

# 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 28, número 1, febrero 2025**



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

#### Editores

Núria Homedes Beguer, EE.UU.  
Antonio Ugalde, EE.UU.

#### Asesores en Farmacología

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

#### Corresponsales

Rafaela Sierra, Centro América  
Raquel Abrantes, Brasil

#### Webmaster

People Walking

#### Equipo de Traductores

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

#### Comunicadora

Andrea Carolina Reyes Rojas, Colombia

#### Editores Asociados

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

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

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

Los materiales que se envíen para publicarse en uno de los números deben ser recibidos con treinta días de anticipación a su publicación. El envío debe hacerse preferiblemente por correo electrónico, a ser posible en Word o en RTF, a Núria Homedes ([nhomedes@hotmail.com](mailto:nhomedes@hotmail.com)). 632 Skylda Dr, El Paso Tx 79912. Teléfono: (202) 9999079 ISSN 2833-1281 DOI: : <https://doi.org/10.5281/zenodo.14887380>

# Índice

BF: Farmacovigilancia 2025; 28 (1)

---

## Novedades sobre la Covid

---

<b>COVID-19: Información sobre el programa de la Secretaria de Salud para compensar a los que sufren lesiones por contramedidas médicas</b> GAO-25-107368,	1
<b>Opinión: Hace tiempo que deberíamos haber tenido un debate honesto sobre los efectos adversos de la vacuna contra la covid</b> Anthony Flint	2
<b>EXCLUSIVA: Un laboratorio de la FDA descubre un exceso de contaminación por ADN en las vacunas covid-19</b> Maryanne Demasi	3
<b>La FDA revoca las EUA de cuatro anticuerpos monoclonales contra la covid-19 — La mayoría de ellos no son eficaces contra las cepas circulantes del SARS-CoV-2</b> Ian Ingram	6

---

## Solicitudes y Retiros del Mercado

---

<b>Fenilefrina. La FDA propone dejar de usar fenilefrina oral como ingrediente activo para la descongestión nasal en la monografía de medicamentos de venta libre después de una amplia revisión</b> FDA	7
<b>sacituzumab govitecan-hziy. Tras un ensayo fallido, Gilead retira del mercado de EE UU un fármaco contra el cáncer de vejiga</b> Reuters	8
<b>Tianeptina: abuso y dependencia (continuación)</b> Prescrire International 2024; 33 (264): 276	9
<b>Voxelotor. Pfizer retira su tratamiento contra la anemia falciforme</b> Reuters,	9
<b>Gotas oftálmicas son retiradas de urgencia por ser dañinas</b> Alberto Herrera	10
<b>Duloxetina. La FDA retira del mercado miles de frascos de un antidepresivo por una sustancia química que provoca cáncer</b> Alejandra O'Connell-Domenech	10
<b>Alerta por presencia de tadalafilo y sildenafilo en complemento alimenticio procedente de Rumanía (Ref. ES2024/711)</b> ASEAN	11
<b>Trinity Gold contiene ingredientes ocultos que son fármacos</b> FDA	12
<b>Lucky Guy Platinum 18000 puede ser perjudicial debido a un ingrediente farmacológico oculto</b> FDA	12
<b>ZoomMax podría ser nocivo debido porque contiene ingredientes ocultos que son fármacos</b> FDA	12
<b>PeakMax puede ser nocivo debido a ingredientes ocultos que son fármacos</b> FDA	13
<b>VITAFER-L Gold 10 ml puede ser perjudicial debido a un ingrediente farmacológico oculto</b> FDA	14
<b>Alerta sanitaria en Estados Unidos: la FDA exige el retiro inmediato de un suplemento dietético</b> Martin Mena	14

---

## Solicitudes y Cambios al Etiquetado/Ficha Técnica

---

<b>Nueva información de seguridad procedente de la evaluación periódica de los datos de farmacovigilancia</b> AEMPS, noviembre 2024	15
<b>Nueva información de seguridad procedente de la evaluación periódica de los datos de farmacovigilancia</b> AEMPS, septiembre 2024	16
<b>Acetato de medroxiprogesterona: meningioma</b> AEMPS, septiembre de 2024	17
<b>Corticosteroides: cambios tardíos en el etiquetado/ficha técnica de seguridad a raíz de una petición de Public Citizen</b> Worst Pills, Best Pills. Enero de 2025	17
<b>Fezolinetant (▼ Veoza): nuevas recomendaciones para prevenir el daño hepático</b> AEMPS	19
<b>GLP-1. La FDA añade una nueva advertencia a los medicamentos GLP-1— Las etiquetas ahora advierten sobre el riesgo de aspiración pulmonar</b> Kristen Monaco	20
<b>Onasemnogén abeparvovec (Zolgensma)</b> AEMPS	21
<b>ponaconazol. Un antifúngico puede mermar el efecto de la quimioterapia</b> Salud y Fármacos	21

---

## Reacciones Adversas

---

<b>Carga global del síndrome de Guillain-Barré asociado a vacunas en 170 países, entre 1967 y 2023.</b> Jeong YD, Park S, Lee S. et al	22
<b>Medicamentos y combinaciones de medicamentos que se asocian con el deterioro cognitivo en los adultos mayores</b> Worst Pills, Best Pills. Diciembre de 2024	23
<b>Amgen. La FDA tuvo que recuperar una gran cantidad de eventos adversos sobre Imdelltra que Amgen no había reportado</b> Salud y Fármacos	25
<b>Notificación selectiva de reacciones adversas renales en ensayos clínicos aleatorizados con inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2</b> Tayanny Margarida Menezes Almeida Biase, Joao Gabriel Mendes Rocha et al.	26
<b>Nueva información de seguridad procedente de la evaluación periódica de los datos de farmacovigilancia</b> AEMPS	26
<b>Nueva información de seguridad procedente de la evaluación periódica de los datos de farmacovigilancia</b> AEMPS	27
<b>Acetaminofén/ paracetamol. Incidencia de efectos adversos asociados al acetaminofén en personas de 65 años o más: estudio prospectivo de cohorte utilizando datos del Clinical Practice Research Datalink.</b> Kaur J, Nakafero G, Abhishek A, Mallen C, Doherty M, Zhang W.	27
<b>ácido obeticólico. Se observan lesiones hepáticas graves en pacientes sin cirrosis que toman Ocaliva (ácido obeticólico) para tratar la colangitis biliar primaria</b> FDA	28
<b>Anticolinérgicos. Riesgo de demencia asociado al consumo de fármacos anticolinérgicos para tratar la vejiga hiperactiva en adultos ≥55 años: estudio anidado de casos y controles</b> Barbara Iyen, Carol Coupland, Brian Gregory Bell, Darren M Ashcroft et al.	29

<b>Antidepresivos. Incidencia y factores de riesgo para los síntomas de abstinencia de antidepresivos: un metaanálisis y una revisión sistemática</b> Zhang MM, Tan X, Zheng YB. et al.	30
<b>Antidepresivos y EPOC: ¿neumonía y exacerbaciones?</b> Prescrire International 2024; 33 (263): 245	30
<b>Antimuscarínicos inhalados: trastornos de la salud mental</b> Prescrire International 2024; 33 (264): 277	31
<b>Enfermedades relacionadas con el bótox: Public Citizen insta a considerar el botulismo que causan ciertos productos aprobados por la FDA</b> Worst Pills, Best Pills. Noviembre de 2024	32
<b>Carbamazepina y embarazo: malformaciones y trastornos del desarrollo neurológico</b> Prescrire International 2024; 33 (263): 243-244	34
<b>Ciclosporina: fibroadenomas de mamas</b> Prescrire International 2024; 33 (265): 302	35
<b>Diclofenaco y otros AINE: angina alérgica (síndrome de Kounis)</b> Prescrire International 2024; 33 (263): 247	35
<b>Domperidona, metoclopramida y otros neurolépticos usados como antieméticos: parkinsonismo</b> Prescrire International 2024; 33 (265): 299-300	36
<b>elivaldogene autotemcel. La FDA investiga el riesgo grave de neoplasia hematológica tras el uso de Skysona</b> FDA	37
<b>Estatinas. Debilidad y miopatía inducidas por uso de estatinas</b> Ademi B, Folker J, Rothwell WB	38
<b>Faricimab. Inflamación intraocular estéril asociada a faricimab</b> Cozzi M, Ziegler A, Fasler K, Muth DR, Blaser F, Zweifel SA.	38
<b>Gabapentina, pregabalina: exacerbación de la EPOC</b> Prescrire International 2024; 33 (264): 276	39
<b>Gabapentinoides y riesgo de fractura de cadera</b> Leung MTY, Turner JP, Marquina C, et al.	40
<b>Inhibidores de la colinesterasa: depresión, insomnio, anorexia</b> Prescrire International 2024; 33 (265): 298	41
<b>Inhibidores del FNT alfa: ¿episodios hipomaniacos?</b> Prescrire International 2024; 33 (264): 273-274	41
<b>Isotretionina sistémica. Cambios en las uñas de pacientes que reciben terapia sistémica con isotretinoína</b> Yigit, D., Karaosmanoglu, N.	42
<b>Exposición al levetiracetam en el útero: se definen mejor los efectos a largo plazo</b> Prescrire International 2024; 33 (265): 297-298	43
<b>Uso a largo plazo de metilfenidato: trastornos cardiovasculares</b> Prescrire International 2024; 33 (265): 301	44
<b>Ondansetrón. Exposición a ondansetrón en el primer trimestre de gestación y riesgo de malformaciones congénitas: revisión sistemática y metaanálisis</b> Camacho-Montaña A, Alfonso-Ayala D, Arreaza-Graterol M, Molina-Giraldo S, Buitrago-Leal M	45
<b>Pralsetinib: tuberculosis extrapulmonar</b> Prescrire International 2024; 33 (263): 246	45
<b>Pseudoefedrina. Productos que contienen pseudoefedrina y riesgo de síndrome de encefalopatía posterior reversible y síndrome de vasoconstricción cerebral reversible</b> Health Canada	46
<b>Quetiapina. Los eventos adversos de la quetiapina en el adulto mayor</b> Sousa DS. Deuner MC	47

<b>Semaglutida. Riesgos de desarrollo, fallas de información y el caso Ozempic</b> Soares, FR	48
<b>Triptanos: accidente cerebrovascular e infarto del miocardio</b> Prescrire International 2024; 33 (263): 246	48
<b>vilazodona Exposición a vilazodona durante el embarazo: efectos sobre el desarrollo embrionario, resultados del embarazo y neurotoxicidad fetal mediados por BDNF/Bax-Bcl2/5-HT.</b> Agrawal P, Singh P, Singh KP.	48
<b>Interrupción breve del tratamiento con un xabán o con dabigatrán: en algunos casos, trombosis mortales</b> Prescrire International 2024; 33 (263): 244	49
<b>Seguridad del extracto de Ginkgo biloba: perspectivas de un estudio de farmacovigilancia a partir de datos de la práctica clínica utilizando los eventos del sistema de notificación de eventos adversos</b> Yao Y, Zhao J, Li C, Chen Y, Zhang T, Dong X, Gao W, Shang Y.	50
<b>Algunos productos de kratom contienen niveles plomo que son peligrosos para los niños — La sustancia de las hierbas también puede generar riesgos para las mujeres en edad fértil</b> Sophie Putka	51
<b>Yénate. Invima alerta sobre la venta ilegal del producto Yénate: Riesgo para la salud pública</b> Diario del Huila	52

---

### Interacciones

---

<b>Nueva información de seguridad procedente de la evaluación periódica de los datos de farmacovigilancia</b> AEMPS, septiembre 2024	53
<b>Nueva información de seguridad procedente de la evaluación periódica de los datos de farmacovigilancia</b> AEMPS, noviembre 2024	53
<b>Alopurinol: interacciones con 6-mercaptopurina y azatioprina</b> AEMPS, Septiembre de 2024	54
<b>Amiodarona + xabán: hemorragias</b> Prescrire International 2024; 33 (263): 245	54
<b>Anticonceptivos hormonales + AINE: trombosis venosa profunda y embolia pulmonar</b> Prescrire International 2024; 33 (264): 275	55
<b>Antidepresivos ISRS y anticoagulantes orales: hemorragias</b> Prescrire International 2024; 33 (265): 300	55
<b>Riesgo de hemorragia grave por el uso concomitante de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y anticoagulantes orales</b> Rahman AA, Platt RW, Beradid S, Boivin JF, Rej S, Renoux C.	56
<b>¿Sabía usted que el consumo de cannabis o sus productos derivados en combinación con diferentes medicamentos puede potenciar los efectos adversos?</b> Centro de Información de Medicamentos de la Universidad Nacional.	57
<b>Hierba de San Juan: seis interacciones con otros medicamentos que debes conocer</b> Dipa Kamdar	58

---

### Precauciones

---

<b>Los tratamientos para el acné que se venden directamente en el supermercado tenían niveles altos de benceno — Los hallazgos de un estudio sugieren que el almacenamiento en frío puede prevenir su descomposición en carcinógenos</b> Kristina Fiore	60
--	----

<b>Resumen de noticia: Los medicamentos para el acné con peróxido de benzoílo pueden formar el carcinógeno humano benceno</b>	
Worst Pills, Best Pills. Diciembre de 2024	62
<b>Anticonceptivos hormonales: Un anticonceptivo hormonal cuya popularidad va en aumento se relaciona con el cáncer de mama</b>	
Miriam Davis	62
<b>Inhibidores del punto de control inmunitario. Riesgo de psoriasis con el uso de inhibidores de puntos de control inmunitario</b>	
To SY, Lee CH, Chen YH, Hsu CL, Yang HW, Jiang YS, Wen YL, Chen IW, Kao LT.	63
<b>Miltefosina. Perfil de seguridad de la miltefosina en el tratamiento de la leishmaniasis cutánea.</b>	
Ribeiro LR, Silva SN, Saliba MF, de Pina Carvalho J, Cota G	64
<b>Osimertinib. Eventos cardíacos y supervivencia de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas con mutación del gen EGFR tratados con osimertinib</b>	
Lin C, Chang W, Su P, et al.	64
<b>Terapia de reemplazo hormonal. La terapia hormonal para tratar la menopausia ¿previene la enfermedad de Alzheimer y la demencia?</b>	
Mintzes B, Fugh-Berman A	66
<b>La presencia del colorante amarillo de tartrazina en medicamentos y sus efectos en la salud: una revisión de la literatura</b>	
Quaresma AMP; Silva LDoSV Da; Costa R.De CC Da; Rivera JGB; Quemel G K C.	66

