizadas. Además, es importante abordar los complejos factores que contribuyen al desarrollo de la obesidad, en lugar de confiar en los medicamentos como medida para limitar los daños [2].

La OMS relaciona al talco con el cáncer de ovario y lo clasifica como “probable carcinógeno”

Diario Farma, 5 de julio de 2024

<https://diariofarma.com/2024/07/05/la-oms-relaciona-al-talco-con-el-cancer-de-ovario-y-lo-clasifica-como-probable-carcinogeno>

La Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (en inglés IARC *International Agency for Research on Cancer*) asegura que el talco “presenta características clave de carcinógenos en células primarias humanas”

La Organización Mundial de la Salud (OMS) a través de su IARC ha informado de la clasificación del talco como producto “probablemente carcinógeno” (nivel A-2), vinculado al cáncer de ovario.

El estudio realizado por la IARC señala que “aunque las pruebas son limitadas para seres humanos”, en el caso de animales de experimentación se cuenta con un número de datos “suficientes”. Igualmente, indican que existen pruebas “mecánicas sólidas” que muestran que el talco tiene características clave de carcinógenos en células primarias humanas.

Los datos del centro de investigación proceden de un estudio publicado en *Lancet* y que inicialmente estaba diseñado para observar si el talco contenía amianto, algo que no se pudo demostrar, pero sí descubrió un aumento de la tasa del cáncer de ovario en los estudios sobre la exposición profesional de las mujeres expuestas a este producto en la industria papelera.

Referencias

1. Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in obesity without diabetes. *N Engl J Med* 2023;389:2221–32. doi:10.1056/NEJMoa2307563 Google Scholar
2. Lexchin J, Mintzes B. Semaglutide: a new drug for the treatment of obesity. *Drug Ther Bull* 2023;61:182–8. doi:10.1136/dtb.2023.000007 Abstract/FREE Full TextGoogle Scholar
3. National Institute for Health and Care Excellence. Semaglutide for managing overweight and obesity (TA 875) [online]. 2023. Available: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta875> [Accessed 3 Jan 2024].Google Scholar
4. Khera A, Powell-Wiley TM. Selecting treatments for cardiovascular disease - obesity in the spotlight. *N Engl J Med* 2023;389:2287–8. doi:10.1056/NEJMe2312646 Google Scholar

En el caso de los animales en experimentación, el tratamiento con talco provocó un aumento de la incidencia de neoplasias malignas en hembras y una combinación de neoplasias malinas y benignas en machos (ratas).

De manera conjunta el estudio del IARC ha evaluado la carcinogenicidad de acrilonitrilo, que también ha quedado evaluado como carcinógeno dentro del grupo 1 para los seres humanos en el cáncer de pulmón. Este es el nivel más alto de certeza de que una sustancia puede causar cáncer.

Este material es un compuesto orgánico volátil que se utiliza en la producción de polímeros destinados fundamentalmente para prendas de vestir y textiles, así como en plásticos de productos de consumo.

En este estudio se realizaron varios análisis adicionales para descartar sesgos, si bien en todos ellos se observó una mayor tasas de cáncer de pulmón en trabajadores con mayor exposición al acrilonitrilo.

Interacciones

Un estudio ha descubierto que las interacciones farmacológicas graves son frecuentes en pacientes pediátricos ambulatorios

(Major Drug Interactions Common in Outpatient Children, Study Shows)

Worst Pills, Best Pills. Mayo de 2024

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2024; 27 (3)

Tags: *anfetamina, aripiprazol, cetirizina, clonidina, propionato de fluticasona, hidroxicina, lisdexanfetamina, montelukast, risperidona, trazodona*

Las interacciones entre medicamentos se producen cuando la administración simultánea de dos fármacos hace que el efecto de uno o ambos sea más potente de forma que la dosis recomendada se convierte en sobredosis, o hace que el fármaco sea menos potente o totalmente ineficaz [1]. Algunas de estas interacciones

se consideran importantes porque pueden causar efectos adversos graves, que a veces ponen en peligro la vida del paciente.

Aunque muchos estudios han analizado las interacciones farmacológicas en adultos, personas de la tercera edad o pacientes hospitalizados, hay poca información sobre estas interacciones en pediatría, sobre todo fuera de los hospitales.

Un nuevo estudio de gran tamaño en varios estados de EE UU, financiado por los Institutos Nacionales de Salud (NIH o

National Institutes of Health), demostró que las interacciones farmacológicas graves son frecuentes entre los pacientes pediátricos ambulatorios afiliados al seguro de Medicaid, y que estas interacciones incluyen fármacos que se prescriben habitualmente a niños con enfermedades crónicas comunes. El estudio se publicó en el número de enero de 2024 de la revista *Pediatrics*.

Detalles del nuevo estudio [2]

Utilizando datos de facturas comerciales de 2019 de Medicaid de 11 estados geográficamente diversos, los investigadores obtuvieron información de 781,019 menores de cero a 18 años, que recibieron al menos una consulta médica que no incluyó hospitalización. Estos pacientes también habían surtido al menos dos recetas de fármacos con mayor probabilidad de tener efectos sistémicos. De estos pacientes pediátricos, 167.339 (21%) estuvieron expuestos al menos a una interacción farmacológica importante durante al menos un día del año del estudio. Los investigadores se centraron en las interacciones farmacológicas importantes porque son las que tienen efectos más graves sobre la salud de los menores de edad.

El mayor porcentaje de exposición a interacciones farmacológicas graves se produjo en adolescentes (51%), seguidos de niños de seis a once años (37%), de dos a cinco años

(10%) y lactantes (2%). De todos los pacientes pediátricos expuestos a interacciones farmacológicas importantes, el 46% estuvo expuesto a más de una interacción de este tipo.

Los investigadores descubrieron que, a medida que aumentaba el número de enfermedades crónicas y de trastornos mentales, se incrementaba la proporción de pacientes pediátricos expuestos a interacciones farmacológicas. En particular, el fármaco para la hipertensión *clonidina* (Catapres-TTS, Nexiclon XR y genéricos) —que el Grupo de Investigación en Salud de Public Citizen ha designado como No usar— fue el medicamento implicado con mayor frecuencia en la exposición a interacciones farmacológicas graves, ya que hubo más de 18 millones de días de exposición al mismo que afectaron a 82.639 menores de edad. Además, el fármaco contra alergias, *cetirizina* (Children's Zyrtec Allergy, Zyrtec Allergy, otras marcas y genéricos), estuvo implicado en la exposición a interacciones farmacológicas importantes en más de 217.000 menores durante 1,3 millones de días.

Como se muestra en el cuadro, otros fármacos que suelen estar implicados en la exposición a interacciones farmacológicas graves incluyen determinados fármacos para la alergia y el asma, medicamentos para el trastorno de déficit de atención con hiperactividad y antipsicóticos.

Cuadro: Los 10 fármacos implicados con mayor frecuencia en interacciones farmacológicas graves en el estudio de Pediatrics

Nombre genérico	Marca(s)	Clase de medicamento
anfetamina*	Adderall,† Adzenys XR-ODT, Evekeo, Mydayis,† Other Brands y genéricos	Medicamento para el trastorno de déficit de atención con hiperactividad
aripiprazol*	Abilify, Abilify Mycite KIT y genéricos	Antipsicótico
cetirizina*	Children's Zyrtec Allergy, Children's Zyrtec Hives Relief, Zyrtec Allergy, Zyrtec-D 12 Hour† y genéricos	Medicamento para las alergias
clonidina**	Catapres-TTS, Nexiclon XR y genéricos	Medicamento para la hipertensión
propionato de fluticasona	Advair HFA,† Airduo Resplick,† Armonair Digihaler, Dymista,† Flonase Allergy Relief, Flovent Diskus, Flovent HFA, Wixela Inhub†, Xhance, otras marcas y genéricos	Medicamento para el asma/las alergias
hidroxicina	Vistaril y genéricos	Medicamento para las alergias
lisdexanfetamina**	Vyvanse y genéricos	Medicamento para el trastorno de déficit de atención con hiperactividad
montelukast**	Singulair y genéricos	Medicamento para el asma/las alergias
risperidona*	Risperdal, Uzedy y genéricos	Antipsicótico
trazodona**	Solo genérico	Antidepresivo

†Productos combinados de marca que contienen otros ingredientes activos

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

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

Los efectos adversos causados por la exposición a interacciones farmacológicas importantes que presentaron las tasas más elevadas, por cada 100 menores de edad fueron el aumento de los niveles del fármaco en la sangre, depresión del sistema nervioso central, la prolongación del intervalo QT (un cambio en la actividad eléctrica del corazón que puede causar una alteración mortal del ritmo cardíaco) y la supresión del sistema inmunitario. Por el contrario, los efectos adversos con las tasas de exposición más bajas fueron sangrados, coágulos sanguíneos y toxicidad renal y gastrointestinal.

Las principales limitaciones del estudio son que se excluyeron a los pacientes pediátricos que no estaban asegurados, y a los que tenían un seguro comercial, y no se incluyeron las interacciones farmacológicas causadas por medicamentos de venta sin receta.

No obstante, los resultados del estudio subrayan la importancia de proteger a los menores de edad de la exposición a interacciones farmacológicas en los entornos ambulatorios.

Esto se debe a que, a menudo, los médicos no monitorean los niveles de los fármacos ni trabajan con farmacéuticos clínicos para monitorear los niveles de los fármacos en los entornos ambulatorios

Qué hacer

Es importante ser proactivo para proteger la salud de sus hijos. Por lo tanto, si su hijo toma varios medicamentos al mismo tiempo o padece varias enfermedades, revise todos sus medicamentos (incluyendo los de venta con receta, los de venta libre, las vitaminas y los suplementos herbales) con su médico, para determinar el riesgo de interacciones farmacológicas importantes. Si hubiera alguna interacción entre los medicamentos de su hijo, el pediatra podría recomendar suspender o ajustar la dosis o aconsejar que se tomen otros medicamentos. Pregunte al pediatra por los signos y síntomas que puedan indicar interacciones entre los medicamentos de su hijo y procure hacer un seguimiento de estas interacciones.

Siga las instrucciones sobre cómo administrar los medicamentos

a sus hijos, esto incluye si se deben tomar con alimentos o en ayunas. También es útil leer la información de prescripción y hacer preguntas en la farmacia. El farmacéutico puede aclarar las instrucciones del pediatra y facilitar información adicional para evitar interacciones peligrosas entre los medicamentos. Notifique todos los efectos adversos graves relacionados con medicamentos (incluyendo las interacciones con otros medicamentos) al programa de notificación de efectos adversos MedWatch de la FDA, visitando www.fda.gov/MedWatch o llamando al 800-FDA-1088.

Referencias

- Gonzalez D, Sinha J. Pediatric drug-drug interaction evaluation: Drug, patient population, and methodological considerations. *J Clin Pharmacol.* 2021;61(Suppl 1):S175-S187.
- Kyler KE, Hall M, Antoon JW, et al. Major drug-drug interaction exposure among Medicaid-insured children in the outpatient setting. *Pediatrics.* 2024;153(2):e2023063506.

Hemorragia grave en pacientes con fibrilación auricular que usan diltiazem con apixabán o rivaroxabán (*Serious Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Using Diltiazem with Apixaban or Rivaroxaban*)

Ray WA, Chung CP, Stein CM, et al.

JAMA, 2024;331(18):1565–1575. doi:10.1001/jama.2024.3867

<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2817546> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2024; 27 (3)*

Tags: diltiazem, metoprolol, apixabán, rivaroxabán, anticoagulación, trobosis

Puntos clave

Pregunta: Los pacientes con fibrilación auricular tratados con apixabán o rivaroxabán que simultáneamente reciben tratamiento para el control de la frecuencia ventricular con diltiazem ¿tienen mayor riesgo de hemorragia grave que los tratados con metoprolol?

Hallazgos En este estudio de cohorte con 204.155 pacientes de 65 años o más, los tratados con diltiazem tuvieron un riesgo significativamente mayor de hemorragia grave en comparación con los tratados con metoprolol.

Significado. Entre los adultos mayores con fibrilación auricular que recibían tratamiento con apixabán o rivaroxabán, el tratamiento con diltiazem se asoció con un mayor riesgo de hemorragia grave en comparación con el metoprolol.

Resumen

Importancia. El diltiazem, un medicamento para el control de la frecuencia ventricular que se receta con frecuencia a pacientes con fibrilación auricular inhibe la eliminación de apixabán y rivaroxabán, lo que podría causar una sobreanticoagulación.

Objetivo: Comparar el riesgo de hemorragia grave entre los pacientes con fibrilación auricular que comienzan a utilizar apixabán o rivaroxabán y están recibiendo tratamiento con diltiazem o metoprolol.

Diseño, entorno y participantes: Este estudio de cohorte retrospectivo incluyó a beneficiarios de Medicare, de 65 años o

más, con fibrilación auricular que empezaron a usar apixabán o rivaroxabán y también iniciaron tratamiento con diltiazem o metoprolol entre el 1 de enero de 2012 y el 29 de noviembre de 2020. Se realizó un seguimiento de los pacientes por un máximo de 365 días hasta el 30 de noviembre de 2020. Los datos se analizaron entre agosto de 2023 y febrero de 2024.

Exposiciones: Diltiazem y metoprolol.