---

### Otros Temas de Farmacovigilancia

---

<b>La seguridad de las vacunas</b>	
Salud y Fármacos	67
<b>Nuevos datos después del permiso de comercialización: Consulta de la Comisión Europea (continuación)</b>	
Prescrire International 2024; 33 (265): 307	68
<b>La FDA ignoró fragmentos residuales de ADN en la vacuna Gardasil contra el VPH</b>	
Maryanne Demasi	69
<b>Resultados previstos y no previstos tras las advertencias de la FDA sobre los antidepresivos pediátricos: una revisión sistemática</b>	
Soumerai SB et al.	71
<b>Características de los estudios observacionales sobre la seguridad de las vacunas y actitudes de los autores: una revisión sistemática</b>	
Barosa M, Prasad V	72
<b>Mejorar la notificación de los profesionales sanitarios de las reacciones adversas a medicamentos y errores de medicación</b>	
Shalviri G, Mohebbi N, Mirbaha F, Majdzadeh R, Yazdizadeh B, Gholami K, Grobler L, Rose CJ,	72
<b>Notificación de MRONJ como reacción adversa a medicamentos: una encuesta sobre cirugía oral.</b>	
Martin, K., Martin, S.	75
<b>Disfunción sexual post-ISRS: barreras para cuantificar la incidencia y la prevalencia.</b>	
Healy D, Mangin D.	75
<b>Notificación selectiva de reacciones adversas renales en ensayos clínicos aleatorizados con inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2</b>	
Tayanny Margarida Menezes Almeida Biase, Joao Gabriel Mendes Rocha et al,	75

---

## Novedades sobre la Covid

### COVID-19: Información sobre el programa de la Secretaría de Salud para compensar a los que sufren lesiones por contramedidas médicas (*Information on Department of Health & Human Services's Medical Countermeasures Injury Compensation Program*)

GAO-25-107368, 18 de diciembre de 2024

<https://www.gao.gov/products/gao-25-107368> (documento completo de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2025; 28 (1)*

**Tags:** compensar por efectos adversos de vacunas, aumento reclamos por vacunas, inseguridad de las vacunas, los gobiernos y las vacunas, vacunas covid

La mayoría de las personas que reciben vacunas o tratamientos contra ciertas amenazas a la salud pública, como las vacunas contra la covid-19, no experimentan problemas graves. Pero el uso de medicamentos acarrea la posibilidad, poco frecuente, de lesión o muerte.

Para alentar el desarrollo de estas vacunas y tratamientos, la legislación limita la responsabilidad de la industria. También se autorizó un programa de compensación por lesiones graves o muertes.

#### El programa:

- Hubo un aumento de las reclamaciones por lesiones relacionadas con productos para la covid-19, alcanzando 13.333 reclamos, 27 veces la cantidad que se recibieron durante la primera década del programa
- Se hizo una revisión de aproximadamente una cuarta parte de las reclamaciones
- Se encontró que 92 (3%) de las reclamaciones revisadas eran elegibles para recibir una compensación

#### Lo que encontró la GAO

(Nota de SyF: la GAO o *Government Accountability Office* es la oficina que evalúa los programas públicos)

Cuando hay una emergencia o amenaza a la salud pública, las contramedidas médicas, como las vacunas y los medicamentos que se utilizan para tratar la covid-19 pueden salvar vidas. La mayoría de las personas que reciben una contramedida no tiene problemas graves, pero como cualquier medicamento, existe la rara posibilidad de que algunas puedan causar lesiones graves o muertes, dice el Departamento de Salud y Servicios Humanos (HHS).

Para fomentar el desarrollo de contramedidas médicas<sup>1</sup>, la Ley de Preparación Pública para Emergencias (*Public Readiness and Emergency Preparedness Act*) limitó la responsabilidad legal de los fabricantes y de otros por las pérdidas relacionadas con la administración o el uso de las contramedidas amparadas por la ley. También autorizó al HHS a establecer el Programa de Compensación por Lesiones por Contramedidas (*Countermeasures Injury Compensation Program* o CICIP) para recompensar a los familiares de las personas que mueren o a las personas que sufren lesiones físicas graves causadas

directamente por la administración o el uso de ciertas contramedidas médicas.

La Administración de Recursos y Servicios de Salud (*Health Resources and Services Administration* o HRSA), una agencia que forma parte del HHS, opera el CICIP. Para ser elegibles para recibir la compensación, las personas deben presentar su reclamación dentro del año posterior a la administración o el uso de una contramedida cubierta por el programa y proporcionar documentación médica que respalde que la contramedida causó directamente una lesión física grave o la muerte.

Los datos de la HRSA muestran que desde que el CICIP comenzó a aceptar reclamaciones en octubre de 2009, el programa recibió aproximadamente 27 veces más reclamaciones relacionadas con la pandemia de covid-19 que durante la primera década del programa: 13.333 en comparación con 491 reclamaciones, respectivamente.

Hasta junio de 2024 (los datos más recientes disponibles al momento del análisis de GAO), HRSA había tomado decisiones sobre el 25% del total de reclamaciones presentadas, y el 75% restante estaban siendo revisadas o pendientes de revisión. De los reclamos que han completado el proceso de adjudicación de la HRSA, aproximadamente el 3% (92) fueron considerados elegibles para recibir una compensación. El 56% de los reclamos que se pagaron estaban relacionados con covid-19. Los datos de HRSA muestran que la agencia tardó 24 meses en promedio en completar tanto la verificación de elegibilidad inicial como la revisión médica necesarias para tomar una decisión sobre el reclamo. En el caso de las reclamaciones consideradas no elegibles después de la verificación de elegibilidad inicial, a junio de 2024, la HRSA tardó 14 meses en promedio. No cumplir con el plazo de presentación fue la razón más común para determinar que los reclamos no eran elegibles. A junio de 2024, HRSA había pagado aproximadamente US\$6,5 millones en compensación por reclamos elegibles, y la mayor parte de esa cantidad fue por lesiones graves, como el síndrome de Guillain-Barré, causado por la vacuna H1N1. Se pagó aproximadamente US\$400,000 por lesiones relacionadas con las contramedidas de covid-19, como miocarditis (enfermedad cardíaca inflamatoria).

Casi todos los problemas que experimentó HRSA para operar el CICIP se derivan de la gran afluencia de reclamos relacionados con las contramedidas médicas covid-19 y de la falta de recursos para procesar y pagar los reclamos antes del año fiscal 2022, dijeron los funcionarios de HRSA a GAO. Específicamente:

<sup>1</sup> Las contramedidas médicas, o MCM, son productos regulados por la FDA que se pueden utilizar para diagnosticar, prevenir, proteger o tratar afecciones asociadas con amenazas químicas,

biológicas, radiológicas o nucleares o enfermedades infecciosas emergentes.

- escasez de personal para evaluar la gran afluencia de reclamaciones;
- sistemas de información obsoletos para procesar la gran cantidad de reclamos; y
- evidencia médica y científica limitada para tomar decisiones sobre lesiones o muertes supuestamente causadas por las nuevas contramedidas covid-19.

Para abordar estos desafíos, HRSA contrató más personal y lanzó un portal web para la presentación de reclamaciones en línea, entre otras cosas. HRSA también comenzó a desarrollar un Cuadro de lesiones por contramedidas covid-19, que enumera las lesiones que se presume que han causado las contramedidas covid-19, para ayudar a agilizar las revisiones de los reclamos. HRSA tenía previsto publicar el cuadro en una norma propuesta

para noviembre de 2024, según la Agenda Unificada de Acciones Regulatorias y Desregulatorias (*Unified Agenda of Regulatory and Deregulatory Actions*) más reciente.

Treinta y ocho países extranjeros operan programas de compensación por lesiones médicas, nueve de los cuales comenzaron durante la covid-19, según la investigación. También hay tres programas internacionales. Según los documentos del programa, estos programas se centran principalmente en los daños causados por las vacunas. Los funcionarios de tres de los cuatro programas de compensación por lesiones médicas de países extranjeros que participaron en el estudio de la GAO dijeron que han tomado o planean tomar medidas como resultado de sus experiencias durante la pandemia de covid-19, como establecer mecanismos que permitan contratar rápidamente personal para ampliar su capacidad, cuando sea necesario.

### **Opinión: Hace tiempo que deberíamos haber tenido un debate honesto sobre los efectos adversos de la vacuna contra la covid**

(*Opinion: An Honest Discussion of Covid Vaccine Side Effects Is Overdue*)

Anthony Flint

Undark, 5 de noviembre de 2024

<https://undark.org/2024/11/05/opinion-honest-discussion-of-covid-vaccine-side-effects-is-overdue/>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2025; 28 (1)*

**Tags: Guillain-Barré, efectos adversos de antiviricos, efectos adversos vacunas víricas, vacunas covid, SGB, transparencia sobre efectos adversos de vacunas**

Experimentar un efecto secundario grave es poco frecuente, no obstante documentar oficialmente estos casos para diseñar mejores vacunas es de vital importancia.

Hace tres años y medio contraí el síndrome de Guillain-Barré tras recibir la vacuna de vector viral de Johnson & Johnson (Janssen) contra la covid-19. El problema neurológico me ha dejado cojeando, con las manos y los pies entumecidos, tambaleándome, sin equilibrio y luchando contra una fatiga debilitante. También ha hecho que me sienta, así como miles de personas más, ignorados y no escuchados por el gobierno y el sistema de salud pública.

En 2021 escribí sobre la experiencia en *The Boston Globe*, después de que la FDA incorporara una advertencia a la vacuna de J&J, citando la aparición inaceptable de este efecto adverso. En ese momento lamenté que fuera tan difícil hablar de los efectos colaterales de las vacunas y argumenté que los funcionarios del gobierno y de salud pública deberían afrontarlos honestamente. La gente podía aceptar la verdad, dije, y todos se beneficiarían porque reconocer esas raras ocasiones en que las cosas salen mal permitiría que los fabricantes de vacunas diseñaran un mejor producto. Tres años después, eso todavía no ha sucedido. Los funcionarios de salud pública, intimidados por el grupo antivacunas, se aferraron a la idea de que las vacunas contra la covid-19 son seguras y eficaces. Y el sistema existente para cuidar de las personas afectadas por las vacunas, establecido durante la presidencia de Ronald Reagan, ha sido prácticamente abandonado.

Por supuesto, las vacunas salvan vidas. Pero la postura “no hay por qué preocuparse” en relación a los efectos colaterales

legítimos de las vacunas impide que el gobierno nos respalde y dé seguimiento a los defectos de esos productos, de la misma manera que lo hace cuando la lechuga o la carne para el almuerzo se contaminan, o las bolsas de aire de los coches no funcionan correctamente.

Y, como es bien sabido en la profesión médica, el fallo es real. Varias vacunas pueden causar el síndrome de Guillain-Barré, conocido como SGB. En 1976, la vacuna contra la gripe porcina desencadenó tantos casos que tuvo que suspenderse. Las vacunas contra la gripe se asocian con un “riesgo ligeramente elevado”. Durante la pandemia, la vacuna de J&J fue suspendida en EE UU por provocar al menos 100 casos de SGB, y la vacuna de AstraZeneca se relacionó con muchos cientos más. Más recientemente, los fabricantes de vacunas contra el herpes zóster y el VRS (virus sincitial respiratorio) han tenido que emitir advertencias sobre el SGB.

Intuitivamente, tiene sentido. El SGB es fundamentalmente una respuesta autoinmune. Las vacunas funcionan engañando al sistema inmunológico para que ataque un objetivo, como si fuera un representante del coronavirus. En algunas personas, los anticuerpos rebeldes van demasiado lejos y comienzan a atacar el sistema nervioso periférico del cuerpo, un caso horrible y muy dañino de “fuego amigo” (*friendly fire*).

Uno pensaría que los funcionarios no querrían esconder nada debajo de la alfombra, porque podría avivar más sospechas sobre las vacunas. Pero a diferencia de otros países (Canadá me viene a la mente), EE UU no está manejando este problema de forma directa y sobria, como merece. Y, consecuentemente, miles de personas, aunque una pequeña fracción de los 230 millones de personas que recibieron la vacuna contra la covid-19, están sufriendo por ello.

No tiene por qué ser así. Hay un proceso para manejar este problema. Después de que los fabricantes de vacunas obtuvieran inmunidad frente a demandas judiciales para fomentar el desarrollo de productos, la Ley de Lesiones por Vacunas Infantiles de 1986 estableció el Programa Nacional para Compensar a los Lesionados por Vacunas (*National Vaccine Injury Compensation Program*, o NVICP). El programa permite que las personas perjudicadas por las vacunas compartan lo que les ha sucedido y reciban una compensación, que se financia con un modesto impuesto especial sobre las vacunas. Las vacunas elegibles incluyen tétanos, sarampión, paperas, rubéola, polio, hepatitis B y gripe. El Tribunal de Reclamaciones Federales de EE UU, compuesto por peritos especiales decide cada caso.

Lamentablemente, ese sistema perfectamente sensato se ha visto eclipsado por un programa defectuoso y organizado a la ligera que se puso en marcha después de los ataques terroristas del 11 de septiembre: el Programa de Compensación por Lesiones por Contramedidas (*Countermeasures Injury Compensation Program* o CICP). Si durante una emergencia de salud pública alguien sufre un efecto adverso, por ejemplo, a causa de una vacunación masiva contra la viruela, los afectados podrían presentar reclamos para cubrir los salarios perdidos y los costos médicos (como mínimo).

El CICP funciona como una estrategia de protección de responsabilidad civil de sentido común, pero después de la mayor emergencia de salud pública de nuestra vida, ha quedado claro que no está a la altura de la tarea. Muchas reclamaciones han sido rechazadas sumariamente y, aparte de una gran indemnización otorgada recientemente, los magistrados administrativos habían indemnizado a un total de 15 personas con menos de US\$60.000, ninguna de ellas por síndrome de Guillain-Barré.

Entonces, ¿por qué no hacer que las vacunas contra la covid-19 sean elegibles bajo el NVICP, el programa que ha funcionado mucho mejor? Para hacerlo se necesita una ley del Congreso, y la política pandémica ha paralizado todo.

Los demócratas, junto con los “expertos” en salud pública, aparentemente quieren evitar cualquier cosa que ponga en duda las vacunas. Los republicanos, mientras tanto, hablan mucho de las desventajas de la vacunación, pero no aprobarán el impuesto especial que se impondría a las compañías farmacéuticas, que es lo que se requiere para financiar la compensación a las víctimas. La Ley de Modernización de la Compensación por Lesiones por

Vacunas (*Vaccine Injury Compensation Modernization Act*) que agregaría las vacunas covid-19 al NVICP, actualmente languidece junto con otra legislación que mejoraría los protocolos de presentación de informes y aumentaría el número de peritos especializados para evaluar los reclamos.