Resultados y medidas principales: El resultado primario fue una combinación de hospitalizaciones y muertes relacionadas con hemorragia, con evidencia reciente de hemorragia. Los resultados secundarios fueron accidente cerebrovascular isquémico o embolia sistémica, eventos isquémicos o hemorrágicos graves (accidente cerebrovascular isquémico, embolia sistémica, hemorragia intracraneal o extracraneal mortal, o muerte con evidencia reciente de sangrado) y muerte sin evidencia reciente de sangrado. Se utilizó ponderación de superposición para ajustar los cocientes de riesgos (CR) y las diferencias de tasas (DR) según las diferencias en covariables.

Resultados: El estudio incluyó a 204.155 beneficiarios de Medicare que residían en EE UU, de los cuales 53.275 recibieron diltiazem y 150.880 recibieron metoprolol. El seguimiento de los pacientes incluidos en el estudio (edad media [DE], 76,9 ± 7,0 años; 52,7% mujeres) fue de 90.927 años-persona (AP) (mediana, 120 [IC, 59-281] días). En comparación con los pacientes tratados con metoprolol, los que recibieron tratamiento con diltiazem tuvieron un mayor riesgo de resultado primario (Diferencia de Riesgo o DR, 10,6 [IC 95%, 7,0-14,2] por 1.000 AP; Cociente de Riesgo o CR, 1,21 [IC 95%, 1,13-1,29]) y de sus componentes de hospitalización relacionada con la hemorragia (DR, 8,2 [IC 95%, 5,1-11,4] por 1.000 AP; CR, 1,22

[IC 95%, 1,13-1,31]) y muerte con evidencia reciente de hemorragia (DR, 2,4 [IC 95%, 0,6-4,2] por 1000 AP; CR, 1,19 [IC 95%, 1,05-1,34]). El riesgo para el resultado primario con dosis iniciales de *diltiazem* superiores a 120 mg/día (DR, 15,1 [IC 95%, 10,2-20,1] por 1000 AP; CR, 1,29 [IC 95%, 1,19-1,39]) fue mayor que para las dosis más bajas (DR, 6,7 [IC 95%, 2,0-11,4] por 1000 AP; CR, 1,13 [IC 95%, 1,04-1,24]). Cuando las dosis superaron los 120 mg/d, el riesgo de episodios isquémicos o hemorrágicos graves aumentó (CR, 1,14 [IC 95%, 1,02-1,27]).

Ninguno de los grupos de dosis experimentó cambios significativos en el riesgo de accidente cerebrovascular

isquémico o embolia sistémica o muerte sin evidencia reciente de sangrado. Cuando se compararon directamente los pacientes que recibieron tratamiento con dosis altas y bajas de *diltiazem*, el CR para el resultado primario fue de 1,14 (IC 95 %, 1,02-1,26).

Conclusiones y relevancia: En los pacientes de Medicare con fibrilación auricular tratados con *apixabán* o *rivaroxabán*, el *diltiazem* se asoció con un mayor riesgo de hemorragia grave que el *metoprolol*, particularmente para dosis de *diltiazem* superiores a 120 mg/d.

Precauciones

Antipsicóticos. Medicamentos antipsicóticos y mortalidad en niños y adultos jóvenes.

(*Antipsychotic Medications and Mortality in Children and Young Adults*)

Ray WA, Fuchs DC, Olfson M, et al.

JAMA Psychiatry. 2024;81(3):260–269. doi:10.1001/jamapsychiatry.2023.4573

<https://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/article-abstract/2811866> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2024; 27 (3)

Tags: clorpromazina, antipsicótico, estabilizadores del estado de ánimo, muertes por sobredosis, aripiprazol

Puntos clave

Pregunta: El tratamiento antipsicótico en los niños y adultos jóvenes sin enfermedad somática grave o psicosis ¿se asocia con un mayor riesgo de muerte?

Hallazgos: En una cohorte de 2.067.507 pacientes de Medicaid de 5 a 24 años, el tratamiento antipsicótico se asoció con un mayor riesgo de muerte solo en los pacientes que recibieron dosis superiores a 100 mg equivalentes de clorpromazina. Dosis más bajas no se asociaron de forma significativa con el riesgo de muerte, ni ninguna de las dosis en niños de 5 a 17 años.

Significado. Es decir, el tratamiento antipsicótico de los niños con 100 mg de equivalentes de *clorpromazina* o menos no se asoció con un aumento de la mortalidad. Hay que hacer más investigación para comprender mejor el aumento del riesgo de muerte con dosis más altas en adultos jóvenes.

Resumen

Importancia: Los efectos relacionados con la dosis de los medicamentos antipsicóticos pueden aumentar la mortalidad de los niños y adultos jóvenes.

Objetivo: Comparar la mortalidad de los pacientes de 5 a 24 años que inician tratamiento con medicamentos antipsicóticos frente a los controles tratados con medicación psiquiátrica.

Diseño, entorno y participantes: Es un estudio retrospectivo de una cohorte nacional de pacientes de Medicaid (residentes en EE UU) sin enfermedad somática grave ni esquizofrenia o psicosis relacionadas que iniciaron tratamiento con los medicamentos del estudio. Los datos del estudio se analizaron entre noviembre de 2022 y septiembre de 2023.

Exposiciones: Uso de agentes antipsicóticos de segunda generación en dosis diarias inferiores o iguales a 100 mg de

equivalentes de clorpromazina o superiores a 100 mg de equivalentes de clorpromazina en comparación con los medicamentos control (α agonistas, atomoxetina, antidepresivos y estabilizadores del estado de ánimo).

Resultados y medidas principales: Mortalidad total, clasificada por causa subyacente de muerte. Diferencias de tasas (DR) y cocientes de riesgos (CR) ajustados por posibles factores de confusión utilizando ponderaciones de superposición basadas en la puntuación de propensión.

Resultados: Los 2.067.507 pacientes (edad media [DE], 13,1 \pm 5,3 años; 1.060.194 varones [51,3%]) que iniciaron tratamiento farmacológico recibieron 21.749.825 recetas durante el periodo de seguimiento, y 5.415.054 dosis de antipsicóticos eran de 100 mg o menos, 2.813.796 eran de dosis superiores a 100 mg y 13.520.975 para medicamentos control.

La mortalidad no se asoció con dosis antipsicóticas de 100 mg o menos (DR, 3,3; IC 95%, -5,1 a 11,7 por 100 000 años-persona; CR, 1,08; IC 95%, 0,89-1,32), pero se asoció con dosis superiores a 100 mg (DR, 22,4; IC 95%, 6,6-38,2; CR, 1,37; IC 95%, 1,11-1,70).

En las dosis más altas, el tratamiento antipsicótico se asoció significativamente con muertes por sobredosis (DR, 8,3; IC 95%, 0-16,6; CR, 1,57; IC 95%, 1,02-2,42) y otras muertes por lesiones no intencionales (DR, 12,3; IC 95%, 2,4-22,2; CR, 1,57; IC del 95%, 1,12-2,22), pero no se asoció con muertes por suicidio sin sobredosis ni con muertes cardiovasculares/metabólicas. La mortalidad de los niños de 5 a 17 años no se asoció significativamente con ninguna de las dosis de antipsicóticos, mientras que los adultos jóvenes de 18 a 24 años tuvieron un mayor riesgo de recibir dosis superiores a 100 mg (DR, 127,5; IC 95%, 44,8-210,2; CR, 1,68; IC 95%, 1,23-2,29).

Conclusiones y relevancia: En este estudio de cohorte de más de 2 millones de niños y adultos jóvenes sin enfermedad somática grave o psicosis diagnosticada, el tratamiento

antipsicótico en dosis de 100 mg de equivalentes de clorpromazina o menos o en niños de 5 a 17 años no se asoció con un mayor riesgo de muerte. Para dosis superiores a 100 mg, los adultos jóvenes de 18 a 24 años tuvieron un riesgo significativamente mayor de muerte, con 127,5 muertes adicionales por cada 100.000 personas-año.

Nota de Salud y Fármacos. *Mad in America* publicó un comentario a este artículo que está disponible (en varios idiomas, incluyendo español) en este enlace <https://www.madinamerica.com/2024/06/youth-antipsychotic-use-linked-to-increased-risk-of-death-within-five-years/> Entre otras cosas dice:

A pesar de no encontrar un mayor riesgo de muerte en niños pequeños, incluso en aquellos que toman una dosis más alta de antipsicóticos, es importante reconocer las limitaciones del estudio. Por ejemplo, solo se dio seguimiento a los pacientes durante cinco años, pero es posible que no se presente un mayor riesgo de muerte para niños por lo demás sanos hasta que crezcan. El riesgo también podría ser acumulativo, por lo que quienes toman los medicamentos durante un período superior a cinco años podrían experimentar un mayor riesgo.

El estudio también excluyó a aquellos que tenían psicosis, que podrían tener más probabilidades de estar tomando una dosis más alta de los medicamentos, y excluyó a aquellos que tenían otros problemas médicos, que podrían verse exacerbados por la prescripción de medicamentos con efectos secundarios metabólicos y neurológicos dañinos y conllevar por eso un mayor riesgo de muerte.

Otra limitación: los grupos de comparación eran aquellos que también tomaban medicamentos psiquiátricos (de otras clases), los cuales tienen sus propios riesgos de muerte. Por lo tanto, no está claro si los medicamentos, en comparación con aquellos que no toman medicamentos psiquiátricos, podrían aumentar aún más el riesgo de muerte.

Vale la pena señalar que una “dosis baja” de clorpromazina es cualquier valor inferior a 400 mg, por lo que un equivalente de *clorpromazina* de 100 mg podría considerarse una dosis extremadamente baja. Una dosis media está entre 400 y 800 mg por día, mientras que cualquier dosis superior a 800 mg por día se considera una “dosis alta”.

Por ejemplo, el equivalente de 100 mg de *clorpromazina* para el *aripirazol* (*Abilify*), un antipsicótico de segunda generación comúnmente recetado, es 7,5 mg/día. Las pautas pediátricas sugieren usar al menos 10 mg/día para el tratamiento de mantenimiento de la psicosis y señalan que la “dosis efectiva” está entre 10 y 30 mg/día. Así, un equivalente de *clorpromazina* de 100 mg podría considerarse una dosis extremadamente baja hasta el punto de ser “ineficaz”, y la “dosis efectiva” es hasta cuatro veces mayor que un equivalente de clorpromazina de 100 mg.

Por lo tanto, el estudio esencialmente compara el aumento de la mortalidad entre quienes recibieron una dosis extremadamente baja e “ineficaz” y quienes recibieron la dosis habitual, refiriéndose a la dosis habitual como dosis “alta”.

Los investigadores han argumentado que los medicamentos antipsicóticos, con el tiempo, ofrecen peores resultados y acarrear una serie de efectos dañinos, y muchos usuarios informan que sólo tienen experiencias negativas con los medicamentos. Hay investigadores que se han quejado del uso de estos fármacos en niños sin consentimiento informado.

Quienes dejan de tomar los medicamentos tienen seis veces más probabilidades de recuperarse de la psicosis que quienes continúan tomándolos. Desafortunadamente, una vez iniciados, puede resultar difícil suspenderlos sin que se produzcan efectos de abstinencia. Aun así, los estudios han encontrado que una reducción gradual y con una toma de decisiones compartida puede ayudar al paciente a suspender los medicamentos de manera segura, sin un mayor riesgo de recaída.

Antagonistas de los receptores de andrógenos. **Eventos cardiovasculares y antagonistas de los receptores de andrógenos en el cáncer de próstata avanzado: una revisión sistemática y metaanálisis.**

(*Cardiovascular Events and Androgen Receptor Signaling Inhibitors in Advanced Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis*).

El-Taji O, Taktak S, Jones C, Brown M, Clarke N, Sachdeva A.

JAMA Oncol. 2024;10(7):874–884. doi:10.1001/jamaoncol.2024.1549

<https://jamanetwork.com/journals/jamaoncology/fullarticle/2819647> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2024; 27 (3)

Tags: abiraterona, apalutamida, darolutamida, enzalutamida, hipertensión, arritmia cardíaca, antiandrógenos

Pregunta: Los antagonistas del receptor de andrógenos ¿se relacionan con un aumento del riesgo de que los hombres con cáncer de próstata avanzado y metastásico sufran un evento cardiovascular?

Hallazgos: En esta revisión sistemática y metaanálisis de 24 ensayos clínicos aleatorizados en los que participaron 22.166 pacientes, la adición de antagonistas del receptor de andrógenos a la terapia estándar de privación de andrógenos se asoció con un

riesgo significativamente mayor de que los hombres experimentaran eventos cardiovasculares.

Significado: Estos resultados sugieren que los pacientes con cáncer de próstata deben ser asesorados y monitoreados para detectar si experimentan un mayor riesgo de eventos cardiovasculares al añadir tratamiento con antagonistas del receptor de andrógenos a la terapia hormonal convencional.

Resumen

Importancia: Los eventos cardiovasculares (CV) siguen siendo una causa importante de mortalidad entre los hombres con cáncer de próstata avanzado y metastásico. La comercialización de

nuevos antagonistas del receptor de andrógenos (ARSI) ha transformado el panorama del tratamiento del cáncer de próstata en los últimos años; sin embargo, sus efectos tóxicos sobre el sistema cardiovascular siguen sin estar claros.