"Tenemos derecho a otras alternativas razonables al litigio", dijo Christopher A. Dreisbach, director de asuntos legales de React19, un grupo que representa a unas 20.000 personas que sufren los efectos adversos de las vacunas covid. Dreisbach, a quien después de recibir su vacuna Pfizer le diagnosticaron polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (esencialmente una forma recurrente de Guillain-Barré), dijo que no esperaba que sucediera mucho en Washington antes del día de las elecciones. Pero al menos dos demandas vigentes afirman que el proceso gubernamental existente para las personas afectadas por las vacunas viola el derecho constitucional; las demandas podrían ser lo suficientemente preocupantes como para que las compañías farmacéuticas colaboren de manera más proactiva con el Congreso y los defensores de la reforma.

Tres años después de publicar mi ensayo solicitando un debate honesto sobre los efectos adversos de las vacunas, lo que más me decepciona es que sigue habiendo médicos y profesionales de salud pública que se niegan a reconocer verdades empíricas, y por lo tanto otorgan a los legisladores y funcionarios de salud pública la cobertura que necesitan para no hacer nada. Algunos médicos, incluido uno de los míos, que trabaja en un prestigioso hospital local, niegan hasta el día de hoy que el síndrome de Guillain-Barré sea un efecto adverso de la vacuna de J&J. En una conferencia para sobrevivientes del síndrome de Guillain-Barré, otro médico le dijo a la audiencia que deberían proceder y vacunarse sin preocupaciones. Cuando me opuse (me han dicho que no debería arriesgarme a recibir ningún tipo de vacuna durante el resto de mi vida), me miró con evidente desdén, como si fuera un antivacunas, y recitó lo que parecían puntos de discusión preparados para tratar con gente loca. Mientras tanto, la mayoría de mis colegas periodistas se han aferrado a la ortodoxia pro-vacunas, siendo el New York Times una valiente excepción.

No defiendo teorías conspiratorias, se lo aseguro. Creo simplemente que, como sociedad, tenemos la obligación de ser justos y transparentes. Estoy solicitando que se pueda documentar oficialmente lo que me pasó, con la esperanza de aportar datos que el sistema médico y las compañías farmacéuticas puedan utilizar para fabricar una mejor vacuna.

### EXCLUSIVA: Un laboratorio de la FDA descubre un exceso de contaminación por ADN en las vacunas covid-19

(EXCLUSIVE: FDA lab uncovers excess DNA contamination in COVID-19 vaccines)

Maryanne Demasi, 2 de enero de 2025

<https://blog.maryannedemasi.com/p/exclusive-fda-lab-uncovers-excess-1>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2025; 28 (1)*

**Tags: vacunas ARNm, residuos de ADN en vacunas, vacunas covid de ARNm, problemas con las vacunas covid, Qubit, NanoDrop, falta de transparencia en la FDA**

Un estudio realizado en los laboratorios de la FDA ha revelado que los niveles residuales de ADN superan entre 6 y 470 veces los límites de seguridad. Los expertos afirman que se trata de una "evidencia irrefutable".

Un nuevo y polémico estudio realizado en el mismo laboratorio de la FDA ha revelado niveles excesivamente altos de contaminación por ADN, en la vacuna de ARNm de Pfizer contra la covid-19.

Las pruebas realizadas en el Campus White Oak de la FDA, en Maryland, revelaron que los niveles residuales de ADN superaban entre 6 y 470 veces los límites de seguridad regulatorios.

El estudio fue realizado por estudiantes investigadores, bajo la supervisión de científicos de la FDA. Los viales de la vacuna procedían de BEI Resources, un proveedor de confianza afiliado al Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas (NIAID o National Institute of Allergy and Infectious Diseases), que en el pasado dirigía Anthony Fauci.

Publicado recientemente en el Journal of High School Science [1], el estudio, revisado por pares, cuestiona años de descalificaciones por parte de las autoridades reguladoras, que anteriormente habían considerado que las preocupaciones sobre la excesiva contaminación del ADN carecían de fundamento.

Se espera que la FDA comente los hallazgos esta semana. Sin embargo, la agencia aún tiene que emitir una alerta pública, retirar los lotes afectados y explicar cómo fue posible que los viales que incumplían las normas de seguridad llegaran al mercado.

### Los métodos

Los estudiantes investigadores emplearon dos métodos analíticos principales:

- Análisis con NanoDrop. Esta técnica utiliza la espectroscopía UV para medir los niveles combinados de ADN y ARN en la vacuna. Aunque proporciona una evaluación inicial, tiende a sobreestimar las concentraciones de ADN debido a la interferencia del ARN, incluso cuando se utilizan kits de eliminación de ARN.
- Análisis Qubit para realizar mediciones más precisas, los investigadores recurrieron al sistema Qubit, que cuantifica el ADN de doble cadena mediante un colorante fluorométrico.

Ambos métodos confirmaron la presencia de contaminación por ADN, muy por encima de los estándares permitidos. Estos resultados coinciden con informes anteriores de laboratorios independientes en EE UU, Canadá, Australia, Alemania y Francia [2-6].

### Reacción de los expertos

Kevin McKernan, exdirector del Proyecto Genoma Humano, afirmó que los hallazgos fueron una "noticia impactante" y criticó a la FDA por su falta de transparencia.

"Estos descubrimientos son significativos no solo por lo que revelan, sino por lo que sugieren que se ha ocultado al escrutinio público. ¿Por qué la FDA ha mantenido estos datos en secreto?", preguntó McKernan.

Aunque elogió el trabajo de los estudiantes, también señaló las limitaciones de los métodos del estudio, los cuales pueden haber hecho que se subestimaran los niveles de contaminación.

"El ensayo Qubit puede no detectar el ADN en hasta un 70%, cuando se utilizan enzimas durante la preparación de la muestra", explicó McKernan. "Además, el kit para preparación de plásmidos (Plasmid Prep) que se empleó en el estudio no captura eficazmente los fragmentos pequeños de ADN, lo que contribuye aún más a que haya una subestimación".

Además de la integración del genoma, McKernan destacó otro posible mecanismo cancerígeno de contaminación por ADN en las vacunas.

Explicó que los fragmentos de ADN plasmídico que entran en el citoplasma de la célula, con la ayuda de nanopartículas lipídicas, podrían sobreestimular la vía cGAS-STING, un componente crucial de la respuesta inmunitaria innata [7].

"Paradójicamente, la activación crónica de la vía cGAS-STING podría impulsar el crecimiento del cáncer", advirtió McKernan. "La exposición repetida a ADN extraño, a través de las dosis de refuerzo contra la covid-19, podría amplificar este riesgo con el tiempo, creando condiciones propicias para el desarrollo del cáncer".

Para aumentar la controversia, se detectaron restos del promotor SV40 entre los fragmentos de ADN. Aunque los autores concluyeron que estos fragmentos eran "no competentes para la replicación" —lo que significa que no pueden replicarse en humanos—, McKernan no estuvo de acuerdo.

"Para afirmar que los fragmentos de ADN no son funcionales, tendrían que transfectar células de mamífero y realizar la secuenciación, cosa que no se hizo aquí", declaró McKernan.

"Además, los métodos utilizados en este estudio no captan eficazmente la longitud completa de los fragmentos de ADN. Un análisis de secuenciación más riguroso podría revelar fragmentos de SV40 de varios miles de pares de bases, que probablemente serían funcionales", añadió.

### La supervisión reguladora, sometida a escrutinio

Nikolai Petrovsky, catedrático de Inmunología y director de Vaxine Pty Ltd, describió los hallazgos como una "evidencia irrefutable".

"Demuestra claramente que la FDA conocía estos datos. Dado que estos estudios se llevaron a cabo en sus propios laboratorios, bajo la supervisión de sus propios científicos, sería difícil afirmar que no estaban enterados", afirmó.

El profesor Petrovsky elogió la calidad del trabajo que los estudiantes realizaron en los laboratorios de la FDA.

"Es una gran ironía", señaló. "Estos estudiantes realizaron un trabajo esencial que los organismos reguladores no hicieron. No es demasiado complicado: no deberíamos haber tenido que confiar en estudiantes para que llevaran a cabo las pruebas que desde un principio eran responsabilidad de los organismos reguladores".

La Administración de Bienes Terapéuticos de Australia (TGA o Australian Therapeutic Goods Administration), que ha defendido reiteradamente la seguridad de las vacunas de ARNm, publicó los resultados de sus propias pruebas por lotes, afirmando que cumplían las normas regulatorias [8]. Sin embargo, el profesor Petrovsky criticó los métodos de ensayo de la TGA.

"El método de la TGA no fue adecuado", argumentó. "No evaluó todo el ADN de los viales. Solo buscó un pequeño fragmento, lo que subestimaría gravemente la cantidad total de ADN detectado".

**Implicaciones para los fabricantes y organismos reguladores**

Ahora que la contaminación por ADN de las vacunas de ARNm se ha verificado en el laboratorio de un organismo oficial, y se ha publicado en una revista revisada por pares, resulta difícil pasarla por alto.

También sitúa a los fabricantes y organismos reguladores de vacunas en una posición precaria.

Abordar el problema de la contaminación probablemente exigiría revisar los procesos de fabricación para eliminar el ADN residual, lo que, según el profesor Petrovsky, sería poco práctico.

"La única solución práctica es que los organismos reguladores exijan a los fabricantes que demuestren que los niveles de ADN plasmídico en las vacunas son seguros", declaró el profesor Petrovsky.

"De lo contrario, los esfuerzos para eliminar el ADN residual darían lugar a una vacuna completamente nueva, lo que requeriría llevar a cabo nuevos ensayos y reiniciar eficazmente el proceso con un producto que no se ha sometido a pruebas".

Ahora corresponde a los organismos reguladores aclarar la situación y tomar medidas decisivas para restablecer la confianza en su supervisión. De lo contrario, se corre el riesgo de aumentar el escepticismo de la población.

Tanto los organismos reguladores de EE UU como los de Australia han sido contactados para hacer comentarios.

**Referencias**

1. Wang, T. J., Kim, A., & Kim, K. A rapid detection method of replication-competent plasmid DNA from COVID-19 mRNA vaccines for quality control. Published in Journal of High School Science. December 29, 2024. <https://jhss.scholasticahq.com/article/127890-a-rapid-detection-method-of-replication-competent-plasmid-dna-from-covid-19-mrna-vaccines-for-quality-control>
2. McKernan, K., Helbert, Y., Kane, L. T., et al. Sequencing of bivalent Moderna and Pfizer mRNA vaccines reveals nanogram to microgram quantities of expression vector dsDNA per dose. OSF. April 9, 2023. <https://osf.io/preprints/osf/b9t7m>
3. Speicher, D. J., Rose, J., Gutschi, L. M., et al. DNA fragments detected in monovalent and bivalent Pfizer/BioNTech and Moderna modRNA COVID-19 vaccines from Ontario, Canada: Exploratory dose response relationship with serious adverse events. OSF. October 18, 2023. <https://osf.io/preprints/osf/mjc97>
4. Speicher, D. J. Full Detailed Report. Dropbox. September 9, 2024. <https://www.dropbox.com/scl/fi/sb20elb520v6a1saxg9lj/240909-D-Speicher-Report.pdf?rlkey=dutcvd85gh80ebfs2ucdmorba&e=3&st=0jpsw84f&dl=0>
5. König, B., & Kirchner, J. O. Methodological considerations regarding the quantification of DNA impurities in the COVID-19 mRNA vaccine Comirnaty®. Methods and Protocols. May 8, 2024; 7(3), 41. <https://doi.org/10.3390/mps7030041>
6. Raoult, D. Confirmation of the presence of vaccine DNA in the Pfizer anti-COVID-19 vaccine. HAL. November 12, 2024. <https://hal.science/hal-04778576v1>
7. Kwon, J., & Bakhoun, S. F. The cytosolic DNA-Sensing CGAS–STING pathway in cancer. Cancer Discovery. December 18, 2019; 10(1), 26–39. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.cd-19-0761>
8. Demasi, M. TGA releases data on residual DNA in covid-19 mRNA vaccines. Maryanne Demasi, reports. November 13, 2024. [https://blog.maryannedemasi.com/p/tga-releases-data-on-residual-dna?utm\\_source=publication-search](https://blog.maryannedemasi.com/p/tga-releases-data-on-residual-dna?utm_source=publication-search)

**Nota de Salud y Fármacos.** El 26 de noviembre de 2024, la misma autora (MaryAnne Demasi) publicó un blog en el que señalaba que Kevin McKernan, experto en genómica, había descubierto niveles excesivos de ADN plasmídico en la vacuna de ARNm contra la covid-19 de Pfizer, generando preocupación por la posibilidad de que esos fragmentos aumenten el riesgo de cáncer entre quienes la reciban [1]. La principal preocupación es que estos fragmentos de ADN plasmídico se inserten aleatoriamente en el genoma humano, causando mutaciones genéticas a través de un proceso conocido como mutagénesis insercional.

Según el blog, a pesar de las garantías de los reguladores de medicamentos y de las agencias de salud pública de que "*las vacunas contra la covid-19 no cambian ni interactúan con el ADN de ninguna manera, no han proporcionado ningún análisis concreto, ni datos que respalden sus afirmaciones*".

La integración del ADN se ha demostrado numerosas veces en condiciones de laboratorio controladas. Por ejemplo, un estudio en Scientific Reports de Nature mostró que cuando se introducen fragmentos de ADN lineales en las células, aproximadamente el 7% de las células transfectadas integran el ADN en cuestión de horas.

En febrero, McKernan y sus colegas demostraron que los fragmentos de ADN de la vacuna de Pfizer se podían integrar en el genoma de las células de cáncer de ovario cultivadas. Los críticos han argumentado que estos experimentos en "líneas de células cancerosas" no representan lo que sucede en el tejido normal. Ahora, Philip Buckhaults, experto en genómica del cáncer de la Universidad de Carolina del Sur, ha proporcionado nuevas pruebas que desafían estas críticas. Sus experimentos han demostrado que el ADN plasmídico de las vacunas de ARNm puede integrarse en el genoma de las células humanas normales.

Buckhaults llevó a cabo esta investigación, en parte, como respuesta a las críticas de quienes dudaban de sus afirmaciones previas, con el objetivo de proporcionar evidencia definitiva.