Objetivo: Evaluar la incidencia de eventos CV al añadir los nuevos ARSI al estándar de atención en pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado (M0) y metastásico (M1).

Fuentes de datos: Se realizaron búsquedas sistemáticas en PubMed, Scopus, Web of Science, EMBASE y ClinicalTrials.gov, que abarcaron el periodo desde el inicio de la base de datos correspondiente hasta mayo de 2023.

Selección de estudios: Ensayos clínicos aleatorios con los nuevos fármacos ARSI (*abiraterona*, *apalutamida*, *darolutamida*, *enzalutamida*) en los que se notificaron episodios CV en personas con cáncer de próstata sensible a las hormonas y cáncer de próstata resistente a la castración M0 y M1.

Extracción y síntesis de datos: Se realizó una revisión sistemática siguiendo la guía PRISMA. Dos autores examinaron y evaluaron de forma independiente los estudios elegibles para su inclusión. Posteriormente, se realizó la extracción de datos y la evaluación de sesgos.

Resultados y medidas principales: Se realizó un metaanálisis de efectos aleatorios para estimar los índices de riesgo para la incidencia de todos los eventos CV de grado 3 o superior (resultados primarios), además de hipertensión, síndrome coronario agudo (SCA), arritmia cardíaca, muerte CV, evento cerebrovascular y tromboembolismo venoso (resultados secundarios). Las fuentes de heterogeneidad se exploraron mediante metarregresión.

Resultados: Hubo 24 estudios (n = 22.166 pacientes; mediana de edad, 63-77 años; mediana de tiempo de seguimiento, 3,9-96 meses) elegibles para su inclusión. El tratamiento con ARSI se relacionó con un aumento del riesgo de eventos CV de todos los grados (índice de riesgo [IR], 1,75; IC 95 %, 1,50-2,04; P < 0,001) y eventos CV de grado 3 o superior (IR, 2,10; 95%, 1,72-2,55; P < 0,001).

El tratamiento con ARSI también se relacionó con un mayor riesgo de episodios de hipertensión de grado 3 o superior (IR, 2,25; IC 95 %, 1,74-2,90; P < 0,001), síndrome coronario agudo (IR, 1,93; IC 95%, 1,43-1,60; P < 0,01), arritmia cardíaca (IR, 1,64; IC 95%, 1,23-2,17; P < 0,001), eventos cerebrovasculares (IR, 1,86; IC 95%, 1,34-2,59; P < 0,001) y para la muerte cardiovascular (IR, 2,02; IC 95%, 1,32-3,10; P = 0,001).

El análisis de subgrupos demostró un mayor riesgo de todos los eventos CV en todo el espectro de la enfermedad (en personas con cáncer de próstata sensible a las hormonas M0: IR, 2,26; IC 95%, 1,36-3,75; P = 0,002; en personas con cáncer de próstata

sensible a las hormonas M1: IR, 1,85; IC 95%, 1,47-2,31; P < 0,001; en personas con cáncer de próstata resistente a la castración M0: IR, 1,79; IC 95%, 1,13-2,81; P = 0,01; y en personas con cáncer de próstata resistente a la castración M1: IR, 1,46; IC 95%, 1,16-1,83; P = 0,001).

Conclusiones y relevancia: Esta revisión sistemática y metaanálisis encontró que la adición de ARSI a la terapia de privación de andrógenos tradicional se asoció con un mayor riesgo de eventos CV en todo el espectro de la enfermedad de cáncer de próstata. Estos resultados sugieren que los pacientes con cáncer de próstata deben ser informados y monitoreados para detectar el potencial de un mayor riesgo de eventos CV con el inicio de la terapia ARSI junto con la terapia hormonal convencional.

Nota de Salud y Fármacos. Una publicación de Mike Bassett [1] añade que el artículo de Sachdeva y sus colegas "destaca la variación potencial en los eventos CV entre diferentes combinaciones terapéuticas de fármacos antiandrogénicos". Específicamente, encontraron que la tasa más alta de eventos CV ocurrió con la adición de la combinación de *abiraterona* y *enzalutamida* (IR 2,92, IC del 95%: 2,59-3,30) seguida de *enzalutamida* (IR 1,93, IC del 95%: 1,47-2,54), mientras que la tasa más baja de eventos CV fue con *darolutamida* (IR 1,30, IC del 95%: 1,09-1,54).

Atkins y Nikolova, en un comentario que acompaña al estudio dijeron que estos hallazgos respaldan dos recomendaciones "fundamentales": que a todos los pacientes con cáncer de próstata se les realice una evaluación del riesgo CV de referencia (y se repita anualmente), y que la mitigación del riesgo "se use de forma temprana y consistente" y de acuerdo con lo que dicen las guías. "Tales estrategias incluyen la terapia con estatinas, el control agresivo de la presión arterial, una dieta saludable para el corazón, ejercicio aeróbico regular para mantener el peso y la masa muscular óptima, y minimizar la adiposidad central".

Los investigadores reconocieron varias limitaciones en su trabajo, incluyendo una "heterogeneidad sustancial" entre los ensayos, posiblemente explicada por las variaciones en la recopilación de datos de eventos adversos, la frecuencia de seguimiento y la duración del seguimiento. También anotaron que los resultados CV no se preespecificaron de manera consistente en todos los estudios, "lo que potencialmente puede sesgar la medición de estos resultados".

Referencia

1. Mike Bassett. Increased Heart Risks with Newer Prostate Cancer Drugs, Meta-Analysis Shows — Adding ARSIs to ADT for advanced disease doubled the risk of high-grade CV events, death. MedPage Today, June 6, 2024. <https://www.medpagetoday.com/hematologyoncology/prostatecancer/110522>

Antihipertensivos. Medicamentos antihipertensivos y dermatitis eccematosa en adultos mayores.*(Antihypertensive Medications and Eczematous Dermatitis in Older Adults)*

Ye M, Chan LN, Douglas I, Margolis DJ, Langan SM, Abuabara K

JAMA Dermatol. 2024;160(7):710–716. doi:10.1001/jamadermatol.2024.1230<https://jamanetwork.com/journals/jamadermatology/fullarticle/2819258> (de libre acceso en inglés)Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2024; 27 (3)***Tags:** tratamiento de la hipertensión y la piel, eccema, bloqueadores de los canales de calcio, diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, los beta-bloqueantes**Puntos clave****Pregunta:** ¿El uso de fármacos antihipertensivos se asocia con el diagnóstico de dermatitis eccematosa en los adultos mayores?**Resultados:** Se trata de un estudio de cohortes que utilizó una cohorte de pacientes de atención primaria basada en la población. Incluyó a 1,5 millones de adultos mayores, encontró que el uso de medicamentos antihipertensivos se asoció con un aumento en la tasa de diagnósticos de dermatitis eccematosa del 29%. La tasa de riesgo fue más alta para los diuréticos y los bloqueadores de los canales de calcio, y la más baja para los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los beta-bloqueantes.**Significado:** Estos hallazgos indican que los médicos deben considerar el tratamiento antihipertensivo al hacer el diagnóstico diferencial de la dermatitis eccematosa en los pacientes mayores.**Resumen****Importancia:** La tasa de eccema que los médicos diagnostican a los adultos mayores ha aumentado, pero se sabe poco sobre los procesos fisiopatológicos y los mejores tratamientos para este subgrupo. Datos preliminares sugieren que los medicamentos, en particular los antihipertensivos, pueden contribuir a la dermatitis eccematosa; sin embargo, hay pocos datos poblacionales sobre la proporción de diagnósticos de dermatitis eccematosa en adultos mayores que se pueden atribuir a los antihipertensivos.**Objetivos:** Determinar si el uso de fármacos antihipertensivos se asocia con dermatitis eccematosa en los adultos mayores.**Diseño, entornos y participantes:** Se trata de un estudio de cohorte longitudinal, compuesta por una muestra poblacional de personas de 60 años o más sin diagnóstico de dermatitis eccematosa al inicio del estudio. Se realizó en las consultas de atención primaria participantes en *The Health Improvement Network* en el Reino Unido, desde el 1 de enero de 1994 hasta el 1 de enero de 2015. El análisis de los datos se realizó entre el 6 de enero de 2020 y el 6 de febrero de 2024.**Exposición:** Fecha de exposición a la primera prescripción de un medicamento antihipertensivo por cada clase de medicamentos.**Resultados y medidas principales:** La fecha de aparición de la dermatitis eccematosa fue primera fecha para 1 de los 5 códigos de eccema más utilizados en un algoritmo previamente validado.**Resultados:** Entre la muestra total del estudio de 1.561.358 adultos mayores (edad media [DE], 67 ± 9 años; 54% mujeres), la prevalencia global de dermatitis eccematosa fue del 6,7% durante una mediana de seguimiento (rango intercuartílico) de 6 (3-11) años. La incidencia de dermatitis eccematosa fue mayor entre los participantes que recibieron fármacos antihipertensivos que entre los que no los recibieron (12 vs 9 de 1.000 años-persona de seguimiento).

Los modelos de riesgo proporcional de Cox ajustados encontraron que los participantes que recibieron medicamentos antihipertensivos tenían una tasa de riesgo 29% más alta de presentar cualquier dermatitis eccematosa (cociente de riesgos [CR], 1,29; IC del 95%, 1,26-1,31). Al evaluar cada clase de fármaco antihipertensivo individualmente, el mayor tamaño del efecto se observó para los diuréticos (CR, 1,21; IC 95%, 1,19-1,24) y los bloqueadores de los canales de calcio (CR, 1,16; IC 95%, 1,14-1,18), y los tamaños de efecto más pequeños fueron para los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (CR, 1,02; IC 95%, 1,00-1,04) y los betabloqueantes (CR, 1,04; IC 95%, 1,02-1,06).

Conclusiones y relevancia: Este estudio de cohorte encontró que los fármacos antihipertensivos se asociaron con un pequeño aumento en la tasa de dermatitis eccematosa, con tamaños de efecto mayores para los bloqueadores de los canales de calcio y los fármacos diuréticos, y menores para los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los beta-bloqueantes. Aunque se necesita investigación adicional para comprender los mecanismos que subyacen a la asociación, estos datos podrían ser útiles para que los médicos guíen el tratamiento cuando un paciente mayor presenta dermatitis eccematosa.**Cannabis. La legalización de la marihuana y los problemas relacionados con el cannabis entre los adultos mayores**

Salud y Fármacos

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2024; 27 (3)*

Perez-Vilar S y cols escribieron un artículo sobre los efectos de la legalización del cannabis [1] que resumimos a continuación.

En EE UU, el número de estados que han legalizado el uso de la marihuana por parte de la población adulta y el cannabis medicinal va en aumento, y los autores de este artículo quisieron documentar si los pacientes cubiertos por Medicare (65 años y

más) que residen en estados que han legalizado el cannabis son diagnosticados con mayor frecuencia con trastornos relacionados con el cannabis que aquellos que residen en estados que no lo han hecho.

Los autores utilizaron los registros de inscripción en Medicare, las facturas de pago por servicio (FFS) y los datos de consultas

anuales a través de Medicare Advantage (MA), desde 2017 hasta 2022. Se excluyó a los residentes en hogares de ancianos de larga estada y a los beneficiarios que recibían diálisis.

Se identificaron las consultas de atención médica por trastornos relacionados con el cannabis utilizando los códigos de diagnóstico ICD-10-CM (F12x). Todos los análisis se hicieron según el estatus legal del cannabis (ilegal, medicinal, y adulto y medicinal) en el estado o territorio de residencia de los beneficiarios, según lo establecido por la ley al comienzo de cada año natural. Además, se estratificó según el establecimiento que presentaba la factura y por tipo de cobertura de Medicare. Se calcularon las tasas de encuentros anuales por cada 10.000 beneficiarios con IC del 95%, se estimó el cambio medio anual en las tasas y se evaluó la significación estadística mediante pruebas de Mann-Kendall. La significación estadística se estableció en $P < .05$. Los datos se analizaron de agosto a diciembre de 2023.

La población elegible fue de 55.941.880 beneficiarios únicos. Las tasas de consulta de atención médica por trastornos relacionados con el cannabis aumentaron entre 2017 y 2022, independientemente del estado legal del cannabis en el estado o territorio. Las tasas más altas se registraron en los estados o territorios con legalización para uso médico y para uso recreacional de adultos (45,4 [IC del 95%, 45,1-45,7] por cada 10 000 beneficiarios en 2022), seguidos por los estados o territorios con legalización para uso médico (41,5 [IC del 95%, 41,2-41,8] por cada 10.000 beneficiarios en el 2022) y los estados o territorios donde el consumo de cannabis era ilegal (27,7 [IC del 95%, 27,4-28,0] por cada 10.000 beneficiarios en el 2022).

Se detectaron tendencias crecientes en los entornos ambulatorios que no son de urgencias para todas las categorías de legalización,

y mayores incrementos promedio anuales entre los beneficiarios inscritos en *Medicare Advantage* que entre los inscritos en Medicare de pago por servicio.

En general, los datos sugieren un aumento de las tasas de consultas de atención médica que documentan trastornos relacionados con el cannabis entre los adultos mayores que podría estar asociado con el tipo de legalización del cannabis. Sin embargo, las diferencias en los patrones de consumo de cannabis y la percepción de riesgo pueden influir en los cambios de política y presentar desafíos para la inferencia causal.

No se tuvieron en cuenta otros factores que pueden afectar los resultados, como la demografía, los indicadores socioeconómicos, las comorbilidades, la pandemia de covid-19, la incapacidad de distinguir entre la marihuana y el cáñamo legal a nivel federal, y las diferencias en las políticas entre estados o territorios con el mismo estatus legal de cannabis.

Las diferencias en la legalidad pueden dar lugar a diferencias en la divulgación del consumo de cannabis, así como en la detección, el diagnóstico y el registro de los trastornos relacionados con el cannabis. Las diferencias entre los incentivos de facturación del pago por servicio y *Medicare Advantage*, los gastos de bolsillo y las herramientas disponibles para administrar la atención a los beneficiarios podrían generar diferencias en la forma en que los médicos usan los códigos ICD-10-CM.

Fuente Original

1. Perez-Vilar S, Freyria Duenas P, Radin R, et al. State Cannabis Legalization and Trends in Cannabis-Related Disorders in US Older Adults, 2017 to 2022. *JAMA Netw Open*. 2024;7(6):e2417634. doi:10.1001/jamanetworkopen.2024.17634 Hay que resumir

Imidazoles. Posibles eventos adversos de los antifúngicos imidazoles durante el tratamiento de la candidiasis vulvovaginal: análisis del Sistema de Notificación de Eventos Adversos de la FDA (*Possible adverse events of imidazole antifungal drugs during treatment of vulvovaginal candidiasis: analysis of the FDA Adverse Event Reporting System*).

Zhou, T., Chen, C., Chen, X. et al.

Sci Rep 2024;14, 14560. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-63315-1>

<https://www.nature.com/articles/s41598-024-63315-1#citeas> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2024; 27 (3)

Tags: azoles, antimicóticos, candidiasis vulvovaginal, clotrimazol, ketoconazol, miconazol, econazol

Resumen

Los antimicóticos *azoles* se usan frecuentemente para tratar la candidiasis vulvovaginal. La nefrotoxicidad y la toxicidad de los *azoles* para el desarrollo no se han analizado sistemáticamente utilizando datos de la práctica clínica. Se utilizó el Sistema de Notificación de Eventos Adversos de la FDA (FAERS) para investigar los eventos adversos asociados con el uso de imidazol para tratar la candidiasis vulvovaginal.

Los datos de FAERS (del trimestre 1 de 2004 al trimestre 3 de 2022) se recuperaron utilizando OpenVigil 2.1, y los eventos adversos se obtuvieron y estandarizaron en base al Diccionario Médico para Actividades Regulatorias.

Entre las 10 clases principales de la clasificación por órganos y sistemas, se ha encontrado que los cuatro medicamentos acarrear enfermedades renales, del sistema urinario y en el embarazo. Encontramos señales significativas, incluyendo las siguientes:

- *clotrimazol* [carcinoma de células transicionales de vejiga, (cociente de probabilidades de notificación o ROR = 291,66)], [muerte fetal, (ROR = 10,28)],
- *ketoconazol* [anemia nefrogénica (ROR = 22,1)], [ruptura prematura de membranas (ROR = 22,91 46,45, 11, 3)],
- *miconazol* [hematuria (ROR = 19,03)], [sepsis neonatal (ROR = 123,71)], [aborto espontáneo (ROR = 5,98)],
- *econazol* [lesión renal aguda (ROR = 4,41)], [aborto espontáneo (ROR = 19,62)].

También descubrimos nuevas reacciones adversas que no se informaron. Por lo tanto, cuando se utilizan fármacos imidazoles para el tratamiento, hay que vigilar de cerca la función renal de la

paciente, prestar atención a la toxicidad y al desarrollo del feto durante el embarazo y estar al tanto de las posibles reacciones adversas que pueden ocurrir.

Secukinumab y otros inhibidores de la interleucina 17A: enfermedad inflamatoria intestinal

(*Secukinumab and other interleukin-17A inhibitors: inflammatory bowel disease*)

Prescrire International 2024; 33 (259): 130

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2024; 27 (3)

Tags: colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, secukinumab, Cosentyx, ixekizumab, Taltz, brodalumab, Kyntheum

En 2023, un estudio que utilizó la base de datos de farmacovigilancia de EE UU investigó la aparición de la enfermedad inflamatoria intestinal o colitis (microscópica u otras formas) en pacientes expuestos a un inhibidor de la interleucina 17A como el *secukinumab* [1].

Entre 2015 y 2022, se identificaron 388 informes de pacientes que tomaban un inhibidor de la interleucina 17A, a saber: 268 casos de enfermedad inflamatoria intestinal (incluyendo 87 casos de colitis ulcerosa y 96 casos de enfermedad de Crohn) y 120 casos de colitis. De estos casos, 348 se atribuyeron al *secukinumab* (Cosentyx), 36 al *ixekizumab* (Taltz) y 4 al *brodalumab* (Kyntheum). Murieron 9 pacientes, y 84 fueron hospitalizados.

Los autores del estudio también identificaron 34 casos clínicos publicados de enfermedad inflamatoria intestinal en pacientes expuestos a *secukinumab* o *ixekizumab*. La mediana de edad de estos pacientes era de 42 años. De ellos, 28 no tenían antecedentes personales o familiares registrados de enfermedad inflamatoria intestinal. Por lo general, las primeras manifestaciones clínicas fueron diarrea (91% de los pacientes), dolor abdominal (58%), diarrea sanguinolenta (51%) y fiebre (36%). La mediana del plazo hasta la aparición de estos trastornos fue de aproximadamente tres meses tras la exposición a un inhibidor de la interleucina 17A. El tratamiento para estos trastornos incluyó un corticoesteroide o un inhibidor del FNT alfa. Después de interrumpir el inhibidor de la interleucina 17A, la mediana del plazo hasta la remisión fue de cuatro semanas [1].

Los inhibidores de la interleucina 17A son inmunosupresores que se usan para tratar la psoriasis y diferentes enfermedades

reumatológicas [2]. Los datos en animales han mostrado que la interleucina 17A produce cierto efecto sobre la mucosa intestinal, por lo que se ejecutaron varios ensayos clínicos de *secukinumab* o *brodalumab* en pacientes con enfermedad de Crohn [3]. Sin embargo, estos inhibidores de la interleucina 17A no tuvieron la eficacia esperada. Al contrario, se asociaron a una exacerbación de la enfermedad de Crohn [4]. Los resúmenes europeos de las características del producto (RCP) de los inhibidores de la interleucina 17A advierten sobre el riesgo de enfermedad inflamatoria intestinal [5].

En la práctica, cuando se considera un tratamiento con un inhibidor de la interleucina 17A, es recomendable establecer si el paciente tiene algún síntoma indicativo de enfermedad inflamatoria intestinal o si tiene antecedentes de este problema. En los pacientes tratados con un inhibidor de la interleucina 17A, la aparición de trastornos como diarrea (sanguinolenta o no), dolor abdominal crónico o fiebre sin causa aparente justifican que se investigue la posibilidad de que padezca la enfermedad inflamatoria intestinal. Si así fuera, se debería interrumpir el inhibidor de la interleucina 17A.

Referencias

- Deng Z et al. "IL-17 inhibitor-associated inflammatory bowel disease: A study based on literature and database analysis" *Front Pharmacol* 2023; online: 9 pages.
- Prescrire Rédaction "anti-interleukine 17A: sécukinumab, etc." *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2024.
- Orzan OA et al. "An insight on the possible association between inflammatory bowel disease and biologic therapy with IL-17 inhibitors in psoriasis patients" *Pharmaceutics* 2023; 15 (online): 21 pages.
- Fauny M et al. "Paradoxical gastrointestinal effects of interleukin-17 blockers" *Ann Rheum Dis* 2020; 79: 1132-1138.
- European Commission "SmPC Cosentyx" 26 May 2023 + "SmPC-Taltz" 28 November 2022 + "SmPC-Kyntheum" 25 April 2022.

TRH. Tratamiento de reemplazo hormonal: reducción de la concentración plasmática de lamotrigina

(*Menopausal hormone replacement therapy: reduction in plasma concentration of lamotrigine*)

Prescrire International 2024; 33 (259): 130

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2024; 27 (3)

Tags: menopausia, alivio de los síntomas de la menopausia, estradiol, didrogestrona

Se sabe que el uso de dosis anticonceptivas de las combinaciones de estrógeno + progestágeno interactúan con la *lamotrigina* (Lamictal u otras marcas) y provocan una reducción de aproximadamente un 50% de la concentración plasmática de la *lamotrigina* y de su acción antiepiléptica y estabilizadora del estado de ánimo. Esto refleja un aumento de la tasa del metabolismo de la *lamotrigina* inducida por el estrógeno [1-3].

Un caso clínico sugiere que existe un riesgo similar con las dosis que combinan estrógeno + progestágeno y se utilizan como tratamiento de reemplazo hormonal durante la menopausia.

En 2023, el Lareb, centro de farmacovigilancia de los Países Bajos, notificó el caso de una mujer que había estado tomando *lamotrigina* durante siete años como estabilizador del estado de ánimo y que había aliviado sus síntomas con éxito. En febrero de 2022, comenzó un tratamiento de reemplazo hormonal (*estradiol* + *didrogestrona*) para tratar los síntomas de la menopausia.

Cinco meses después, comenzó a padecer depresión. En ese momento, la concentración plasmática de *lamotrigina* era de 2,9 mg/l [4].

Se interrumpió el tratamiento de reemplazo hormonal. Al inicio, se ajustó la dosis de *lamotrigina* considerando la interrupción de este tratamiento, y posteriormente se estabilizó en 200 mg por día como antes. Algunas semanas después de tomar esta dosis de *lamotrigina* y suspender el tratamiento de reemplazo hormonal, la concentración plasmática de *lamotrigina* fue de 5,3 mg/l, y la paciente refirió que se sentía mejor [4].

En la práctica, si una paciente que toma *lamotrigina* comienza un tratamiento de reemplazo hormonal por la menopausia, se

debería controlar cuidadosamente la concentración plasmática de la *lamotrigina*. También se debería controlar si se suspende el tratamiento de reemplazo hormonal.

Referencias

1. Prescrire Rédaction “Lamotrigine” Interactions Médicamenteuses Prescrire 2024.
2. ANSM “RCP-Lamictal” 16 September 2022: 16 pages.
3. “Hormone replacement therapy - lamotrigine”. In: “Stockley’s Drug Interactions” The Pharmaceutical Press, London. www.medicinescomplete.com accessed 30 August 2023: 1 page.
4. Lareb “Potential interaction between lamotrigine and estradiol/dydrogesteron leading to decreased lamotrigine blood levels” May 2023: 5 pages.

Valproato. Exposición paterna a valproatos durante el período previo a la concepción: ¿trastornos del desarrollo neurológico en niños? (*Paternal exposure to valproate drugs in the period prior to conception: neurodevelopmental disorders in children?*)

Prescrire International 2024; 33 (260): 159-161

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2024; 27 (3)

Tags: exposición paterna al valproato, uso de valproato en edad reproductiva, fetotóxico, ácido valproico, valproato de sodio, valproato semisódico, valpromida, lamotrigina, autismo, TDAH

- Si los toma la madre durante el embarazo, los valproatos son teratogénicos y conllevan un riesgo de trastornos graves en el desarrollo neurológico y psicomotriz durante la niñez.
- En 2023, la Agencia francesa de Productos para la Salud (ANSM) publicó el resumen de los resultados de un estudio que se basó en datos de tres países escandinavos: sugieren que los hijos de padres que habían tomado un valproato durante los tres meses previos a la concepción (es decir, durante el período de la espermatogénesis) tenían un riesgo mayor de sufrir un trastorno del desarrollo neurológico —incluyendo trastorno del espectro autista— que los niños cuyos padres habían sido expuestos a *lamotrigina* o *levetiracetam*.
- Otro estudio, que se limitó a los datos obtenidos en Suecia, indicó un riesgo mayor de autismo, trastorno de déficit de atención por hiperactividad y discapacidad intelectual en los hijos de padres que se habían expuesto al *ácido valproico* durante un período más corto de la espermatogénesis (hasta 74 días antes de la concepción).
- No se ha establecido el mecanismo de acción subyacente que explique estos descubrimientos.
- Si bien estos datos epidemiológicos solo aportan evidencia de baja calidad, son lógicos, y la gravedad de las consecuencias que durante décadas padecen los niños y sus cuidadores justifica que se reconsidere el uso de *ácido valproico* en un paciente masculino y, sobre todo, que se consideren otras opciones disponibles para tratar cada problema. Si se plantea el uso de *ácido valproico*, se debe hablar con el paciente, sea hombre o mujer, sobre el riesgo para sus hijos, para que participen en la toma de decisiones.

- La ANSM y la EMA recomiendan que los hombres que toman un valproato utilicen anticonceptivos eficaces, durante al menos tres meses después de interrumpir el medicamento.