El 6 de enero de 2025, Maryanne Demasi publicó otro blog resumiendo la respuesta de la FDA [2]. Según su nota, los hallazgos del estudio que realizaron los estudiantes en el campus White Oak de la FDA en Maryland validan estudios previos de investigadores independientes que la FDA había ignorado anteriormente. Sin embargo, la agencia ha tratado de distanciarse de los hallazgos. Un portavoz afirmó que el estudio "no pertenece a la FDA" y, por lo tanto, no les corresponde divulgarlo.

"La FDA no hace comentarios sobre estudios individuales", agregó el portavoz, negándose a reconocer los nuevos hallazgos científicos. La agencia también se negó a abordar la participación de tres de sus propios científicos (el Dr. Shuliang Liu, el Dr. Tony Wang y el Dr. Prabhuanand Selvaraj), que supervisaron a los estudiantes que llevaron a cabo el estudio.

Cuando se le preguntó sobre posibles acciones regulatorias, como emitir una alerta pública, retirar los lotes de vacunas afectados o notificar a otras agencias, la FDA se mantuvo firme en su defensa de la seguridad de las vacunas de ARNm.

“Tras una evaluación exhaustiva de todo el proceso de fabricación por parte de los expertos científicos de la agencia, la FDA confía en la calidad, seguridad y eficacia de las vacunas covid-19 que la agencia ha aprobado y autorizado”, afirmó el portavoz de la FDA.

“Las evaluaciones de riesgo-beneficio de la agencia y la vigilancia de seguridad en curso demuestran que los beneficios de su uso superan claramente sus riesgos. Además, con más de mil millones de dosis de vacunas de ARNm administradas, no se han identificado problemas de seguridad relacionados con el ADN residual”.

Esta declaración cierra efectivamente cualquier plan inmediato de seguir investigando, y esta respuesta de la FDA ha provocado fuertes críticas de los científicos. El experto en genómica Kevin McKernan, que identificó por primera vez la contaminación excesiva de ADN en los viales de Pfizer a principios de 2023, calificó la postura de la agencia de evasiva y profundamente preocupante.

“Es el mismo guión que se repite automáticamente en todas las agencias reguladoras”, dijo McKernan. “Siempre dicen: ‘se administraron miles de millones de dosis, los beneficios superan los riesgos, no hemos visto evidencia de daño. Pero también se fumaron miles de millones de cigarrillos, y eso no los hizo seguros”.

McKernan también cuestionó los intentos de la FDA de distanciarse del estudio. “Si la FDA proporcionó los materiales para el estudio y brindó asesoría técnica a través de la supervisión del personal, ¿cómo pueden no ser responsables de los datos?”, preguntó McKernan. “¿Solo niegan su conexión cuando los datos se vuelven inconvenientes?”.

### **La FDA revoca las EUA de cuatro anticuerpos monoclonales contra la covid-19 — La mayoría de ellos no son eficaces contra las cepas circulantes del SARS-CoV-2 (FDA Revokes EUAs of Four COVID-19 Monoclonal Antibodies — Mostly expired drugs are no longer effective against circulating SARS-CoV-2 strains)**

Ian Ingram

MedPage Today, 13 de diciembre de 2024

<https://www.medpagetoday.com/infectiousdisease/covid19/113392>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2025; 28 (1)

**Tags: bebtelovimab, sotrovimab, casirivimab, imdevimab, REGN-COV2, tixagevimab, cilgavimab, Evusheld**

El 13 de diciembre, la FDA revocó las autorizaciones de uso de emergencia (EUA) de cuatro anticuerpos monoclonales para tratar la covid-19 [1].

Los cuatro medicamentos (bebtelovimab [2], sotrovimab, casirivimab/imdevimab (REGN-COV2) y tixagevimab/cilgavimab (Evusheld) [3] habían sido autorizados como tratamientos o como profilaxis previa o posterior a la exposición a la covid-19 en personas con alto riesgo de sufrir casos graves.

El casirivimab/imdevimab se había utilizado en 2020 para tratar a Donald Trump durante su lucha contra la covid-19, mientras que la fama de bebtelovimab podría haberse debido al grado de dificultad para pronunciarlo.

El profesor Nikolai Petrovsky, profesor de Inmunología y Enfermedades Infecciosas en el Instituto Australiano de Medicina Respiratoria y del Sueño, compartió las preocupaciones de McKernan. “La respuesta de la FDA es extremadamente decepcionante”, dijo. “Afirmar simplemente que no hay ningún problema de seguridad y señalar los miles de millones de dosis administradas, sin ofrecer ninguna evidencia de seguridad, está lejos de ser satisfactorio”, agregó el profesor Petrovsky.

Se contactó a la Administración Australiana de Productos Terapéuticos (TGA), que anteriormente desestimó hallazgos similares de investigadores independientes como “desinformación”, para solicitar comentarios, pero no respondió antes de la publicación de este artículo.

Estas revelaciones tienen grandes implicaciones. Las vacunas de ARNm se consideran el comienzo de una nueva era en la vacunología, y el mundo depende cada vez más de esta tecnología de plataforma para reemplazar los métodos de vacunación tradicionales. Si no se aborda la seguridad de esta tecnología, se torpedeará la confianza pública tanto de las vacunas como de los sistemas regulatorios que deben garantizar su seguridad.

#### **Referencia**

1. Maryanne Demasi. A step closer to proving DNA integration occurs in humans after mRNA covid vaccination. Maryanne Demasi, PhD, 26 de noviembre de 2024 <https://blog.maryannedemasi.com/p/a-step-closer-to-proving-dna-integration>
2. Maryanne Demasi. FDA responds to study on DNA contamination in Pfizer Vaccine. The regulator states the study "does not belong to the FDA," despite it being conducted at FDA labs, with FDA resources, by students under the supervision of FDA staff. Maryanne Demasi, 6 de enero de 2025 <https://blog.maryannedemasi.com/p/fda-responds-to-study-on-dna-contamination>

"Hace más de un año, que los cuatro productos mAb [anticuerpos monoclonales] no están autorizados para tratar a pacientes porque están circulando muchas variantes del SARS-CoV-2 que no son susceptibles a cada uno de los mAb", dijo la agencia.

La FDA había limitado en varios momentos el uso de cada producto después de haberlos autorizado inicialmente, permitiendo que los centros de atención médica conservaran los medicamentos en caso de que las circunstancias cambiaran y se volvieran activos contra cepas posteriores de covid [3,4].

"Sin embargo, han seguido circulando muchas variantes del SARS-CoV-2 que no son susceptibles a estos productos mAb en particular. Además, la vida útil de casi todos los lotes de estos productos ha expirado", dijo la FDA.

Los antivirales como nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid), remdesivir (Veklury) y molnupiravir (Lagevrio) siguen aprobados o autorizados para pacientes ambulatorios con alto riesgo de tener casos graves de covid-19. Actualmente, el único anticuerpo monoclonal autorizado para tratar la covid-19 es pemivibart (Pemgarda) [5], después de obtener una EUA a principios de este año como profilaxis previa a la exposición en personas inmunodeprimidas que probablemente no desarrollen una respuesta inmunitaria suficiente tras la vacunación.

El pemivibart, un anticuerpo monoclonal de acción prolongada, está autorizado específicamente para personas de 12 años o más (que pesen 40 kg o más) con un compromiso inmunológico de moderado a grave, ya sea debido a una afección médica o a medicamentos inmunosupresores. El pemivibart no debe usarse como profilaxis posterior a la exposición o en personas infectadas con SARS-CoV-2.

La FDA expresó recientemente su preocupación por si las variantes más nuevas de la covid siguen siendo susceptibles al pemivibart [6], pero rápidamente rectificaron [7]. Según el rastreador Nowcast de los CDC, la variante más común del SARS-CoV-2 que circula actualmente es XEC y representa aproximadamente el 44 % de los casos, seguida de cerca por la variante KP.3.1.1 (39 %).

Las EUA para bebtelovimab, sotrovimab, casirivimab/imdevimab y tixagevimab/cilgavimab fueron revocadas a pedido de sus respectivos patrocinadores, señaló la FDA.

## Referencias

1. FDA. Emergency Use Authorization--Archived Information [https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/mcm-legal-regulatory-and-policy-framework/emergency-use-authorization-archived-information?utm\\_medium=email&utm\\_source=govdelivery#COVID19](https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/mcm-legal-regulatory-and-policy-framework/emergency-use-authorization-archived-information?utm_medium=email&utm_source=govdelivery#COVID19)
2. Molly Walker. FDA OKs New Monoclonal Antibody to Treat Omicron — Bebtelovimab has also shown activity against BA.2 subvariant. MedPage Today, February 11, 2022 <https://www.medpagetoday.com/infectiousdisease/covid19/97165>
3. Ian Ingram. Evusheld No Longer Authorized for COVID Prevention - Over 90% of circulating variants unlikely to be susceptible to tixagevimab-cilgavimab, says FDA. Medpage Today. 26 de enero de 2023 <https://www.medpagetoday.com/infectiousdisease/covid19/102836>
4. Molly Walker. FDA Scales Back Sotrovimab EUA for High-Risk COVID — Drug no longer authorized for COVID-19 caused by "non-susceptible variants". Medpage Today, 24 de febrero de 2022 <https://www.medpagetoday.com/infectiousdisease/covid19/97345>
5. Ian Ingram. New Monoclonal Authorized to Prevent COVID in Immunocompromised People — No such option has been available since FDA revoked the authorization of Evusheld last year. Medpage Today, 22 de marzo de 2024 <https://www.medpagetoday.com/infectiousdisease/covid19/109336>
6. Katherine Kahn. FDA Could Soon Limit Use of Only Drug for COVID Prevention — Pemivibart may have reduced activity against growing variant KP.3.1.1, agency warns. MedPage Today, August 27, 2024 <https://www.medpagetoday.com/infectiousdisease/covid19/111681>
7. Katherine Kahn. COVID Preventive Drug Should Work Against Circulating Variants, FDA Now Says — The agency has issued a revised fact sheet for healthcare providers. Medpage Today, 27 de septiembre de 2024 <https://www.medpagetoday.com/infectiousdisease/covid19/112152>

## Solicitudes y Retiros del Mercado

### Fenilefrina. La FDA propone dejar de usar fenilefrina oral como ingrediente activo para la descongestión nasal en la monografía de medicamentos de venta libre después de una amplia revisión

FDA, 7 de noviembre de 2024

<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/la-fda-propone-dejar-de-usar-fenilefrina-oral-como-ingrediente-activo-para-la-descongestion-nasal-en>

Hoy, la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) anunció que propone retirar la fenilefrina oral como ingrediente activo que puede utilizarse en medicamentos de venta libre (OTC, por sus siglas en inglés) según la monografía para el alivio temporal de la congestión nasal, después de que una revisión de los datos disponibles por parte de la agencia determinara que la fenilefrina oral no es eficaz para este uso. Por ahora, las compañías pueden seguir comercializando medicamentos de venta libre según la monografía que contengan fenilefrina oral como descongestionante nasal. Se trata de una [orden propuesta \[1\]](#). Solo una orden final determinará qué productos pueden comercializarse. La orden propuesta se basa en consideraciones de eficacia, no de seguridad.

En la actualidad, la fenilefrina oral se utiliza ampliamente como ingrediente activo para la descongestión nasal en muchos medicamentos de venta libre según la monografía. Es importante tener en cuenta que algunos productos solo contienen fenilefrina oral como ingrediente activo único. Otros contienen fenilefrina oral y otro ingrediente activo (por ejemplo, paracetamol o

dextrometorfano), y la presencia de fenilefrina oral en estos medicamentos no afecta al modo en que los demás ingredientes activos actúan para tratar los síntomas para los que están destinados.

"El papel de la FDA es garantizar que los medicamentos sean seguros y eficaces", declaró Patrizia Cavazzoni, MD, directora del Centro de Evaluación e Investigación de Medicamentos (CDER, por sus siglas en inglés) de la FDA. "Con base en nuestra revisión de los datos disponibles, y en consonancia con los consejos del comité asesor, estamos dando este siguiente paso en el proceso para proponer la eliminación de la fenilefrina oral porque no es eficaz como descongestionante nasal".

La agencia llevó a cabo una revisión exhaustiva de todos los datos disponibles sobre la seguridad y la eficacia de la fenilefrina oral, incluidos los datos históricos que se utilizaron para respaldar la determinación realizada hace 30 años de que la fenilefrina oral era eficaz como descongestionante nasal, así como los datos clínicos más recientes disponibles desde entonces.

El otoño pasado, la FDA también realizó una reunión del Comité Asesor sobre medicamentos sin receta para conversar sobre la condición de "generalmente reconocida como segura y eficaz" (GRASE, por sus siglas en inglés) de la fenilefrina oral como descongestionante nasal. El comité debatió nuevos datos sobre la eficacia de la fenilefrina administrada por vía oral y concluyó por unanimidad que los datos científicos actuales no respaldan que la dosis recomendada en los medicamentos de venta libre según la monografía para el resfriado, la tos, las alergias, los broncodilatadores y los antiastmáticos sea eficaz como descongestionante nasal.

"Los consumidores deben saber que existe una gama de medicamentos y otros tratamientos seguros y eficaces para aliviar temporalmente los síntomas de congestión debidos a alergias o a un resfriado común", ha declarado Theresa Michele, MD, directora de la Oficina de Medicamentos de Venta sin Receta del CDER. "Los consumidores también pueden hablar con su médico o farmacéutico sobre las formas de tratar estos síntomas".

Dado que bajo una misma marca pueden venderse distintos medicamentos, los consumidores siempre deben leer la etiqueta de información del medicamento para saber qué ingredientes contiene y conocer las advertencias e instrucciones de uso

importantes. La fenilefrina también es un ingrediente de los aerosoles nasales para tratar la congestión. La medida de la FDA solo se refiere a la fenilefrina administrada por vía oral y no a su forma de aerosol nasal.

La FDA está recopilando comentarios del público sobre esta orden propuesta. Las instrucciones sobre cómo presentar comentarios se encuentran en la orden propuesta, disponible en [OTC Monographs@FDA](mailto:OTC_Monographs@FDA). Si, después de considerar los comentarios, la FDA llega a la conclusión de que la fenilefrina oral no es eficaz como descongestionante nasal, la FDA emitirá una orden final por la que eliminará la fenilefrina oral de los medicamentos de venta libre según la monografía, y a partir de entonces los medicamentos ya no podrán contenerla como descongestionante nasal. La FDA daría a los fabricantes un plazo adecuado para reformular los medicamentos que contienen fenilefrina oral o retirarlos del mercado.