El grave efecto que tiene la exposición intrauterina de los niños a un valproato (*ácido valproico*, *valproato de sodio*, *valproato semisódico* o *valpromida*) está bien establecido. En primer lugar, las consecuencias consisten en diferentes malformaciones congénitas y, en segundo lugar, en efectos sobre el desarrollo neurológico que se manifiestan años después del nacimiento y que ocurren con mayor frecuencia que entre los niños no expuestos o que se expusieron a otros antiepilépticos, como la *lamotrigina*. Incluyen los siguientes: cociente intelectual (IQ) más bajo; retraso en el desarrollo motriz, cognitivo, psicomotriz y del habla; conducta inadaptada (en la vida diaria y para la socialización); trastornos del espectro autista; dispraxia; bajo rendimiento académico; y riesgo de trastorno de déficit de atención por hiperactividad [1].

Se han hecho pocas investigaciones sobre las consecuencias de la exposición paterna durante el período de la espermatogénesis (es decir, durante los tres meses previos a la concepción). Nuestra búsqueda bibliográfica no identificó datos de estudios en animales sobre las crías de machos expuestos al *ácido valproico* [2-8].

Sin embargo, en 2023, las posibles consecuencias de la exposición paterna al *ácido valproico* provocó que varias agencias reguladoras de medicamentos de todo el mundo emitieran diferentes alertas.

A comienzos de 2024, ¿cuáles son los principales datos de las evaluaciones sobre este riesgo, y qué tan sólida es la evidencia que aportan? ¿Hasta qué grado se deberían tomar en cuenta en la práctica clínica?

En 2018 se solicitó a las farmacéuticas que ejecutaran estudios. En 2018, dada la gravedad de las consecuencias de la exposición en el útero, la EMA solicitó a las farmacéuticas que comercializaban valproatos que evaluaran los riesgos de anomalías congénitas y de trastornos del desarrollo neurológico asociados a la exposición paterna previa a la concepción [9-11].

En marzo de 2023, la Autoridad de Ciencias de la Salud (HSA) de Singapur fue la primera agencia reguladora del mundo que

informó a los profesionales de la salud sobre los riesgos observados en un estudio que había comenzado en 2018 [12]. A mediados de mayo de 2023, la ANSM también alertó a los profesionales de la salud sobre estos riesgos [9]. Ese mismo mes, la farmacéutica Sanofi en colaboración con Medsafe —la agencia reguladora de Nueva Zelanda— presentó algunos resultados en un documento dirigido a los profesionales de la salud [13].

A comienzos de 2024, la ANSM y el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) de la EMA publicaron conclusiones similares después de analizar los datos de este estudio [9,11].

Un estudio de los registros que utilizó datos de tres países escandinavos. A comienzos de 2024, no se disponía de los resultados detallados del estudio. Solo pudimos acceder a un resumen que publicó la ANSM y a la versión 5.0 del protocolo del estudio [9,10].

El estudio combinó los datos de las partidas de nacimiento escandinavas (de Dinamarca, Suecia y Noruega) con los datos sobre la exposición paterna. El objetivo principal fue comparar la incidencia de los trastornos de desarrollo neurológico, incluyendo trastorno del espectro autista, entre los hijos de padres que se habían expuesto a una monoterapia con valproatos versus los hijos de padres tratados con *levetiracetam* o *lamotrigina* durante los tres meses previos a la fecha supuesta de la concepción [10]. Se dio seguimiento a los niños hasta los 12 años. Se excluyó a algunos niños del análisis, por ejemplo, a quienes tenían otros factores de riesgo para padecer trastornos del desarrollo neurológico (parto prematuro o bajo peso al nacer) u otros factores de riesgo para la exposición a antiepilépticos (como un hermano o un padre con una malformación congénita o un trastorno del desarrollo neurológico) [10]. Se usaron los tres registros para vincular las historias clínicas de padres e hijos [10]. Los hijos de madres que tenían epilepsia o que se expusieron a antiepilépticos durante el embarazo también se excluyeron del análisis [10].

El estudio abarcó un período de 10 a 20 años (dependiendo del registro) hasta finales de 2017.

Un mayor riesgo de trastornos del desarrollo neurológico. Según la ANSM, el riesgo de problemas del desarrollo neurológico, incluyendo trastornos del espectro autista, fue mayor en los niños cuyos padres se habían expuesto al *ácido valproico*: afectaba a entre el 5,6% y el 6,3%, frente al 2,5% y el 3,6% en los grupos control. La ANSM señaló que “*el riesgo de trastornos del desarrollo neurológico es de aproximadamente un 30% a un 40% tras la exposición materna a un valproato*” [9].

Según un documento dirigido a los profesionales de la salud de Nueva Zelanda, que la farmacéutica Sanofi publicó en línea en mayo de 2023, el riesgo de que ocurrieran estos trastornos era aproximadamente 1,5 veces mayor en los hijos de padres expuestos al *ácido valproico* (cociente de riesgos combinado y ajustado [HR] 1,47; intervalo de confianza del 95% [IC95] 1,10-1,96 [13].

El PRAC y la Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos para el Cuidado de la Salud del Reino Unido (MHRA)

han expresado sus dudas sobre este estudio, sin dar más información sobre la naturaleza de sus inquietudes [11,14]. Para comienzos de 2024, las conclusiones que publicó el PRAC ya no mencionaban esas dudas, y la MHRA no ha publicado ningún análisis nuevo [11].

La misma tendencia que mostró un análisis de los datos suecos que abarcaban un período de aproximadamente 10 años.

En 2020, un grupo de una universidad sueca publicó un análisis de los datos de Suecia (el autor principal declaró conflictos de interés con varias farmacéuticas, incluyendo a Sanofi) [15]. Entre los niños nacidos después de las 22 semanas de gestación entre 2006 y 2016 (que probablemente ya se habían incluido en el estudio anterior, ya que estos datos se tomaron del registro médico de los nacimientos en Suecia), 1.144.795 nacieron de 741.726 padres sin epilepsia y 4.544 nacieron de 2.955 padres con epilepsia. 2.087 niños nacieron de padres con epilepsia a los que se les había dispensado un antiepiléptico en los 74 días previos a la fecha de la concepción. En el 27,6% de los casos, recibieron *ácido valproico*. Los datos sobre los diagnósticos de trastorno del espectro autista, trastorno de déficit de atención por hiperactividad y discapacidad intelectual entre estos niños se recopilaron hasta el 31 de diciembre de 2017. Los niños nacidos de madres expuestas a antiepilépticos durante el embarazo se excluyeron de este análisis [15].

Un tercio de los niños tenían menos de tres años cuando terminó el período de seguimiento, lo que limita el alcance de los resultados. En total, entre los niños nacidos de padres con epilepsia tratados con *ácido valproico* en monoterapia, la incidencia de trastornos del espectro autista fue de aproximadamente 2,9 cada 1.000 niño-años, frente a 2,1 entre los niños nacidos de padres con epilepsia que no se expusieron a un antiepiléptico. La incidencia de discapacidad intelectual fue de 1,4 por cada 1.000 niño-años, frente a 0,9. Aunque estas diferencias no son estadísticamente significativas, los resultados concuerdan con los del estudio de tres países escandinavos que incluyó a Suecia, en el que había más niños.

Los autores también descubrieron que el riesgo de trastornos del espectro autista era aproximadamente un 30% mayor entre los niños nacidos de padres con epilepsia que entre los nacidos de padres sin epilepsia, y el riesgo de trastorno de déficit de atención por hiperactividad y de discapacidad intelectual era aproximadamente un 60% mayor.

¿Cuáles son los mecanismos subyacentes? Algunos de los trastornos observados en estos niños se podrían atribuir al trastorno para el que su padre tomaba *ácido valproico*. Otra hipótesis posible es que el medicamento cause un cambio epigenético, es decir, la modificación de la expresión de un gen sin alterar la secuencia de ADN, que se podría transmitir a la generación siguiente [16]. Datos limitados de estudios en animales han mostrado trastornos de la conducta de índole autista en la tercera generación (animales que no fueron expuestos a *ácido valproico* en el útero), pero es difícil extrapolar esos datos a humanos.

Se ha rechazado la hipótesis de una mutación, ya que no se ha demostrado que el *ácido valproico* sea mutágeno cuando se usa en dosis terapéuticas [2,5]. Un estudio midió las concentraciones de *ácido valproico* en el esperma tras la administración de una

dosis oral de 500 mg, pero solo incluyó a dos hombres. Las concentraciones fueron de 0,53 microgramos/ml hasta 3,26 microgramos/ml hasta 39 horas después de la administración. Las concentraciones medidas en el esperma fueron de 11 a 17 veces más bajas que las que se midieron en la sangre. Los datos en animales no indican que tenga efectos sobre la movilidad del esperma [2,4,5].

Evitar el uso de valproatos, incluso en hombres. La solidez de la evidencia que aportan estos estudios es baja. En una actualización publicada a finales de 2023, el Centro de Referencia francés para Agentes Teratogénicos (CRAT) llegó a la conclusión de que “*en este momento, no parece necesario cambiar, y mucho menos detener, el tratamiento con valproato sódico o ácido valproico en hombres que quieran concebir*” [8].

Sin embargo, existe gran incertidumbre sobre las consecuencias a largo plazo en el desarrollo de los niños nacidos de padres que se expusieron a ácido valproico durante los tres meses previos a la concepción. Esto significa que existe una incertidumbre importante sobre el riesgo de que tenga consecuencias graves para los niños y sus cuidadores durante décadas posteriores.

Estos datos justifican que se reconsideren todos los casos en los que se está usando ácido valproico, incluso en hombres, sobre todo debido a que existen otras opciones que por lo general son eficaces. Incluyen: *lamotrigina* o *levetiracetam* para prevenir convulsiones; el betabloqueante *propranolol* o el antidepresivo tricíclico *amitriptilina* para prevenir los ataques de migraña; y *litio*, que es el “estabilizador del estado de ánimo” de referencia para tratar el trastorno bipolar.

Las recomendaciones publicadas por la ANSM y el PRAC.

Ante esta situación, a finales de 2023, la ANSM publicó las siguientes recomendaciones para los profesionales de la salud: se debería informar a los hombres que están tomando un valproato sobre los “*posibles riesgos*” de trastornos del desarrollo neurológico para los hijos de padres que reciben tratamiento con esos medicamentos, y se debería hablar de medicamentos alternativos con los hombres que desean concebir; con los hombres que están tomando valproatos, se debería considerar el uso de “*medidas anticonceptivas eficaces durante el tratamiento*”, que se deben continuar al menos tres meses después de suspender el tratamiento; y se debería recomendar que estos pacientes no donen esperma durante el tratamiento o durante tres meses después de suspender el tratamiento [17].

La ANSM también ha recomendado a los profesionales de la salud que informen a los padres de los niños concebidos mientras tomaban un valproato sobre los posibles riesgos, para que se pueda referir a la familia a una unidad de coordinación y guía (PCO) si el niño muestra señales que indiquen un trastorno del desarrollo neurológico (a) [17,18].

A comienzos de 2024, las recomendaciones publicadas por el PRAC a nivel europeo concuerdan con las de la ANSM. El PRAC también recomienda que las parejas de los pacientes tratados con ácido valproico usen anticonceptivos eficaces, y que un “*especialista en el manejo de la epilepsia, el trastorno bipolar o la migraña*” inicie y supervise el tratamiento con ácido valproico en hombres. También recomienda que se les ofrezca una guía para el paciente y que el envase del medicamento

incluya una tarjeta para el paciente. El 1 de febrero de 2024, las recomendaciones del PRAC aún no habían sido aprobadas por el Grupo de Coordinación para Procedimientos de Reconocimiento Mutuo y Descentralizado de medicamentos de uso humano (*Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures - Human* o CMDh, por sus siglas en inglés) [11].

Si se considera el uso de ácido valproico, se deben discutir los riesgos para la generación siguiente o las posteriores con el paciente, sin importar su género, para que participe en la toma de decisiones.

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

Notas

a- Consiste en un “equipo encargado de establecer una intervención y una vía de diagnóstico tempranos para los niños entre 0 y (...) 12 años cuando los cuidadores y/o los médicos observan un desarrollo atípico. Reúne a una red de centros y personal especializados (...) (ref. 18).