#### Referencia

1. FDA. Proposed Order Details | Order Number OTC000036 | View Federal Register Notice External Link Disclaimer Order Title: Amending Over-the-Counter Monograph M012: Cold, Cough, Allergy, Bronchodilator, and Antiasthmatic Drug Products for Over-the-Counter Human Use [https://dps.fda.gov/omuf/ordersearch/order\\_otc000036](https://dps.fda.gov/omuf/ordersearch/order_otc000036)

sacituzumab govitecan-hziy. **Tras un ensayo fallido, Gilead retira del mercado de EE UU un fármaco contra el cáncer de vejiga**  
(*Gilead withdraws bladder cancer drug in US after failed trial*)

Reuters, 18 de octubre de 2024

<https://ca.finance.yahoo.com/news/gilead-voluntarily-withdraws-urothelial-cancer-125037423.html>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2025; 28 (1)*

#### Tags: Trodelvy, cáncer urotelial metastásico, aprobación acelerada

Gilead Sciences dijo el viernes que retiraba voluntariamente su medicamento para tratar un tipo de cáncer de vejiga, Trodelvy, porque fracasó su ensayo confirmatorio, pues no alcanzó el objetivo principal.

La decisión se tomó en consulta con la agencia regulatoria de EE UU, dijo la empresa.

En 2021, la FDA otorgó la aprobación acelerada a Trodelvy para tratar a pacientes con cáncer urotelial metastásico previamente tratados, pero su aprobación definitiva dependía de los resultados de un ensayo confirmatorio.

En el ensayo, el medicamento no mejoró la supervivencia de los pacientes con cáncer de vejiga avanzado.

Además, durante el estudio se produjeron más muertes asociadas a complicaciones relacionadas con Trodelvy, que por complicaciones de las otras terapias elegidas por el médico. Gilead había dicho que estaba investigando estos datos.

Trodelvy es una combinación anticuerpo-fármaco, una clase de tratamientos diseñados para atacar solo las células cancerosas, a

diferencia de la quimioterapia convencional, lo que podría reducir el daño a las células normales.

Sin embargo, la retirada no afecta la aprobación de Trodelvy para otros pacientes dentro o fuera de los EE UU, dijo la compañía.

El medicamento está aprobado en EE UU para pacientes con un tipo de cáncer de mama avanzado que hayan recibido otros tratamientos.

Trodelvy lleva una advertencia de recuadro por causar neutropenia, una afección frecuente entre las personas que reciben tratamientos contra el cáncer que resulta en niveles de un tipo de glóbulos blancos más bajos de lo normal.

El uso de Trodelvy para tratar el cáncer de vejiga representa aproximadamente el 10% de sus ventas, que totalizaron poco más de US\$1.000 millones en 2023.

Gilead también está probando el medicamento, solo y en combinación con otras terapias, en más de 20 ensayos clínicos, para determinar si representa una opción terapéutica para cánceres de pulmón y ginecológicos.

Las acciones de la farmacéutica cayeron un 1,4% a US\$86,16 en las primeras operaciones.

**Tianeptina: abuso y dependencia (continuación)** (*Tianeptine: abuse and dependence (continued)*)*Prescrire International* 2024; 33 (264): 276Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2025; 28 (1)**Tags: Stablon, amineptina, antidepresivos retirados del mercado**

La *tianeptina* (Stablon u otras marcas) se comercializa en varios países como antidepresivo. Es más riesgosa que útil, y no tiene eficacia probada más allá de su efecto placebo. Conlleva un riesgo de hepatitis, reacciones cutáneas graves (en ocasiones, mortales), incluyendo exantema ampolloso y adicción [1,2]. La *tianeptina* tiene similitud química con la *amineptina*, que se retiró del mercado porque provocaba hepatitis, adicción, trastornos neuropsiquiátricos y acné grave [3]. El resumen francés de las características del producto (RCP) de Stablon incluye advertencias de abuso, dependencia y síntomas de abstinencia [4]. Desde 2012, en Francia, la *tianeptina* ha estado sujeta parcialmente a regulaciones gubernamentales para narcóticos, incluyendo un límite de las prescripciones para un suministro no mayor a 28 días [2].

En enero de 2024, la FDA —la agencia reguladora de EE UU— también emitió una advertencia sobre los graves efectos adversos de la *tianeptina* (incluyendo convulsiones, coma y muerte). En EE UU nunca se autorizó la *tianeptina* como medicamento, pero forma parte de suplementos dietéticos disponibles sin receta en algunos estados [5,6]. Su uso parece haber aumentado enormemente desde mediados de la década de 2010 [6,7].

Según un análisis de publicaciones hechas en la red social Reddit, los motivos más frecuentes del uso y abuso de la *tianeptina* son mejorar el estado de ánimo o la agudeza mental, automedicarse por el dolor o por problemas de la salud mental, o mitigar los síntomas de abstinencia asociados a otras drogas recreativas [6].

La *tianeptina* tiene efectos dopaminérgicos que pueden provocar adicción. Otros efectos demostrados incluyen la actividad agonista de opioides, en particular sobre el receptor mu, y la modulación de los receptores del glutamato. También potencia la recaptación de la serotonina [6,8].

**En la práctica**, en 2024, dado que no se demostró su eficacia y en vista de los riesgos que conlleva, la *tianeptina* es un medicamento que se debería evitar. Dado que las empresas están determinadas a seguir comercializándola, para el beneficio de los pacientes y de los profesionales de la salud, la Agencia Francesa de Productos para la Salud (ANSM) debería restringir el permiso de comercialización a la repetición de prescripciones y posteriormente retirárselo (después de dar tiempo para que los pacientes y los prescriptores ajusten el tratamiento en curso).

**Referencias**

1. Prescrire Editorial Staff “Towards better patient care: drugs to avoid in 2024” *Prescrire Int* 2024; 33 (256): 50-53 (full version: 11 pages), available for download at english.prescrire.org.
2. Prescrire Rédaction “Tianeptine assimilée stupéfiant: retrait du marché encore reporté!” *Rev Prescrire* 2012; 32 (349): 822.
3. Prescrire Editorial Staff “Welcome withdrawal of amineptine in France” *Prescrire Int* 1999; 8 (40): 51.
4. ANSM “RCP-Stablon” 9 July 2019.
5. FDA “FDA warns consumers not to purchase or use Neptune’s Fix or any tianeptine product due to serious risks” 23 January 2024: 4 pages.
6. Wagner ML et al. “From antidepressant tianeptine to street drug ZaZa: A narrative review” *Cureus* 2023; 15 (6) (online): 7 pages.
7. El Zahran T et al. “Characteristics of tianeptine exposures reported to the National Poison Data System – United States, 2000- 2017” 2018; 67 (30): 815-818.
8. Edinoff AN et al. “Tianeptine, an antidepressant with opioid agonist effects: Pharmacology and abuse potential, a narrative review” *Pain Ther* 2023; 12: 1121-1134.

**Voxelotor. Pfizer retira su tratamiento contra la anemia falciforme** (*Pfizer withdraws sickle-cell disease treatment*)*Reuters*, 26 de septiembre de 2024<https://www.reuters.com/business/healthcare-pharmaceuticals/pfizer-withdraws-sickle-cell-disease-treatment-all-markets-2024-09-25/>Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2025; 28 (1)**Tags: Oxbryta, crisis vasooclusivas**

La farmacéutica estadounidense Pfizer anunció el 25 de septiembre que retiraba su tratamiento para la anemia falciforme *voxelotor* (Oxbryta) de todos los mercados donde está aprobado, citando muertes y riesgos de una complicación dolorosa.

Pfizer compró Oxbryta, cuyo principio activo es el voxelotor, al adquirir Global Blood Therapeutics por US\$5.400 millones en 2022.

Reportó US\$328 millones en ingresos por las ventas de este medicamento durante el año 2023.

En función de los datos clínicos disponibles, que muestran que el beneficio del medicamento ya no supera los riesgos asociados con su uso, Pfizer también está descontinuos todos los estudios y programas de acceso relacionados con el tratamiento, dijo.

La compañía agregó que los datos mostraron un desequilibrio en las crisis vasooclusivas, una complicación de la enfermedad y "eventos fatales" que requerían una evaluación adicional. La crisis vasooclusiva en pacientes con esta enfermedad se produce cuando el flujo sanguíneo se bloquea, privando a un tejido de oxígeno y desencadenando una respuesta inflamatoria.

La retirada se produce antes de una "reunión extraordinaria" del Comité de Medicamentos de Uso Humano del regulador europeo para revisar el fármaco de Pfizer.

En un estudio con 236 personas hubo ocho muertes en pacientes tratados con Oxbryta y dos muertes en el grupo placebo [1].

"El inicio de la revisión se produce tras un desequilibrio en las muertes entre los tratados con voxelotor y placebo en los

ensayos clínicos", dijo la Agencia Europea de Medicamentos en la agenda de la reunión publicada en su sitio web.

La FDA otorgó una aprobación acelerada a Oxbryta en 2019. También está aprobada en Europa, el Reino Unido y los Emiratos Árabes Unidos.

Pfizer dijo que revisaría más a fondo los datos disponibles y que había notificado sus hallazgos a las autoridades reguladoras. Dijo que había recomendado a los pacientes que se comunicaran con sus médicos para hablar sobre un tratamiento alternativo. Otros tratamientos para la anemia falciforme incluyen transfusiones de sangre regulares y la hidroxycarbamida, también conocida como hidroxiurea, para reducir el riesgo de que los vasos sanguíneos se bloqueen.

Pero se han comercializado otras opciones. En diciembre del año pasado, la FDA aprobó dos terapias genéticas para la

enfermedad, que se presentaron como tratamientos de una sola administración, una de una alianza de Vertex y CRISPR Therapeutics, la otra de Bluebird Bio.

La enfermedad es un trastorno sanguíneo hereditario en el que los glóbulos rojos adquieren forma de hoz o de medialuna y pueden causar accidentes cerebrovasculares, daño a los órganos y muerte prematura.

Pfizer dijo que no anticipaba que su retirada afectara la perspectiva financiera de la empresa para 2024.

#### Referencias

1. EMA. EMA starts review of sickle cell disease medicine Oxbryta. Review follows reports of fatal cases in clinical trials, 29 de julio de 2024 EMA/351008/2024  
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/oxbryta-article-20-procedure-review-started\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/oxbryta-article-20-procedure-review-started_en.pdf)

### Gotas oftálmicas son retiradas de urgencia por ser dañinas

Alberto Herrera

Verás Noticias, 31 de diciembre de 2024

<https://veras.mx/gotas-oftalmicas-retiradas-de-urgencia-por-ser-daninas/>

Las autoridades sanitarias de EE UU han emitido una alerta tras detectar contaminación por hongos en un lote de gotas oftálmicas Systane Lubricant Eye Drops Ultra PF, fabricadas por Alcon Laboratories.

Este producto, utilizado para aliviar la irritación y el ardor asociados al ojo seco, representa un riesgo potencial para la salud de los consumidores, según informó la FDA en un comunicado oficial.

#### Riesgos de las gotas oftálmicas

La contaminación identificada podría provocar infecciones oculares graves, capaces de poner en peligro la visión y, en casos extremadamente raros, la vida de pacientes inmunodeprimidos. Aunque hasta el momento Alcon Laboratories no ha recibido reportes de reacciones adversas vinculadas a este producto, la FDA recomienda evitar su uso de manera preventiva.

El lote retirado corresponde al número 10101, con fecha de vencimiento septiembre de 2025. Las gotas pueden identificarse

por su empaque, una caja de diseño verde y rosa. Este producto se distribuyó ampliamente en puntos de venta minoristas y en plataformas en línea de todo el país.

La FDA insta a los consumidores que posean estas gotas a suspender su uso de inmediato y devolver el producto al lugar de compra para obtener un reembolso o un reemplazo. Además, las personas que hayan experimentado algún problema tras su uso deben contactar a un médico o proveedor de salud.

Para consultas sobre el retiro, Alcon Laboratories ha habilitado el número telefónico 1-800-241-5999, disponible de lunes a viernes entre las 7:30 a. m. y las 6:00 p. m.

#### Acciones de Alcon Laboratories y la FDA

Alcon está notificando a distribuidores y clientes por carta y correo electrónico para gestionar el reemplazo de los productos afectados. También se ha solicitado a los minoristas desechar cualquier inventario del lote contaminado.

### Duloxetina. La FDA retira del mercado miles de frascos de un antidepresivo por una sustancia química que provoca cáncer

*(FDA recalls thousands of antidepressant bottles due to cancer-causing chemical)*

Alejandra O'Connell-Domenech

The Hill, 23 de octubre de 2024

<https://thehill.com/policy/healthcare/4949936-fda-recalls-antidepressant-bottles-cancer-causing-chemical/>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2025; 28 (1)*

**Tags: duloxetina, Cymbalta, medicamentos carcinogénicos, efectos adversos de los antidepresivos, impurezas de nitrosamina, nitrosamina**

La FDA emitió una orden de retiro de Clase II de más de 7.100 frascos del antidepresivo, duloxetina, debido a la posible presencia de un carcinógeno.

La duloxetina pertenece al grupo de medicamentos conocido como inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y norepinefrina, que se utilizan para tratar la depresión y la ansiedad.

El 10 de octubre, la agencia emitió por primera vez la orden de retiro del mercado de este antidepresivo de uso frecuente, que también se vende bajo la marca Cymbalta.

La FDA señaló el producto contenía niveles de impurezas relacionadas con la nitrosamina por encima del límite de ingesta aceptable.

Ahora, la FDA ha rebajado el nivel de riesgo asociado con el retiro del medicamento a Clase II, que se emite cuando el uso o la exposición a un producto "puede causar efectos adversos para la salud temporales o médicamente reversibles".

Los retiros de Clase II también se emiten cuando la probabilidad de causar efectos graves para la salud por la exposición o el uso de un producto es "remota", dice el sitio web de la agencia.

Según la FDA, las impurezas de nitrosamina pueden aumentar el riesgo de cáncer si "las personas se exponen a ellas en concentraciones que están por encima de los niveles aceptables y durante largos periodos de tiempo".

La agencia está retirando específicamente 7.107 frascos de cápsulas de liberación retardada de duloxetina fabricadas por Towa Pharmaceutical Europe. La dosis de las cápsulas es de 20 miligramos y vienen en frascos de 500 píldoras.

Ni Towa Pharmaceutical Europe ni su subsidiaria estadounidense Breckenridge Pharmaceutical Inc han respondido a las solicitudes de comentarios de The Hill.

Towa está colaborando con la FDA y otros reguladores para implementar el retiro, escribió la compañía en un correo electrónico a The Hill.