Revisión de la literatura hasta el 1 de diciembre de 2023

1. Prescrire Editorial Staff “Valproic acid: the consequences of in utero exposure, in brief” *Prescrire Int* 2020; **29** (211): 18-19.
2. “Valproic acid”. In: Briggs GG et al. 12th ed. “Drugs in Pregnancy and Lactation, a Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk”. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia: 14 pages.
3. “Valproic acid”. In: “Teris Teratogen Information System”. depts.washington.edu/terisdb: 5 pages.
4. “Valproic acid”. In: “Shepard’s Catalog of Teratogenic Agents”. depts.washington.edu/terisdb: 6 pages.
5. “Valproic acid”. In: “Reprotox”. reprotox.org: 30 pages.
6. ANSM “RCP-Depakine” 1 July 2023.
7. US FDA “Full prescribing information-Depakote” February 2023.
8. Centre de Référence sur les Agents Tératogènes “Acide valproïque/ valproate chez le père: qu’en pense le CRAT?”. www.lecrat.fr: 3 pages.
9. ANSM “Évaluation européenne du risque potentiel de troubles neuro-développementaux chez les enfants dont le père a été traité par valproate dans les mois précédant la conception”. Published online at www.ansm.sante.fr 16 May 2023 and updated 3 August 2023 + “Information pour les patients (hommes et adolescents) - Information importante concernant votre traitement par valproate ou ses dérivés (Dépakine, Dépakote, Dépamide, Micropakine et génériques)” 16 November 2023: 7 pages.
10. Richy F “A post-authorization safety study (PASS) to evaluate the paternal exposure to valproate and the risk of neurodevelopmental disorders including autism spectrum disorders as well as congenital abnormalities in offspring – a population-based retrospective study - VALNAC010345” Post-authorisation safety study (PASS) protocol. Protocol final version: 27 January 2020: 151 pages.
11. EMA “EMA review of data on paternal exposure to valproate” 16/08/2023 + “Potential risk of neurodevelopmental disorders in children born to men treated with valproate medicines: PRAC recommends precautionary measures” 12 January 2024: 11 pages.
12. HSA “Epilim (Valproate) - Risk of neurodevelopmental disorders including autism spectrum disorders in children after paternal exposure”. Published online 20 March 2023: 2 pages.
13. Sanofi “Valproate: Potential risk to children of fathers treated with valproate – New information regarding risk of neurodevelopmental disorders including autism spectrum disorders after paternal exposure to valproate in comparison to lamotrigine/levetiracetam” 19 May 2023: 2 pages.
14. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency “Valproate: re-analysis of study on risks in children of men taking valproate”

- 30 August 2023. www.mhra.gov.uk accessed 13 October 2023: 9 pages.
15. Tomson T et al. "Paternal exposure to antiepileptic drugs and offspring out comes: a nationwide population-based cohort study in Sweden" *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020; **101**: 1007-1013.
16. Prescrire Editorial Staff "Diethylstilbestrol (DES): also harms the third generation" *Prescrire Int* 2016; **25** (177): 294-298.
17. ANSM "Valproate et dérivés: risque potentiel de troubles neurodéveloppementaux chez les enfants dont le père a été traité dans les 3 mois qui précèdent la conception" 3 August 2023 + 16 November 2023 + "Lettre aux professionnels de santé - Valproate et dérivés: risque potentiel de troubles neurodéveloppementaux chez les enfants dont le père a été traité dans les trois mois qui précèdent la conception" October 2023 + "Information pour les patients (hommes et adolescents) - Information importante concernant votre traitement par valproate ou ses dérivés (Dépakine, Dépakote, Dépamide, Micropakine et génériques)" 16 November 2023: 6 pages.
18. "Plateforme coordination et d'orientation (PCO)" maisondelautisme.gouv.fr accessed 22 January 2024: 5 pages.

Vilazodona. Exploración de los eventos adversos de la vilazodona: evidencia de la base de datos FAERS.

(*Exploring adverse events of Vilazodone: evidence from the FAERS database*)

Jiang, Y., Qu, Y., Du, Z. et al.

BMC Psychiatry 2024; 24, 371 (2024). <https://doi.org/10.1186/s12888-024-05813-0>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2024; 27 (3)

Tags: tratamiento del trastorno depresivo mayor, disfunción sexual, trastorno orgásmico

Resumen

Objetivo: Hacer una evaluación exhaustiva de la seguridad de la vilazodona en su aplicación clínica y descubrir los posibles riesgos de eventos adversos (EA) asociados con su utilización, según la base de datos del Sistema de Notificación de Eventos Adversos de la FDA (FAERS).

Métodos: Esta investigación utilizó la base de datos FAERS y recopiló datos que abarcan desde el primer trimestre de 2011 hasta el tercer trimestre de 2023. Se utilizaron varias metodologías de detección de señales, incluyendo el cociente de probabilidades de notificación (*Reporting Odds Ratio* o ROR), el Ratio de notificación proporcional (*Proportional Reporting Ratio* o PRR), la Red Neuronal de Propagación de Confianza Bayesiana (*Bayesian Confidence Propagation Neural Network* o BCPNN) y la Media Geométrica Bayesiana Empírica (*Empirical Bayesian Geometric Mean* o EBGGM), para determinar la correlación entre la vilazodona y los efectos adversos específicos.

Resultados: El estudio compiló un total de 17.439.268 informes de efectos adversos a fármacos, de los cuales 5.375 estaban relacionados con la vilazodona. A través de la minería de señales,

se identificaron 125 Términos Preferidos que abarcan 27 Clases de Órganos y Sistemas (*System Organ Classes*). Los hallazgos indicaron una mayor prevalencia entre las mujeres y los pacientes en el grupo de edad de 45 a 65 años. Las principales categorías de efectos adversos incluyeron trastornos psiquiátricos, trastornos del sistema nervioso y trastornos gastrointestinales, con incidentes de diarrea, náuseas e insomnio.

Además, el estudio identificó señales sólidas de posibles efectos adversos nuevos, especialmente en áreas como trastornos del sueño (parálisis del sueño, alucinación hipnagógica, movimientos oculares rápidos anormales del sueño, terror del sueño, insomnio terminal, taquifrenia), disfunciones sexuales (trastorno orgásmico femenino, orgasmo anormal, alteración de la excitación sexual, erección espontánea del pene, anorgasmia, disfunción sexual, eyaculación retrasada) y otros síntomas y lesiones (sensación de descarga eléctrica, síntoma relacionado con la violencia, herida de bala).

Conclusión: Aunque la vilazodona podría tratar el trastorno depresivo mayor, el descubrimiento de efectos adversos relacionados con su uso, en particular los posibles riesgos que se han identificado recientemente, como las disfunciones sexuales y del sueño, requieren una mayor vigilancia por parte de los médicos.

Estudio autocontrolado de intervalo de riesgo de la seguridad de la vacuna contra el rotavirus: hallazgos e implicaciones

(*'Self-controlled Risk Interval Study of Rotavirus Vaccine Safety: Findings and Implications'*).

Puliyel, Jacob and Hooker, Brian S.

International Journal of Risk & Safety in Medicine, enero 2024: 1-9.

<https://content.iospress.com/articles/international-journal-of-risk-and-safety-in-medicine/jrs230049>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2024; 27 (3)

Tags: vacuna contra el rotavirus, invaginación intestinal

Resumen

Antecedentes: Las series de casos autocontroladas (en inglés *SCCS self-controlled case series*) se utilizan a menudo para monitorear la seguridad de las vacunas. La evaluación de la invaginación intestinal después de la vacuna contra el rotavirus es complicada porque la tasa basal varía con la edad. Se utilizan ajustes de riesgo basal variables en el tiempo con datos de cohortes no expuestas. El intervalo de riesgo autocontrolado, con

un período de observación más corto puede mitigar el problema si el estudio se hace durante un período de control cercano al período de riesgo.

Objetivo: Una vacuna india contra el rotavirus ha sido previamente estudiada utilizando SCCS. El riesgo de invaginación intestinal en las ventanas de alto riesgo (21 días después de la vacunación) fue comparable al riesgo basal. El objetivo era volver a analizar los datos de un estudio que uso

SCCS, utilizando métodos estadísticos alternativos para analizar la seguridad de las vacunas.

Métodos: Se examinó la edad media de la invaginación intestinal en vacunados y no vacunados. Se realizó un análisis del intervalo de riesgo autocontrolado de los datos de vigilancia del estudio SCCS, limitando el período de observación a 180 días. Se analizó el tiempo transcurrido hasta la invaginación intestinal desde la última vacunación. Finalmente, se realizó un análisis de SCCS, excluyendo del análisis los casos no vacunados.

Resultados: Se encontró que la edad media de la invaginación intestinal fue significativamente menor en los vacunados (205 días) en comparación con los no vacunados (223 días) (p-valor 0,0026). Coeficiente de riesgo de incidente (*Incident Risk Ratio* o *IRR*) en el análisis del intervalo de riesgo autocontrolado fue de

1,62 (IC del 95%: 1,07-2,44). Hubo significativamente más invaginaciones intestinales en los primeros 30 días después de la vacunación en comparación con la siguiente ventana de 30 días (92 vs 63 p-valor = 0,009). Descubrimos que la exclusión de los lactantes no vacunados del análisis de SCCS resultó un riesgo significativamente mayor para el período de riesgo de 1 a 21 días después de la 3ª dosis (IRR 2,47, IC del 95%: 1,70-3,59). Los riesgos de invaginación intestinal no se detectaron en el análisis tradicional de SCCS que utiliza a lactantes no vacunados como controles.

Conclusión: Los ajustes de riesgo tradicionales que incluyen datos de cohortes no expuestas en los SCCS pueden no ser apropiados para investigar el riesgo de invaginación intestinal cuando la vacunación reduce la edad media de invaginación intestinal.

Otros Temas de Farmacovigilancia

Conversación con el Profesor Joan-Ramon Laporte, catedrático de Farmacología y Terapéutica: “Hay manipulación y fraude en ensayos clínicos de la industria farmacéutica”

REVISTA AAJM Nº 29 ABRIL 2024.

<https://accesojustomedicamento.org/conversacion-con-el-profesor-joan-ramon-laporte-catedratico-de-farmacologia-y-terapeutica-hay-manipulacion-y-fraude-en-ensayos-clinicos-de-la-industria-farmacautica/> (de libre acceso en español)

Intervienen por la rAAJM, Fernando Lamata y Ángel María Martín.

El 18 de abril, el Prof. Joan Ramon Laporte, catedrático jubilado de Terapéutica y Farmacología Clínica de la Universidad Autónoma de Barcelona, y ex jefe del Servicio de esta especialidad en el Hospital Vall d’Hebron, desde Barcelona, mantuvo una conversación por videoconferencia con Ángel María Martín Fernández-Gallado, inspector Farmacéutico del Servicio de Salud de Castilla La Mancha y miembro de la Comisión de Redacción de esta revista, y Fernando Lamata, presidente de su Comisión Editorial.

Laporte aportó numerosas reflexiones recogidas en su último libro, *Crónica de una sociedad intoxicada*, en el que, sin renunciar al rigor del método científico, hace una excelente divulgación del estado de la cuestión en torno a ensayos clínicos fraudulentos y falta de seguimiento de efectos adversos de los medicamentos. Por otra parte, de acuerdo con el leitmotiv de esta revista, el acceso justo a los medicamentos señaló, aprovechando la ficción de Robert Louis Stevenson sobre El extraño caso del doctor Jekyll y el señor Hyde, que, desde su punto de vista, “la industria farmacéutica se comporta siempre como el señor Hyde, aprovechando las patentes y la Organización Mundial del Comercio, para vender y vender cuanto más mejor y al precio más alto posible, sin importarle los derechos humanos de los pacientes”.

El vídeo íntegro de este encuentro se puede visionar en <https://www.youtube.com/watch?v=PgTSPQsGh8s&t=14s>

... Esto nos lleva a un tema que tú has dedicado mucha atención y mucho trabajo que es la farmacovigilancia, el ver qué puede pasar con efectos negativos, efectos no deseados, efectos adversos de los medicamentos y, en definitiva, nos lleva al título de tu libro *Crónica de una sociedad intoxicada*. Estamos

hablando de un de un consumo de medicamentos que puede hacer daño, que puede intoxicar. ¿Qué se puede hacer? ¿Cuál es la capacidad que tenemos de farmacovigilancia? ¿Cuál sería el mecanismo adecuado para para controlar? ¿Cuál es la dimensión de esa intoxicación que tú señalas en el título de tu obra?

Joan Ramon Laporte

Gracias Fernando, yo creo que aquí hay por lo menos dos preguntas, una sobre cómo funciona la farmacovigilancia y, otra, después, del impacto de los efectos adversos de los medicamentos.

En cuanto a la farmacovigilancia. La legislación europea está en vigor desde 2010 o 2011. Es curioso que desde que se promulgó esta nueva directiva se han retirado dos medicamentos del mercado, si no recuerdo mal. Dos retiradas en 14 años. Hasta entonces, desde la creación de la EMA en 1995 y hasta 2010, se había retirado de una media de tres a cinco medicamentos al año por razones de seguridad. Esto indica algo. ¿Es que salen medicamentos más seguros que antes? Me parece raro, es algo que realmente llama la atención. Yo he tenido muchos años de debates en la EMA y en otros organismos europeos sobre esta cuestión. El hecho es que la directiva europea de farmacovigilancia deja muy claro que la farmacovigilancia tiene dos patas. Se basa en dos tipos de actividad. Una, la notificación de efectos adversos a los sistemas nacionales de farmacovigilancia. Cada agencia nacional tramita las notificaciones a la base de datos única europea llamada Eudravigilnce. Es evidente que reunir en una única base de datos las notificaciones procedentes de 500 millones de habitantes de los países de la Unión más los del Espacio Económico Europeo (en el que también participan Noriega, Suiza, etc.), ofrece potencialidades indiscutibles para detectar nuevas señales defectos adversos con rapidez. Pero la realidad es que con creación de este sistema de farmacovigilancia, las agencias

nacionales prácticamente no hacen nada, excepto vigilar el funcionamiento de sus centros.

Por ejemplo, me contaba el otro día una usuaria familiar de un paciente que falleció por un efecto adverso de un medicamento, que se había puesto en contacto con la Agencia Española del Medicamento y que, cuando les pregunté ¿pero qué hacen con mi notificación? le contestaron: tramitarla, vehicularla hacia la base de datos europea.