"Como siempre, la seguridad del paciente sigue siendo nuestra máxima prioridad", afirmó la empresa.

En este momento, Towa Pharmaceutical Europe está trabajando con la FDA y otros reguladores para implementar el retiro del mercado.

Según el sitio web de la FDA, las personas que toman un medicamento recetado con posibles impurezas de nitrosamina no deben dejar de tomar el medicamento, sino que deben hablar con su proveedor de atención médica sobre sus inquietudes y otras opciones de tratamiento.

#### Alerta por presencia de tadalafilo y sildenafilo en complemento alimenticio procedente de Rumanía (Ref. ES2024/711)

ASEAN, 31 de diciembre 2024

[https://www.aesan.gob.es/ca/AECOSAN/web/seguridad\\_alimentaria/alertas\\_alimentarias/2024\\_93.htm](https://www.aesan.gob.es/ca/AECOSAN/web/seguridad_alimentaria/alertas_alimentarias/2024_93.htm)

- La Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN) informa de la retirada del producto PROINTENSE, comercializado como complemento alimenticio, por presencia de Tadalafilo y Sildenafil, que pueden producir reacciones adversas de diversa gravedad.
- Se recomienda a las personas que tengan en su domicilio el producto incluido en esta alerta se abstengan de consumirlo

La Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición ha tenido conocimiento a través del Sistema Coordinado de Intercambio Rápido de Información (SCIRI), de una notificación de alerta trasladada por las autoridades sanitarias de Cataluña, relativa a la presencia de Tadalafilo y Sildenafil en el producto PROINTENSE que pueden producir reacciones adversas de diversa gravedad.

Las sustancias activas no declaradas en el etiquetado en este complemento alimenticio pueden tener efectos farmacológicos, y pueden suponer riesgos para la salud de las personas que los consumen.

Los datos del producto implicado son:

- Nombre del producto: ProIntense
- Marca: PROINTENSE
- Presentación: Envase con 6 sobres de 12 gramos.
- Número de lote: 2475010
- Fecha de consumo preferente: 01/03/2027

- Peso de unidad: 12 g
- Temperatura: ambiente



Según la información disponible, la distribución inicial se ha realizado a través de comercio electrónico, si bien no es descartable que puedan existir distribuciones a través de otras vías.

Esta información ha sido trasladada a las autoridades competentes de las comunidades autónomas a través del Sistema Coordinado de Intercambio Rápido de Información (SCIR), con el objeto de que se verifique la retirada de los productos afectados de los canales de comercialización.

Se recomienda a las personas que tengan en su domicilio el producto afectado por esta alerta, se abstengan de consumirlo.

### **Trinity Gold contiene ingredientes ocultos que son fármacos** (*Trinity Gold contains hidden drug ingredients*)

FDA, 7 de octubre de 2024

<https://www.fda.gov/drugs/medication-health-fraud/trinity-gold-contains-hidden-drug-ingredients>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2025; 28 (1)*

**Tags: suplementos que contienen fármacos, acetaminofén, diclofenaco, fenilbutazona, AINE**

La FDA está advirtiendo a los consumidores que no compren ni utilicen Trinity Gold, un producto que en varios sitios web se promociona y vende para tratar el dolor articular y muscular, incluyendo [www.trinitygoldnutrition.com](http://www.trinitygoldnutrition.com), y que posiblemente también se encuentre en algunas tiendas de minoristas.

El análisis de laboratorio de la FDA confirmó que Trinity Gold contiene acetaminofén, diclofenaco y fenilbutazona. El acetaminofén se utiliza para reducir el dolor y la fiebre, y se encuentra en muchos productos farmacéuticos de venta con receta y de venta libre. El uso del producto Trinity Gold representa una amenaza grave para los consumidores porque puede provocar una sobredosis involuntaria de acetaminofén, especialmente si se utiliza en combinación con otros productos que contienen acetaminofén. La sobredosis de acetaminofén puede causar daño hepático (hepatotoxicidad), cuya gravedad oscila entre las anomalías en la función hepática hasta la insuficiencia hepática aguda e incluso la muerte. Las personas que sufren una sobredosis involuntaria de acetaminofén pueden no buscar atención médica inmediata porque los síntomas de daño hepático pueden tardar varios días en aparecer, incluso en casos graves. El acetaminofén también puede provocar

reacciones cutáneas graves. Los síntomas pueden incluir enrojecimiento de la piel, sarpullido y ampollas.

El diclofenaco es un antiinflamatorio no esteroideo (AINE). Los AINE pueden provocar un mayor riesgo de eventos cardiovasculares, como ataque cardíaco y accidente cerebrovascular, así como daños gastrointestinales graves, incluyendo sangrado, ulceración y perforación fatal del estómago y los intestinos. Este ingrediente farmacéutico oculto también puede interactuar con otros medicamentos y aumentar significativamente el riesgo de eventos adversos, en particular cuando los consumidores usan múltiples productos que contienen AINE.

La fenilbutazona es un AINE, en EE UU se suspendió su uso en humanos porque conlleva un riesgo de producir lesiones graves y potencialmente mortales. La lesión más grave y potencialmente mortal asociada con el tratamiento con fenilbutazona es la toxicidad de la médula ósea, que ocurre cuando el cuerpo no produce suficientes glóbulos rojos, glóbulos blancos y/o plaquetas. Ciertos tipos de toxicidad de la médula ósea son reversibles; sin embargo, en raras circunstancias pueden provocar la muerte. Los pacientes con anemia, recuento bajo de glóbulos blancos o rojos o disminución de plaquetas en la sangre pueden tener un mayor riesgo de muerte o lesión grave.

### **Lucky Guy Platinum 18000 puede ser perjudicial debido a un ingrediente farmacológico oculto**

(*Lucky Guy Platinum 18000 may be harmful due to hidden drug ingredient*)

FDA, 26 de diciembre de 2024

<https://www.fda.gov/drugs/medication-health-fraud/lucky-guy-platinum-18000-may-be-harmful-due-hidden-drug-ingredient>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2025; 28 (1)*

**Tags: suplementos que contienen fármacos, tadalafilo**

La FDA recomienda a los consumidores que no compren ni utilicen Lucky Guy Platinum 18000, un producto que se promueve y se vende en varios sitios web y posiblemente en algunas tiendas minoristas para mejorar la función sexual.

El análisis de laboratorio de la FDA confirmó que Lucky Guy Platinum 18000 contiene tadalafilo, pero no figura en la etiqueta del producto.

El tadalafilo es el ingrediente activo del medicamento de venta con receta Cialis, aprobado por la FDA, que se usa para tratar la disfunción eréctil. La aprobación de Cialis por parte de la FDA está restringida a su uso bajo la supervisión de un profesional de la salud autorizado. Este ingrediente no declarado puede interactuar con los nitratos que se encuentran en algunos medicamentos de venta con receta, como la nitroglicerina, y puede reducir la presión arterial a niveles peligrosos. Las personas con diabetes, presión arterial alta, colesterol alto o enfermedades cardíacas a menudo toman nitratos.

### **ZoomMax podría ser nocivo debido porque contiene ingredientes ocultos que son fármacos**

(*ZoomMax may be harmful due to hidden drug ingredients*)

FDA, 8 de noviembre de 2024

<https://www.fda.gov/drugs/medication-health-fraud/zoommax-may-be-harmful-due-hidden-drug-ingredients>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2025; 28 (1)*

**Tags: suplementos que contienen fármacos, sildenafil, diclofenaco**

La FDA recomienda a los consumidores que no compren ni utilicen ZoomMax, un producto que se promociona y se vende para mejorar la función sexual en varios sitios web, incluido [www.amazon.com](http://www.amazon.com), y posiblemente en algunas tiendas minoristas.

El análisis de laboratorio de la FDA confirmó que ZoomMax contiene sildenafil y diclofenaco, que no figuran en la etiqueta del producto. El sildenafil es el ingrediente activo de Viagra, el producto de venta con receta que fue aprobado por la FDA para tratar la disfunción eréctil. La aprobación de Viagra por parte de

la FDA está restringida a su uso bajo la supervisión de un profesional de la salud autorizado. Este ingrediente no declarado puede interactuar con los nitratos que se encuentran en algunos medicamentos de venta con receta, como la nitroglicerina, y puede reducir la presión arterial a niveles peligrosos. Las personas con diabetes, presión arterial alta, colesterol alto o enfermedades cardíacas suelen tomar nitratos.

El diclofenaco es un antiinflamatorio no esteroideo (AINE). Los AINE pueden aumentar el riesgo de eventos cardiovasculares, como ataques cardíacos y accidentes cerebrovasculares, así como daños gastrointestinales graves, como hemorragias, ulceraciones y perforaciones fatales del estómago y los intestinos. Este ingrediente farmacéutico oculto también puede interactuar con otros medicamentos y aumentar significativamente el riesgo de eventos adversos, en particular cuando los consumidores usan varios productos que contienen AINE.

Los profesionales de la salud y los consumidores deben informar los eventos adversos o efectos secundarios relacionados con el uso de este producto al Programa de información de seguridad y notificación de eventos adversos MedWatch de la FDA:

### **PeakMax puede ser nocivo debido a ingredientes ocultos que son fármacos**

*(PeakMax may be harmful due to hidden drug ingredients)*

FDA, 8 de noviembre de 2024

<https://www.fda.gov/drugs/medication-health-fraud/peakmax-may-be-harmful-due-hidden-drug-ingredients>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2025; 28 (1)*

#### **Tags: suplementos que contienen fármacos, sildenafil, diclofenaco**

La FDA advierte a los consumidores que no compren ni utilicen PeakMax, un producto que se promociona y vende para mejorar la función sexual en varios sitios web, incluido [www.vitalityvita.com](http://www.vitalityvita.com), y posiblemente en algunas tiendas minoristas.

El análisis de laboratorio de la FDA confirmó que PeakMax contiene sildenafil y diclofenaco que no figuran en la etiqueta del producto. El sildenafil es el ingrediente activo del medicamento de venta con receta Viagra, que ha sido aprobado por la FDA para tratar la disfunción eréctil. La aprobación de Viagra por parte de la FDA está restringida a su uso bajo la supervisión de un profesional de la salud autorizado. Este ingrediente no declarado puede interactuar con los nitratos que se encuentran en algunos medicamentos de venta con receta, como la nitroglicerina, y puede reducir la presión arterial a niveles peligrosos. Las personas con diabetes, presión arterial alta, colesterol alto o enfermedad cardíaca suelen tomar nitratos.

El diclofenaco es un antiinflamatorio no esteroideo (AINE). Los AINE pueden aumentar el riesgo de eventos cardiovasculares, como el ataque cardíaco y el accidente cerebrovascular, así como daños gastrointestinales graves, que incluyen sangrado, ulceración y perforación fatal del estómago y los intestinos. Este ingrediente oculto también puede interactuar con otros

- Complete y envíe el informe en línea en el Formulario de notificación voluntaria en línea de MedWatch, <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/medwatch/> o
- Descargue y complete el formulario, luego envíelo por fax al 1-800-FDA-0178.

Nota: Esta notificación es para informar al público sobre productos que pueden comercializarse como suplementos dietéticos o alimentos convencionales con ingredientes y sustancias químicas ocultos. Estos productos generalmente se promocionan para mejorar la potencia sexual, perder peso, aliviar el dolor y desarrollar los músculos del cuerpo y, a menudo, se presentan como "totalmente naturales". La FDA no puede probar e identificar todos los productos comercializados como suplementos dietéticos que tienen ingredientes ocultos potencialmente dañinos. Los consumidores deben tener cuidado antes de comprar cualquier producto de las categorías mencionadas anteriormente.

medicamentos y aumentar significativamente el riesgo de eventos adversos, en particular cuando los consumidores usan varios productos que contienen AINE.

Los profesionales de la salud y los consumidores deben informar los eventos adversos o efectos secundarios relacionados con el uso de este producto al Programa de Información de Seguridad y Notificación de Eventos Adversos MedWatch de la FDA:

- Complete y envíe el informe en línea en el Formulario de Notificación Voluntaria en Línea de MedWatch <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/medwatch/>, o
- Descargue y complete el formulario, luego envíelo por fax al 1-800-FDA-0178.

Nota: Esta notificación es para informar al público sobre productos que pueden comercializarse como suplementos dietéticos o alimentos convencionales con ingredientes y sustancias químicas ocultos. Estos productos generalmente se promocionan para mejorar la función sexual, perder peso, aliviar el dolor y desarrollar los músculos del cuerpo y, a menudo, se presentan como "totalmente naturales". La FDA no puede probar e identificar todos los productos comercializados como suplementos dietéticos que tienen ingredientes ocultos potencialmente dañinos. Los consumidores deben tener cuidado antes de comprar cualquier producto de las categorías anteriores.

**VITAFER-L Gold 10 ml puede ser perjudicial debido a un ingrediente farmacológico oculto***(VITAFER-L Gold 10ml may be harmful due to hidden drug ingredient)*

FDA, 11 de noviembre de 2024

<https://www.fda.gov/drugs/medication-health-fraud/vitafer-l-gold-10ml-may-be-harmful-due-hidden-drug-ingredient>Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2025; 28 (1)***Tags: suplementos que contienen fármacos, tadalafilo**

La FDA recomienda a los consumidores no comprar ni usar VITAFER-L Gold 10 ml, un producto que se promociona para aumentar la energía y la potencia sexual en varios sitios web, incluido [www.amazon.com](http://www.amazon.com).

Los análisis de laboratorio de la FDA confirmaron que VITAFER-L Gold 10 ml contiene tadalafilo, y no figura en la etiqueta del producto.

El tadalafilo es el ingrediente activo del medicamento de venta con receta Cialis, aprobado por la FDA, que se utiliza para tratar la disfunción eréctil. La aprobación de Cialis por parte de la FDA está restringida a su uso bajo la supervisión de un profesional de la salud autorizado. Este ingrediente no declarado puede interactuar con los nitratos que se encuentran en algunos medicamentos de venta con receta, como la nitroglicerina, y puede reducir la presión arterial a niveles peligrosos. Las personas con diabetes, presión arterial alta, colesterol alto o enfermedades cardíacas suelen tomar nitratos.

Los profesionales de la salud y los consumidores deben informar los eventos adversos o efectos secundarios relacionados con el uso de este producto al Programa de Información de Seguridad y Notificación de Eventos Adversos MedWatch de la FDA:

- Complete y envíe el informe en línea en el Formulario de Notificación Voluntaria en Línea de MedWatch <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/medwatch/>, o
- Descargue y complete el formulario, luego envíelo por fax al 1-800-FDA-0178.