Imaginaros a alguien en los Países Bajos, en la sede de la EMA, con una base de datos que recibe notificaciones de Castilla La Mancha, de Rumanía, de Cracovia, de Sicilia, de Estocolmo... Yo creo que es bastante fácil entender que el significado de cada una de estas reacciones adversas va a depender de cómo haya evolucionado el consumo de este medicamento, sobre todo si se trata de un medicamento nuevo que son los de mayor interés para la farmacovigilancia porque son los más desconocidos.

Los sistemas sanitarios varían de un estado miembro a otro, su relación con las compañías farmacéuticas también, la cultura médica, las modas y las prácticas varían de un país a otro, y esto se refleja en la actividad de los profesionales. Además, el culto a la base de datos única ha conllevado en algunos países el desmantelamiento o el debilitamiento de los centros regionales de farmacovigilancia

El modelo de la farmacovigilancia con centros al regionales, o en España por comunidades autónomas, que comenzó en Francia, tenía por objeto aproximar la farmacovigilancia al prescriptor. Creo, que un elemento central en la pregunta que me haces es que los efectos adversos ocurren en el sistema sanitario, ocurren en los hospitales, ocurren en los domicilios, ocurren en la calle pero van a parar al centro de salud, y es ahí donde son, eventualmente tratados, cuando el médico los reconoce como tales, los diagnostica y los trata, bien con la retirada ese medicamento, el ajuste la dosis o la adicción de otro fármaco. En cambio, parece como si las reacciones adversas ocurrieran en los despachos de la EMA, pero ellos no tienen ni idea de lo que ha pasado, no han visto al paciente.

Por ejemplo, cuando un médico notifica cosas tan aparentemente banales como vómitos por un medicamento, suele ser porque el paciente no ha parado de vomitar y quizá ha habido que ingresarlo por estos vómitos. No es solo un vómito. De modo que no se capta la gravedad de los problemas y, mucho menos, hay un espíritu de pensar ¡caramba! ha hecho una reacción adversa a este nuevo medicamento, cuando hubiera sido más simple si le hubieran dado este otro con el que tenemos 20 o 30 años de experiencia y sabemos mejor cómo usarlo. Esta no es la función de las agencias del medicamento que fueron creadas separadas de los sistemas sanitarios. Más mal que bien, antes, en España, y en los demás países de la Unión Europea la farmacovigilancia dependía de la Dirección General de Farmacia que, de un modo u otro, estaba más ligada al sistema sanitario. Las agencias tienen menos que ver con los sistemas sanitarios, por tanto, yo creo que es urgentemente necesario que los sistemas sanitarios se hagan cargo, se responsabilicen, no solo de la farmacovigilancia, sino sobre todo de asegurar que el uso de los medicamentos sea efectivo. De que se dan en las mejores condiciones para asegurar que aumente al máximo la probabilidad de efecto beneficioso, que no está nunca garantizada al cien por cien y, para que

disminuya la probabilidad de efecto adverso. No se trata tanto de hablar de medicamentos seguros efectivos, sino de consumos y usos y prescripciones efectivas y seguras, y esta no es una cuestión de regulación de medicamentos. El regulador examina a los fármacos uno a uno. En los sistemas sanitarios no miramos medicamentos, miramos pacientes, y vemos que son pacientes polimedicados, vemos que la mitad de nuestros mayores de 70 años están consumiendo cinco o más medicamentos al día. Ante este panorama, hay que reconocer que nunca se ha hecho un estudio de interacciones farmacológicas, ni un ensayo clínico ha medido la eficacia de cuatro, cinco o diez medicamentos a la vez. Se miden uno por uno, estamos ante unas contradicciones profundas, que para mí son tan evidentes que parecen hechas para crear el caos.

Volviendo al principio de lo que me preguntabas, teníamos una pata que es la notificación espontánea de efectos adversos y Eudravigilance, y la otra que son los Planes de Gestión de Riesgos para los nuevos productos autorizados por la Agencia Europea del Medicamento.

Para estos nuevos productos, la Directiva encarga, a las propias compañías titulares del medicamento que sean ellas las que hagan los estudios de farmacovigilancia pertinentes. Cuento en el libro, con ejemplos sistemáticos, no con ejemplos anecdóticos, como esto se ha convertido en un mercado para comprar médicos y promover estudios, que no son de farmacovigilancia sino de siembra comercial del medicamento. “Te pago a tanto cada paciente al que le hagas el seguimiento con mi nuevo producto, olvídate del ibuprofeno y toma mi nuevo antiinflamatorio”. Así se reparten centenares de millones de euros a los médicos que participan en estos estudios, hay datos en el libro sobre esta cuestión, y después ¿qué? Curiosamente, estos estudios, por ejemplo en Alemania, en cuatro años no dieron lugar a una sola notificación al sistema de farmacovigilancia, ni una sola señal de inseguridad de los nuevos medicamentos. ¿Lo podéis creer? yo es que no me lo creía cuando lo veía. Esto está publicado en el *British Medical Journal*, está citado en el libro, en el que, por cierto, para las cuestiones que son, digamos, más contra la opinión mayoritaria, aporto más apoyo bibliográfico para que los lectores interesados puedan consultar las fuentes en las que me baso.

Yo creo que la legislación de farmacovigilancia debería cambiar radicalmente. Debería poner a los sistemas sanitarios como máximos responsables del seguimiento de la seguridad de los medicamentos, y añadiría, también de la efectividad, porque así como no tiene ningún sentido hablar de la eficacia de un fármaco sin compararla con su inseguridad, tampoco tiene sentido hablar de la inseguridad de un medicamento sin compararla con su efectividad.

Permíteme, que diga una cosa más en relación con la falta de fiabilidad de los datos que tenemos sobre los nuevos medicamentos autorizados por las agencias reguladoras, por la cuestión del fraude, etc. Ahora, cuando recibo consultas de amigos o de instituciones que me preguntan sobre algún caso concreto, cada vez más en los últimos años, he incorporado un factor a aquellos cuatro que os decía de eficacia, seguridad, conveniencia y coste. Incorporo uno que para mí tiene cada día más peso, y que quizás será el más importante, la experiencia. No me refiero a la experiencia personal, que siempre puede ser

sesgada, sino a la experiencia de uso general. No hay ningún motivo para creer que un nuevo antiinflamatorio es de elección existiendo el ibuprofeno, sobre el que tenemos una experiencia

de más de 40 años. Por tanto, la experiencia es la que es la que nos da los mejores datos porque estos son los más públicos.

Variaciones sociodemográficas en las tasas de notificación de reacciones adversas a medicamentos (Sociodemographic Variations in Reporting Rates of Adverse Reactions to Drugs)

Worst Pills, Best Pills. Julio de 2024

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2024; 27 (3)*

Tags: reacciones adversas a medicamentos según sexo, notificación de eventos adversos según sexo,

Las reacciones adversas a los medicamentos son frecuentes y una de las principales causas de morbilidad y mortalidad [1]. Sin embargo, dado que muchas reacciones a los medicamentos no se notifican a la FDA, es posible que la información sobre seguridad de los medicamentos no represente adecuadamente los efectos adversos que experimentan los pacientes. Los investigadores estiman que más del 90% de las reacciones adversas a medicamentos en todo el mundo, incluyendo muchas reacciones graves y severas, no se notifican [2]. Esto se puede deber a que muchos médicos y pacientes creen erróneamente que, una vez que los fármacos están aprobados, sus efectos adversos están bien documentados, no es necesario presentar informes adicionales o solo se comercializan los fármacos que son bien tolerados [3, 4]. Otros obstáculos para la notificación de efectos adversos incluyen la falta de conocimiento de los sistemas de notificación, las dificultades lingüísticas y las limitaciones de tiempo.

Un estudio publicado en *Drug Safety (Seguridad de los Medicamentos)*, en 2024, reveló que factores sociodemográficos, como vivir en un municipio con porcentajes más altos de residentes afroamericanos, indios americanos o nativos de Alaska; tasas más altas de falta de acceso a los servicios de salud; bajo dominio del inglés; y menores ingresos familiares, contribuyen a tasas más bajas de notificación de eventos adversos [5]. Dado que estos grupos pueden que tengan un mayor riesgo de experimentar reacciones adversas a los medicamentos, en comparación con la población en general, el hecho de no capturar esta información en los sistemas de notificación de eventos adversos puede exacerbar las disparidades de salud.

Información general sobre los efectos adversos y su notificación

La FDA suele aprobar un fármaco después de que los ensayos clínicos hayan demostrado que el medicamento es seguro y eficaz y que sus beneficios superan sus riesgos [6]. Sin embargo, todos los medicamentos tienen efectos adversos, que la agencia describe como "efectos no deseados que posiblemente estén relacionados con un fármaco". Estos efectos indeseables pueden ser desde leves (como el goteo nasal) hasta graves (como lesiones hepáticas o ataques cardíacos) y pueden desembocar en hospitalizaciones, lesiones permanentes de órganos e incluso la muerte. Aunque muchos efectos adversos son frecuentes, también se producen reacciones poco comunes y raras.

Los ensayos clínicos suelen realizarse con un número relativamente pequeño de personas, durante un período de tiempo limitado. Muchos de los efectos adversos asociados a un fármaco se detectan por primera vez después de que este haya

sido aprobado [7]. Además, los sujetos que participan en los ensayos para respaldar la aprobación de un fármaco suelen seleccionarse cuidadosamente. Los sujetos pueden ser menos diversos y tener menos factores de riesgo de sufrir efectos adversos, como edad avanzada, comorbilidades (tener dos o más enfermedades al mismo tiempo) o uso concomitante de medicamentos, que las personas que quedan excluidas de los ensayos. Por lo tanto, los sujetos pueden no representar a la población más amplia de personas que pueden estar expuestas a un fármaco después de que este se apruebe.

En el caso de los medicamentos que ya están en el mercado, la FDA se basa en los informes de efectos adversos después de que se han comercializado, que se recogen a través del Sistema de Notificación de Eventos Adversos de la FDA (FAERS o *FDA Adverse Event Reporting System*) [8]. Estos informes son una fuente clave para detectar problemas de seguridad nuevos o poco frecuentes y permiten que la agencia reevalúe la razón riesgo-beneficio de un medicamento y, si es necesario, exija actualizaciones en la información para la prescripción. En EE UU, el público (incluyendo pacientes y médicos) puede informar los efectos adversos directamente al programa MedWatch de la FDA o poniéndose en contacto con los fabricantes de medicamentos, quienes están obligados a enviar estos informes a la FDA. Los informes de los pacientes son especialmente valiosos porque suelen aportar información detallada, como por ejemplo el modo en que la reacción al fármaco afectó la vida social o laboral del paciente [9].

El nuevo estudio

La base de datos del Sistema de Notificación de Eventos Adversos de la FDA contiene alrededor de 28 millones de informes que abarcan desde 1996 hasta mediados de 2024 [10]. Los fabricantes de medicamentos envían la mayoría de los informes; solo alrededor del 5% de todos los informes son enviados directamente a la FDA por consumidores (como pacientes y cuidadores) y profesionales de la salud. Para el nuevo estudio, los investigadores —algunos de los cuales son funcionarios de la FDA— analizaron los informes directos de los consumidores que se presentaron a la FDA, entre enero de 2011 y diciembre de 2015.

Aunque la base de datos del Sistema de Notificación de Eventos Adversos de la FDA no suele incluir información sobre el lugar de residencia de la persona que sufrió el evento adverso, alrededor del 30% de todas las notificaciones enviadas directamente por los consumidores contenían direcciones que permitieron que los investigadores relacionaran la mayoría de estas notificaciones con municipios (counties) específicos de EE UU. A continuación, los investigadores calcularon la tasa de notificaciones por cada 100.000 residentes en cada municipio de EE UU y utilizaron otras fuentes de datos, como los datos del

Censo, que les permitieron asociar notificaciones específicas con información a nivel de municipio como la edad, el sexo, la raza, el dominio del inglés y los ingresos familiares.

Los investigadores descubrieron que las tasas de notificación de efectos adversos por parte de los consumidores variaban sustancialmente entre los distintos municipios de EE UU [11]. Por ejemplo, los municipios con las tasas de notificación más altas tenían más de 18 notificaciones por cada 100.000 residentes, mientras que los municipios con las tasas de notificación más bajas tenían seis o menos notificaciones por cada 100.000 residentes. La metodología del estudio no permitió que los investigadores, para el 19,5% de los 3.136 municipios de EE UU, identificaran alguna notificación que los consumidores hubieran enviado al Sistema de Notificación de Eventos Adversos de la FDA, durante el período de estudio de cinco años.

El estudio identificó factores sociodemográficos que pueden explicar algunas de las variaciones en las tasas de notificación de eventos adversos. Por ejemplo, incluso después de hacer ajustes en función del uso de medicamentos de venta con receta, la notificación fue mayor en los municipios con un mayor porcentaje de residentes mayores de 65 años o de sexo femenino. Las tasas de notificación más bajas se asociaron con los municipios que tenían una mayor proporción de afroamericanos, indios americanos o nativos de Alaska por cada 100.000 residentes, mientras que las tasas de notificación más altas se encontraron en los municipios que tenían una mayor proporción de personas de raza blanca. Las tasas de notificación más bajas también fueron más comunes en los municipios con una mayor proporción de residentes que vivían en zonas rurales, que tenían un bajo nivel de inglés, ingresos familiares más bajos, y un menor acceso a la atención primaria y a los profesionales de la salud mental.