Nota: Esta notificación es para informar al público sobre productos que pueden comercializarse como suplementos dietarios o alimentos convencionales con ingredientes y sustancias químicas ocultas. Estos productos generalmente se promocionan para mejorar la función sexual, perder peso, aliviar el dolor y desarrollar los músculos del cuerpo y, a menudo, se presentan como "totalmente naturales". La FDA no puede probar e identificar todos los productos comercializados como suplementos dietéticos que tienen ingredientes ocultos potencialmente dañinos. Los consumidores deben tener cuidado antes de comprar cualquier producto de las categorías anteriores.

**Alerta sanitaria en Estados Unidos: la FDA exige el retiro inmediato de un suplemento dietético**

Martin Mena

*Mundo Deportivo*, 14 de diciembre de 2024<https://www.mundodeportivo.com/us/actualidad/20241214/711014/alerta-sanitaria-estados-unidos-exigen-retiro-suplemento-dietetico.html>

La FDA de Estados Unidos emitió una alerta urgente tras identificar riesgos graves asociados a un suplemento dietético. Este retiro afecta a todo el país debido a la presencia de ingredientes no declarados que podrían poner en peligro la salud de los consumidores.

**Salud en USA: suplemento dietético retirado**

La compañía Buy-herbal.com ha iniciado el retiro voluntario de todos los lotes de sus cápsulas Nhan Sam Tuyet Lien Truy Phong Hoan, comercializadas como tratamiento para la gota y lumbalgia. Las pruebas realizadas por la FDA revelaron que estas cápsulas contienen los siguientes componentes no declarados:

- **Furosemida:** un potente diurético utilizado para tratar insuficiencia cardíaca, hipertensión y edema.
- **Dexametasona:** un corticosteroide empleado para tratar inflamaciones graves, cuya administración indebida puede ocasionar efectos secundarios severos.
- **Clorfeniramina:** un antihistamínico que, en dosis no controladas, puede provocar somnolencia, pérdida de coordinación, convulsiones y otros problemas neurológicos.

Estos ingredientes, al no ser declarados en la etiqueta, representan un alto riesgo para los consumidores, especialmente para aquellos con condiciones preexistentes o que ya toman medicamentos similares.

**Alerta en Estados Unidos: riesgos para la salud**

El consumo de estos componentes no declarados puede tener consecuencias graves, incluyendo:

- Reacciones adversas inesperadas.
- Sobredosis de medicamentos, especialmente en el caso de la clorfeniramina.
- Complicaciones severas en personas con enfermedades cardíacas, hipertensión o problemas renales.

En casos extremos, estos efectos pueden resultar mortales, subrayando la importancia del control riguroso de los productos comercializados.

**¿Qué deben hacer los consumidores afectados?**

La FDA recomienda a quienes hayan adquirido estas cápsulas seguir las siguientes indicaciones:

- Dejar de consumir el producto inmediatamente.
- Contactar a la empresa a través del correo electrónico [info@buy-herbal.com](mailto:info@buy-herbal.com) para solicitar un reembolso.
- Informar a su médico o proveedor de salud sobre el consumo del suplemento para evaluar posibles efectos secundarios.

Además, si alguien ha experimentado síntomas adversos tras consumir el producto, debe reportarlo al programa MedWatch de la FDA para contribuir al seguimiento del caso.

### Salud en USA: la importancia de la regulación en la industria de suplementos

Este caso pone en evidencia la necesidad de una **supervisión** estricta en la producción y comercialización de suplementos dietéticos, que a menudo se presentan como alternativas naturales pero pueden contener ingredientes farmacológicos no autorizados.

La FDA reafirma su compromiso de **proteger** la salud pública, instando a los consumidores a mantenerse informados y verificar la seguridad de los productos que adquieren.

## Solicitudes y Cambios al Etiquetado/Ficha Técnica

### Nueva información de seguridad procedente de la evaluación periódica de los datos de farmacovigilancia

AEMPS, noviembre 2024

<https://www.aemps.gob.es/informa/boletin-sobre-seguridad-de-medicamentos-de-uso-humano-noviembre-de-2024/>

#### Antagonistas de los receptores de angiotensina II

**(olmesartán, irbesartán, valsartán, losartán, candesartán, eprosartán y telmisartán), solos o en combinación: angioedema intestinal.** Se han notificado casos de angioedema intestinal en pacientes tratados con antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA-II). Estos pacientes presentaron dolor abdominal, náuseas, vómitos y diarrea, síntomas que desaparecieron tras la interrupción del tratamiento. Si se diagnostica angioedema intestinal, hay que suspender el tratamiento con ARA-II y vigilar a los pacientes adecuadamente hasta la resolución completa de los síntomas.

Además, el angioedema intestinal se añade como una reacción adversa de frecuencia rara en losartán, olmesartán e irbesartán y de frecuencia muy rara en valsartán y candesartán. También se incluye una advertencia sobre este riesgo en las fichas técnicas de otros ARA-II como eprosartán y telmisartán.

**Belimumab: reacciones adversas cutáneas graves.** Se han notificado casos de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET), que pueden ser potencialmente mortales. Hay que informar a los pacientes de los signos y síntomas de SSJ y NET y vigilarlos estrechamente para detectar reacciones cutáneas. Si aparecen signos y síntomas que sugieran estas reacciones, hay que suspender inmediatamente el tratamiento con belimumab, no reanudar en ningún momento y considerar un tratamiento alternativo.

Se añaden el SSJ y la NET como reacciones adversas de frecuencia no conocida.

**Esomeprazol: reacciones adversas cutáneas graves.** Se han notificado casos de reacciones adversas cutáneas graves como eritema multiforme (EM), SSJ, NET y reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS, por sus siglas en inglés) que pueden ser potencialmente mortales.

Es necesario informar a los pacientes acerca de los signos y síntomas de estas reacciones y de la necesidad de buscar atención médica inmediatamente si aparecen. En este caso, hay que suspender el tratamiento con esomeprazol inmediatamente, prestar atención médica según sea necesario y no reanudar este tratamiento en ningún momento.

Se añade DRESS como una reacción adversa con frecuencia muy rara. El resto de las reacciones adversas cutáneas graves ya estaban descritas.

**Paracetamol/clorfenamina maleato: metahemoglobinemia, coagulación intravascular diseminada.** El paracetamol debe administrarse con precaución en pacientes con déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD), porque puede provocar metahemoglobinemia y anemia hemolítica.

Además, se añade que una sobredosis de paracetamol puede provocar coagulación intravascular diseminada.

#### Siponimod: síndrome inflamatorio de reconstitución inmune.

Se ha notificado el síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (IRIS, por sus siglas en inglés) en pacientes tratados con moduladores del receptor de la esfingosina 1-fosfato (S1P), incluyendo el siponimod, que han interrumpido el tratamiento como consecuencia de haber desarrollado una leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP). El IRIS se manifiesta como un deterioro clínico del estado del paciente que puede ser rápido, provocando complicaciones neurológicas graves o la muerte, y frecuentemente se asocia a cambios característicos en la resonancia magnética. El tiempo de aparición del IRIS en pacientes con LMP suele ser de semanas a meses después de haber discontinuado el tratamiento con el modulador del receptor S1P. Hay que vigilar estrechamente al paciente tras interrumpir el tratamiento con siponimod en el contexto de una LMP por el riesgo de desarrollar un IRIS, e iniciar el tratamiento adecuado de la inflamación asociada.

Se añade el síndrome inflamatorio de reconstitución inmune como una reacción adversa rara y, además, el melanoma maligno, como reacción adversa poco frecuente.

**Vardenafilo: reacciones adversas cutáneas graves.** Se han notificado casos de síndrome de SSJ y NET, que pueden ser potencialmente mortales.

Si aparecen signos o síntomas que sugieran estas reacciones, hay que interrumpir inmediatamente el tratamiento con vardenafilo y no reiniciarlo en ningún momento.

Se añaden el SSJ y la NET como reacciones adversas de frecuencia no conocida.

Además, se añade la coriorretinopatía serosa central como reacción adversa de frecuencia no conocida.

### Nueva información de seguridad procedente de la evaluación periódica de los datos de farmacovigilancia

AEMPS, septiembre 2024

<https://www.aemps.gob.es/informa/boletin-sobre-seguridad-de-medicamentos-de-uso-humano-septiembre-de-2024/#>

**Amiodarona: disfunción primaria del injerto postrasplante cardíaco.** El uso de amiodarona en la persona receptora del trasplante antes del trasplante de corazón se ha asociado a un mayor riesgo de disfunción primaria del injerto (DPI). La DPI es una complicación potencialmente mortal que se presenta como una disfunción ventricular izquierda, derecha o biventricular que ocurre dentro de las primeras 24 horas de la cirugía de trasplante, sin una causa secundaria identificable. La DPI grave puede ser irreversible.

Hay que considerar el uso de un medicamento antiarrítmico alternativo con la máxima antelación en pacientes en lista de espera para trasplante de corazón.

Se añade la disfunción primaria del injerto postrasplante cardíaco como una reacción adversa de frecuencia no conocida.

**Amitriptilina: reacciones adversas cutáneas graves.** Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves, incluidas reacciones farmacológicas con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), que pueden ser potencialmente mortales o mortales, en asociación con el tratamiento con amitriptilina. La mayoría de estas reacciones se produjeron en un plazo de 2 a 6 semanas.

En el momento de la prescripción, se advertirá a los pacientes sobre los signos y síntomas y se les vigilará estrechamente para detectar reacciones cutáneas. Si aparecen signos y síntomas indicativos de estas reacciones, hay que suspender inmediatamente el tratamiento con amitriptilina, no reanudarlo en ningún momento y considerar un tratamiento alternativo, según proceda.

Se añade DRESS como una reacción adversa de frecuencia no conocida.

**Brivaracetam: reacciones adversas cutáneas graves.** Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves, incluido el síndrome de Stevens-Johnson, que pueden poner en peligro la vida o resultar mortales, en asociación con el tratamiento con brivaracetam.

En el momento de la prescripción, se advertirá a los pacientes sobre los signos y síntomas y se les vigilará estrechamente para detectar reacciones cutáneas. Si aparecen signos y síntomas indicativos de estas reacciones, hay que suspender inmediatamente el tratamiento con brivaracetam y considerar un tratamiento alternativo.

Se añade el síndrome de Stevens-Johnson como una reacción adversa de frecuencia no conocida.

**Macrogol 3350 (vía oral): convulsiones, rotura esofágica.** Se han notificado casos de convulsiones asociadas al uso de

macrogol 3350 con electrolitos para la preparación intestinal en pacientes con o sin antecedentes de convulsiones. Estos casos se han relacionado principalmente con anomalías electrolíticas como hiponatremia grave. Hay que tener precaución al prescribir macrogol 3350 con electrolitos en pacientes con antecedentes de convulsiones, mayor riesgo de convulsiones o riesgo de alteraciones electrolíticas. En caso de síntomas neurológicos, hay que corregir las anomalías de líquidos y electrolitos.

También se han notificado casos de rotura esofágica (síndrome de Boerhaave) asociados a vómitos excesivos tras la ingesta de macrogol 3350 con electrolitos para la preparación intestinal, principalmente en pacientes de edad avanzada. Hay que aconsejar a los pacientes que detengan la administración y busquen atención médica inmediata si presentan vómitos incoercibles y posterior dolor en el pecho, cuello y abdomen, disfagia, hematemesis o disnea.

Se añaden convulsiones y rotura esofágica (síndrome de Boerhaave) como reacciones adversas de frecuencia no conocida.

**Odevixibat: alteraciones hepáticas.** Se han notificado elevaciones de ALT y AST en pacientes que recibieron odevixibat. Hay que realizar pruebas de función hepática en los pacientes antes de iniciar el tratamiento con odevixibat y durante el mismo.

Se añade ALT elevada como una reacción adversa muy frecuente y AST elevada como una reacción adversa frecuente.

**Secukinumab: reactivación del virus de la hepatitis B.** Puede producirse una reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) en pacientes tratados con secukinumab. Por lo tanto, hay que considerar la realización de pruebas para detectar la infección por el VHB en los pacientes que vayan a iniciar el tratamiento con secukinumab, de acuerdo con las directrices clínicas para inmunosupresores.

Es necesario controlar a los pacientes con serología positiva del VHB para detectar signos clínicos y analíticos de reactivación del VHB durante el tratamiento con secukinumab. Si se produce una reactivación del VHB durante el tratamiento con secukinumab, hay que considerar la suspensión del tratamiento y tratar a los pacientes de acuerdo con las directrices clínicas.

Además, se añade angioedema como una reacción adversa de frecuencia rara y eccema como una reacción adversa frecuente.

**Valproato: reacciones adversas cutáneas graves, angioedema, interacciones.** Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves, como síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y DRESS, eritema multiforme y angioedema, en asociación con el tratamiento con valproato. Es importante

informar a los pacientes sobre los signos y síntomas de estas manifestaciones cutáneas graves y vigilarlos estrechamente. En caso de que se observen signos de reacciones adversas cutáneas graves o angioedema, hay que realizar una evaluación rápida e interrumpir el tratamiento si se confirma el diagnóstico.

El tratamiento concomitante de valproato y clozapina puede dar lugar a una interacción y aumentar el riesgo de neutropenia y

miocarditis inducida por clozapina. Si es necesario el uso concomitante de valproato con clozapina, se requiere una cuidadosa monitorización de ambos tratamientos.

Además, se añade hiperpigmentación como una reacción adversa de frecuencia desconocida y se especifica el origen eosinofílico del derrame pleural, ya conocido como reacción adversa de valproato.

### Acetato de medroxiprogesterona: meningioma

AEMPS, septiembre de 2024

<https://www.aemps.gob.es/informa/boletin-sobre-seguridad-de-medicamentos-de-uso-humano-septiembre-de-2024/#>

Se han notificado casos de meningioma en pacientes tratadas con acetato de medroxiprogesterona después de un uso prolongado de varios años. Hay que supervisar a las pacientes que reciben altas dosis de acetato de medroxiprogesterona para detectar signos y síntomas de meningioma siguiendo la práctica clínica habitual.

Indicaciones no oncológicas: si una paciente es diagnosticada de meningioma, hay que suspender el tratamiento como medida de precaución.

Indicaciones oncológicas: si una paciente es diagnosticada de meningioma, es necesario valorar la necesidad de continuar el tratamiento de manera individualizada, valorando los beneficios y riesgos.

En algunos casos, se ha observado una reducción del meningioma tras la suspensión del tratamiento.