El estudio se limitó a las notificaciones que presentaron los consumidores y no tuvo en cuenta las notificaciones de efectos adversos a los medicamentos que se hubieran adquirido sin receta, por correo o que se hubieran administrado a pacientes hospitalizados. Además, se excluyó aproximadamente el 95% de los informes que los fabricantes farmacéuticos envían a la FDA. No obstante, el estudio halló variaciones sustanciales en las tasas de notificación de reacciones adversas a los medicamentos por parte de los consumidores, que estaban asociadas a factores sociodemográficos y al acceso a la atención médica. El estudio indica que, para monitorear y mejorar la seguridad de los medicamentos en toda la población, se necesitan datos más representativos sobre los efectos adversos relacionados con los fármacos [12].

Qué hacer

Esté atento a las reacciones adversas a los medicamentos, especialmente cuando empiece o deje de tomar un medicamento o cambie la dosis [13]. Hable con su médico o farmacéutico sobre los posibles efectos adversos, sobre todo si ya está tomando otros medicamentos o tiene alguna enfermedad subyacente que le haga más vulnerable.

Si está experimentando una reacción adversa a un medicamento, comuníquese a su médico y pregúntele si hay alguna forma de reducir los riesgos, como ajustar la dosis o cambiar a otro medicamento. En EE UU, los efectos adversos se pueden

notificar al programa MedWatch de la FDA en www.fda.gov/MedWatch o llamando al 800-332-1088.

Referencias

- Inácio P, Gomes JJ, Airaksinen M, et al. Exploring sociodemographic and economic factors that promote adverse drug reactions reporting by patients. *Health Policy*. 2018;122(3):263-268.
- Hazell L, Shakir SA. Under-reporting of adverse drug reactions: a systematic review. *Drug Saf*. 2006;29(5):385-396.
- García-Abeijon P, Costa C, Taracido M, et al. Factors associated with underreporting of adverse drug reactions by health care professionals: a systematic review update. *Drug Saf*. 2023;46(7):625-636.
- Costa C, Abeijon P, Rodrigues DA, et al. Factors associated with underreporting of adverse drug reactions by patients: a systematic review. *Int J Clin Pharm*. 2023;45(6):1349-1358.
- Muñoz MA, Dal Pan GJ, Wei YJ, et al. Sociodemographic characteristics of adverse event reporting in the USA: An ecologic study. *Drug Saf*. 2024;47(4):377-387.
- Food and Drug Administration. Finding and learning about side effects (adverse reactions). August 8, 2022. <https://www.fda.gov/drugs/information-consumers-and-patients-drugs/finding-and-learning-about-side-effects-adverse-reactions>. Accessed May 3, 2024.
- Muñoz MA, Dal Pan GJ, Wei YJ, et al. Sociodemographic characteristics of adverse event reporting in the USA: An ecologic study. *Drug Saf*. 2024;47(4):377-387.
- Food and Drug Administration. Sociodemographic characteristics of adverse event reporting. March 1, 2024. https://www.fda.gov/drugs/spotlight-cder-science/sociodemographic-characteristics-adverse-event-reporting?utm_medium=email&utm_source=govdelivery. Accessed May 3, 2024.
- Inácio P, Gomes JJ, Airaksinen M, et al. Exploring sociodemographic and economic factors that promote adverse drug reactions reporting by patients. *Health Policy*. 2018;122(3):263-268.
- Food and Drug Administration. FDA adverse Event Reporting System (FAERS) public dashboard. December 7, 2023. <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/fda-adverse-event-reporting-system-faers-public-dashboard>. Accessed March 6, 2024.
- Food and Drug Administration. Sociodemographic characteristics of adverse event reporting. March 1, 2024. https://www.fda.gov/drugs/spotlight-cder-science/sociodemographic-characteristics-adverse-event-reporting?utm_medium=email&utm_source=govdelivery. Accessed May 3, 2024.
- Food and Drug Administration. Sociodemographic characteristics of adverse event reporting. March 1, 2024. https://www.fda.gov/drugs/spotlight-cder-science/sociodemographic-characteristics-adverse-event-reporting?utm_medium=email&utm_source=govdelivery. Accessed May 3, 2024.
- Food and Drug Administration. Finding and learning about side effects (adverse reactions). August 8, 2022. <https://www.fda.gov/drugs/information-consumers-and-patients-drugs/finding-and-learning-about-side-effects-adverse-reactions>. Accessed May 3, 2024.

La EMA inicia una evaluación sobre el uso de metamizol y el riesgo de agranulocitosis

AEMPS, 14 de junio de 2024

<https://www.aemps.gob.es/informa/ema-inicia-evaluacion-sobre-uso-metamizol-riesgo-agranulocitosis/>

Se inicia una revisión del balance beneficio/riesgo de los medicamentos que contienen metamizol a nivel europeo. Dicha revisión viene motivada por la solicitud del titular de la autorización de comercialización de la retirada de su producto con metamizol en Finlandia, por motivos de seguridad.

El Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC por sus siglas en inglés) evaluará la evidencia disponible en relación con el uso de metamizol y el riesgo de agranulocitosis y emitirá las recomendaciones oportunas.

La Agencia Europea del Medicamento (EMA, por sus siglas en inglés) ha iniciado una revisión de los medicamentos que contienen metamizol (solo o en combinación con otros principios activos) en relación con el riesgo de agranulocitosis.

La revisión se inicia a requerimiento de la Agencia Finlandesa de Medicamentos, por la solicitud del titular de la autorización de comercialización de la retirada del único producto autorizado que contiene metamizol en ese país, debido a la notificación de casos de agranulocitosis.

El PRAC evaluará la evidencia disponible en relación con el riesgo de agranulocitosis para todos los medicamentos que contienen metamizol autorizados en la Unión Europea (UE), en sus diferentes indicaciones de uso y las medidas de minimización de riesgos existentes.

Tras finalizar dicha evaluación, el PRAC emitirá las recomendaciones oportunas que posteriormente deberán ser ratificadas por el Grupo Europeo de Coordinación (CMDh), del que forman parte todas las agencias de medicamentos europeas - en España, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)- y, en último término, por la Comisión Europea, que concluirá con una decisión final y vinculante para toda la UE.

Metamizol es un principio activo analgésico y antipirético comercializado en Europa desde 1922 y en la actualidad, está disponible en 19 Estados miembro con un uso variable entre los países.

La agranulocitosis es una reacción adversa conocida para metamizol, ya descrita en su ficha técnica y prospecto. Consiste en un descenso brusco de los neutrófilos, un tipo de glóbulos blancos, que puede predisponer a la aparición de infecciones. Aunque su frecuencia de aparición es muy baja, es una reacción adversa grave que puede llegar a producir la muerte del paciente.

Metamizol en España (Algi-Mabo, Metalgial, Nolotil, Metamizol EFG (monofármacos) y Buscopresc Compositum (asociado a escopolamina; anteriormente Buscapina Compositum))

En diciembre de 2023, la AEMPS emitió una nota informativa en la que mantenía las recomendaciones para prevenir el riesgo de agranulocitosis con metamizol tras realizar una evaluación de la nueva información disponible desde 2018.

Además, la AEMPS ha realizado un estudio farmacoepidemiológico en la base de datos BIFAP (Base de datos para la Investigación Farmacoepidemiológica en el Ámbito Público), que está pendiente de publicación (EUPAS41314). Como conclusión preliminar, este estudio confirma que la incidencia de agranulocitosis entre los pacientes que inician tratamiento con metamizol es muy baja, en el rango de 1 a 10 casos por millón de personas usuarias en una población de pacientes representativa de la práctica clínica real en España, incluidos pacientes que estaban en tratamientos durante varias semanas.

La AEMPS comunicará las conclusiones o las nuevas recomendaciones que surjan una vez realizada la revisión de la información disponible.

Tendencias en el uso y evidencia del cumplimiento de los requisitos de someterse a pruebas de embarazo como indica la estrategia de evaluación y mitigación de riesgos para la talidomida, la lenalidomida y la pomalidomida en EE UU, 2000-2020

(Trends in Use and Evidence of Adherence to Risk Evaluation and Mitigation Strategy Pregnancy Testing Requirements for Thalidomide, Lenalidomide, and Pomalidomide in the USA, 2000–2020)

Maheeri, M., Sarpatwari, A., Huybrechts, K.F. et al.

Drug Saf 2024. <https://doi.org/10.1007/s40264-024-01443-3>

<https://link.springer.com/article/10.1007/s40264-024-01443-3#citeas>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2024; 27 (3)

Tags: medicamentos y embarazo, verificar embarazo antes de tomar medicamentos, tratamiento del mieloma múltiple

Resumen

Introducción: La lenalidomida, la pomalidomida y la talidomida son tratamientos eficaces para el mieloma múltiple, pero son teratogénicos. Para mitigar este riesgo, la FDA requirió programas de evaluación de riesgos y estrategias de mitigación (REMS, por sus siglas en inglés) para estos medicamentos, que incluyen pruebas de embarazo a las mujeres en edad fértil, dos

veces antes del inicio del tratamiento, semanalmente en el primer mes de tratamiento y cada 2 a 4 semanas a partir de entonces.

Objetivo: Evaluamos las tendencias de dispensación de lenalidomida, pomalidomida y talidomida, y evaluamos el cumplimiento de los requisitos REMS de pruebas de embarazo por las pacientes en riesgo que consumían estos fármacos.

Métodos: Utilizando tres bases de datos de facturas de seguros de salud de EE UU (Optum Clinformatics® [2004-2020],

Merative Marketscan [2003-2019] y Medicaid [2000-2018]), evaluamos el uso mensual de los medicamentos, las características de los pacientes y la continuación del tratamiento entre los que iniciaron tratamiento con el medicamento, y la evidencia basada en las facturas para el cumplimiento de los requisitos de las pruebas de embarazo entre los que iniciaron tratamiento en edad fértil.

Resultados: La lenalidomida fue el fármaco más prescrito después de su aprobación en 2006 y hasta el final del período de estudio. Se identificaron un total de 48.311 iniciadores de *lenalidomida* (edad media = 59 años [desviación estándar [DE] = 16]), 17.550 de *talidomida* (edad media = 65 años [DE = 12]) y 6.560 iniciadores de *pomalidomida* (edad media = 65 años [DE = 11]). El 45% de los iniciadores de cada fármaco fueron mujeres.

Entre los iniciadores en seguimiento en el día 90, el 70% todavía estaba en tratamiento. Los iniciadores en edad fértil constituyeron el 3% (N = 1.920) de todos los iniciadores. En esta cohorte, para el 12% había evidencia en los datos de las facturas de haberse sometido a dos pruebas de embarazo antes del inicio, y para el 9% con al menos 33 días de seguimiento de haber recibido cuatro pruebas durante el primer mes de tratamiento. A modo de contraste, el 52% de los que recibieron una renovación de la receta tenían evidencia basada en facturas de haberse sometido a una prueba de embarazo dentro de los 7 días posteriores a la dispensación.

Conclusión: Aunque la mayoría de las pacientes que iniciaron tratamiento con *lenalidomida*, *pomalidomida* y *talidomida* no podían tener hijos, se necesita más investigación sobre la falta de adherencia real a las pruebas de embarazo.

México. Análisis de reacciones adversas a medicamentos por fármacos antipsicóticos en un instituto de salud mexicano

Rojas-Valladares E, Aguilar-Salas I, Sánchez-Herrera K, Heyerdahl-Viau I, Benitez-Morales J, Martínez-Núñez Juan Manuel

Revista de la Facultad de Medicina Humana: 2024; 24:1, Article 5.

<https://doi.org/10.25176/RFMH.v24i1.6060>

<https://revistas.urp.edu.pe/index.php/RFMH/article/view/6060/10364> (de libre acceso en español)

Resumen

Introducción: Las reacciones adversas a medicamentos (RAM) son manifestaciones clínicas o de laboratorio no deseadas que se relacionan con el consumo de medicamentos. Las RAM se asocian con un riesgo significativo de morbilidad e ingresos hospitalarios. Los antipsicóticos poseen una reducida ventana terapéutica y se han relacionado con la manifestación de una diversidad de RAM.

Objetivo: Evaluar el patrón de las RAM debido a fármacos antipsicóticos, detectadas en pacientes atendidos en el Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz entre diciembre de 2021 y mayo de 2022.

Métodos: Estudio observacional, descriptivo, prospectivo y transversal de una serie de casos. La gravedad, la severidad y la calidad de la información de la notificación de las RAM se definieron conforme a la NOM-220-SSA1-2016, instalación y operación de la farmacovigilancia, mientras que la causalidad se determinó mediante el algoritmo de Naranjo.

Resultados: La incidencia de las RAM fue del 59% y se detectó una o más RAM en 52 de los 88 pacientes que estaban en tratamiento antipsicótico durante el periodo de estudio. El 45% de las RAM tuvo una causalidad probable y el 55%, posible; únicamente tres RAM se clasificaron como graves, debido a que prolongaron la estancia hospitalaria y pusieron en peligro la vida del paciente.

Conclusiones: Las RAM de los sistemas gastrointestinal y endocrino fueron las más incidentes, y la hiperprolactinemia fue la más frecuente. La *olanzapina* y *clozapina* fueron los medicamentos que más RAM provocaron. Se recomienda fomentar la cultura de notificación y seguimiento de RAM causadas por fármacos antipsicóticos.