Se añade meningioma como una reacción adversa de frecuencia no conocida.

### Corticosteroides: cambios tardíos en el etiquetado/ficha técnica de seguridad a raíz de una petición de Public Citizen

(Corticosteroids: Belated Safety Labeling Changes Prompted by a Public Citizen Petition)

Worst Pills, Best Pills. Enero de 2025

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2025; 28 (1)*

**Tags:** budesónida, dexametasona, hidrocortisona, metilprednisolona, prednisolona, prednisona, triamcinolona, corticosteroides, sarcoma de Kaposi, reactivar infecciones, tuberculosis

Producidos por las glándulas suprarrenales, los corticosteroides (término que engloba a las hormonas esteroideas y que incluye a los glucocorticosteroides [también denominados glucocorticoides]) influyen en el metabolismo de los carbohidratos, las grasas y las proteínas, así como en otras funciones del organismo [1]. Los corticosteroides sintéticos están disponibles en formulaciones sistémicas (orales e inyectables) (véanse ejemplos en el Cuadro), así como en formas inhaladas, nasales, oftálmicas (para los ojos) y tópicas. Debido a que suprimen las respuestas inflamatorias e inmunitarias, los corticosteroides se utilizan ampliamente para tratar muchas patologías (como el asma, la enfermedad inflamatoria intestinal y la artritis reumatoide) y para prevenir el rechazo de órganos en los pacientes que han recibido un trasplante.

El uso de corticosteroides se asocia a numerosos efectos adversos que se incluyen en las etiquetas de estos fármacos, como hipertensión arterial, niveles elevados de azúcar en sangre, úlceras gastrointestinales y osteoporosis (pérdida de masa ósea) [2].

En julio de 2011, el Grupo de Investigación en Salud de Public Citizen solicitó a la FDA que exigiera ciertas advertencias de seguridad adicionales en las etiquetas de los glucocorticosteroides [3]. En febrero de 2024, la FDA finalmente accedió parcialmente a nuestra petición [4].

De aquí en adelante, este artículo utilizará el término corticosteroides, en consonancia con la forma en que la FDA se refiere a esta clase de fármacos.

#### Cuadro: Ejemplos de corticosteroides sistémicos de uso habitual

Nombre genérico	Marca
budesonida	Entocort EC, Eohilia, Tarpeyo
dexametasona	Hemady
hidrocortisona	Alkindi Sprinkle, Cortef, Solu-Cortef
metilprednisolona	Depo-Medrol, Medrol, Solu-Medrol
prednisolona	Orapred ODT, Prelone
prednisona	solo en genéricos
triamcinolona	Kenalog

#### Petición de Public Citizen y cambios relacionados en el etiquetado/ficha técnica

En la petición que presentamos en 2011, solicitamos a la FDA que exigiera la revisión de las etiquetas de todos los corticosteroides sintéticos, para que se incluyeran advertencias sobre el aumento del riesgo de sufrir sarcoma de Kaposi (un tipo de cáncer que forma lesiones en el tracto gastrointestinal, los pulmones o la piel), así como el riesgo de que se activaran infecciones latentes causadas por diversos patógenos (como *Ameba*, *Candida*, *Cryptococcus*, *Mycobacterium*, *Nocardia*, *Pneumocystis* y *Toxoplasma*) [5].

Del mismo modo, pedimos a la agencia que exigiera advertencias

universales en las etiquetas de los corticosteroides sobre un posible efecto adverso relacionado con los ojos, llamado coriorretinopatía serosa central (que se caracteriza por la acumulación de líquido bajo la retina que puede causar visión central borrosa e incluso desprender la retina). En particular, descubrimos que este efecto adverso no figuraba en el 87% de las etiquetas que revisamos, incluidas las de las formulaciones de *prednisona*.

Por último, pedimos a la FDA que revisara las etiquetas de todos los corticosteroides, según procediera, y que exigiera más cambios en el etiquetado/ficha técnica para garantizar que otros datos importantes sobre el uso y la seguridad de estos medicamentos se presentaran de forma consistente.

En su carta de respuesta de febrero de 2024, la FDA aceptó nuestras peticiones relativas a los riesgos de sarcoma de Kaposi y activación de infecciones latentes [6]. Por tanto, desde junio de 2024, se han incorporado advertencias estandarizadas relativas a estos riesgos en las etiquetas de los productos con corticosteroides sistémicos (Ver cuadro abajo) [7]. La agencia no exigió estas advertencias para los corticosteroides que se administran por vías de administración localizadas (como por vía tópica o por inhalación).

Aunque recibimos con satisfacción estas nuevas advertencias de seguridad suscitadas por nuestra petición, nos alarma la extrema tardanza de la FDA. De hecho, la agencia pudo haber exigido fácilmente los cambios en el etiquetado de seguridad explicados en nuestra petición, hace más de una década, para advertir al público sobre los riesgos de estos medicamentos ampliamente utilizados.

Es importante destacar que la FDA denegó nuestra petición en relación con el riesgo de coriorretinopatía serosa central y también se negó a revisar todas las demás etiquetas pertinentes para garantizar que otros datos importantes sobre el uso y la seguridad de los corticosteroides se presentaran de manera consistente.

#### **Cuadro: Ejemplos de corticosteroides sistémicos comunes**

Los corticosteroides suprimen el sistema inmunitario y aumentan el riesgo de infección por cualquier agente patógeno (incluyendo patógenos virales, bacterianos, fúngicos, protozoarios o helmintos). Los corticosteroides pueden reducir la resistencia a nuevas infecciones, exacerbar infecciones existentes, aumentar el riesgo de propagación de infecciones, aumentar el riesgo de reactivación o exacerbación de infecciones latentes y enmascarar algunos signos de infección.

Las infecciones asociadas a los corticosteroides pueden ser leves, pero también graves y, en ocasiones, mortales. La tasa de complicaciones infecciosas aumenta con el incremento de las dosis de corticosteroides.

Monitoree el desarrollo de infección y considere suspender el corticosteroide o reducir la dosis, según sea necesario.

No administre corticosteroides por inyección en una bursa, articulación, tendón o lesión cuando haya una infección local aguda.

**Tuberculosis:** Si se utiliza un medicamento corticosteroide para

tratar a pacientes con tuberculosis latente o reactividad a la tuberculina, puede producirse una reactivación de la tuberculosis. Vigile estrechamente a dichos pacientes para detectar la reactivación. Durante el tratamiento prolongado con corticosteroides, los pacientes con tuberculosis latente o reactividad a la tuberculina deben recibir quimioprofilaxis.

#### **Infecciones virales por varicela-zóster (herpes zóster) y sarampión:**

La varicela y el sarampión pueden tener un curso grave, o incluso mortal, en pacientes que no están inmunizados y que toman corticosteroides. En los pacientes que reciben tratamiento con corticosteroides y que no han padecido estas enfermedades o no son inmunes, se debe tener especial cuidado para evitar la exposición a la varicela y el sarampión:

- Si un paciente que recibe tratamiento con corticosteroides se expone a la varicela, puede estar indicada la profilaxis con inmunoglobulina contra la varicela zóster. Si se desarrolla varicela, puede considerarse el tratamiento con agentes antivirales.
- Si un paciente que recibe tratamiento con corticosteroides se expone al sarampión, puede estar indicada la profilaxis con inmunoglobulina.

**Reactivación del virus de la hepatitis B:** La reactivación del virus de la hepatitis B puede ocurrir en pacientes portadores de hepatitis B tratados con dosis inmunosupresoras de corticosteroides. La reactivación también puede ocurrir con poca frecuencia en pacientes que reciben tratamiento con corticosteroides y que parecen haber superado la infección por hepatitis B.

Antes de iniciar un tratamiento inmunosupresor (tan prolongado) con corticosteroides, los pacientes deben someterse a pruebas de detección de la infección por hepatitis B. A los pacientes que presenten indicios de infección por hepatitis B, se recomienda que consulten a un médico que tenga experiencia en el tratamiento de la hepatitis B, con el fin de informarse sobre el monitoreo de la enfermedad y considerar un tratamiento antiviral contra la misma.

**Micosis:** Los corticosteroides pueden exacerbar las micosis sistémicas; por lo tanto, evite el uso de corticosteroides cuando se presenten dichas infecciones, a menos que se necesite el tratamiento con los mismos para controlar las reacciones medicamentosas. Para pacientes que reciben tratamiento crónico con corticosteroides y que desarrollan micosis sistémicas, se recomienda la suspensión de estos fármacos o la reducción de las dosis.

**Amebiasis:** Debido a que los corticosteroides pueden activar la amebiasis latente, se recomienda descartar la amebiasis latente o la amebiasis activa, antes de iniciar la terapia con corticosteroides, en pacientes que han pasado tiempo en los trópicos o en aquellos que presentan diarrea inexplicable.

**Infestación por *Strongyloides stercoralis* (lombrices intestinales):** Los corticosteroides deben utilizarse con gran precaución en pacientes de los que se sepa o se sospeche que padecen una infestación por *Strongyloides*. En estos pacientes, la inmunosupresión inducida por los corticosteroides puede dar

lugar a una hiperinfección por *Strongyloides* y a una diseminación con migración larvaria generalizada, a menudo acompañada de enterocolitis grave y sepsis por Gramnegativos potencialmente mortal (afección en la que las bacterias entran en el torrente sanguíneo).

**Malaria cerebral:** evite el uso de corticosteroides en pacientes con malaria cerebral.

**Sarcoma de Kaposi:** Se han notificado casos de sarcoma de Kaposi en pacientes que reciben tratamiento con corticosteroides, con mayor frecuencia para enfermedades crónicas. La interrupción de los corticosteroides puede dar lugar a una mejoría clínica del sarcoma de Kaposi.

\*Parafraseado a partir de la redacción de la FDA. Tenga en cuenta que la agencia exigió advertencias modificadas para Alkindi Sprinkle y Tarpeyo.

### Qué hacer

Si está tomando corticosteroides o está pensando en tomarlos, comente sus posibles riesgos y beneficios con su médico. Para reducir sus riesgos, intente utilizar la dosis efectiva más baja de corticosteroides, durante el menor tiempo posible, e intente utilizar formas no sistémicas, si es posible.

## Fezolinetant (▼ Veoza): nuevas recomendaciones para prevenir el daño hepático

AEMPS, 2 de diciembre de 2024

<https://www.aemps.gob.es/informa/fezolinetant-veoza-nuevas-recomendaciones-para-prevenir-el-dano-hepatico/>

- Se han notificado casos de daño hepático con fezolinetant, medicamento indicado para el tratamiento de los sofocos y sudores nocturnos moderados a graves asociados a la menopausia
- Tras la revisión de toda la evidencia disponible, el PRAC ha establecido nuevas recomendaciones para el control de la función hepática

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) informa de las nuevas recomendaciones establecidas por el Comité de Evaluación de Riesgos de Farmacovigilancia europeo (PRAC, por sus siglas en inglés) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), en relación con el riesgo de daño hepático de fezolinetant.

Fezolinetant, es un medicamento comercializado con el nombre de Veoza, indicado para el tratamiento de los sofocos y sudores nocturnos moderados a graves asociados a la menopausia. Para más información, consultar la [ficha técnica](#) (información para profesionales sanitarios) y el [prospecto](#) (información para la ciudadanía).

El PRAC inició la revisión a raíz de la notificación de una serie de casos de pacientes con enzimas hepáticas elevadas por encima de 10 veces el límite superior de la normalidad, acompañadas de elevaciones de bilirrubina y/o fosfatasa alcalina. Algunos de los casos presentaban signos o síntomas sugestivos de daño hepático, como cansancio, prurito, ictericia, coluria, falta de apetito o dolor abdominal. Si bien las elevaciones de enzimas hepáticas se

### Referencias

1. Adrenal steroids. *Worst Pills, Best Pills News*. July 9, 2007. <https://www.worstpills.org/chapters/view/18>. Accessed November 4, 2024.
2. Edenbridge Pharmaceuticals. Label: dexamethasone (HEMADY). June 2024. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2024/211379s0061bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/211379s0061bl.pdf). Accessed November 4, 2024.
3. Public Citizen. Petition requesting warnings on the labels of glucocorticosteroids including prednisone. July 26, 2011. <https://www.citizen.org/article/petition-requesting-warnings-on-the-labels-of-glucocorticosteroids-including-prednisone/>. Accessed November 4, 2024.
4. Food and Drugs Administration. Response to Public Citizen's 2011 petition regarding requesting warnings on the labels of glucocorticosteroids. February 8, 2024. [https://www.citizen.org/wp-content/uploads/FDA-2011-P-0604-0006\\_attachment\\_1.pdf](https://www.citizen.org/wp-content/uploads/FDA-2011-P-0604-0006_attachment_1.pdf). Accessed November 4, 2024.
5. Public Citizen. Petition requesting warnings on the labels of glucocorticosteroids including prednisone. July 26, 2011. <https://www.citizen.org/article/petition-requesting-warnings-on-the-labels-of-glucocorticosteroids-including-prednisone/>. Accessed November 4, 2024.
6. Food and Drugs Administration. Response to Public Citizen's 2011 petition regarding requesting warnings on the labels of glucocorticosteroids. February 8, 2024. [https://www.citizen.org/wp-content/uploads/FDA-2011-P-0604-0006\\_attachment\\_1.pdf](https://www.citizen.org/wp-content/uploads/FDA-2011-P-0604-0006_attachment_1.pdf). Accessed November 4, 2024.
7. *Ibid.*

observaron ya en los ensayos clínicos y aparecen descritas en la ficha técnica, tras la revisión de toda la evidencia disponible, se han establecido nuevas recomendaciones para el control de la función hepática:

- Realizar pruebas de función hepática antes de iniciar el tratamiento.
- Realizar pruebas mensuales de función hepática durante los tres primeros meses de tratamiento y, posteriormente, según criterio clínico. También deben realizarse si hay síntomas que sugieran que puede haber daño hepático.
- En caso de alteración de la función hepática, repetir las pruebas hasta que los parámetros se hayan normalizado.
- Suspender el tratamiento en ciertos casos de elevación de transaminasas y bilirrubina o cuando la elevación de las transaminasas se acompañe de signos o síntomas que sugieran daño hepático.

La información actualizada se incorporará a la ficha técnica y al prospecto de fezolinetant, y se podrán consultar en el Centro de Información *Online* de Medicamentos de la AEMPS ([CIMA](#)).

### Información para pacientes

- Fezolinetant es un medicamento comercializado con el nombre de Veoza utilizado para reducir los sofocos o sudores nocturnos de moderados a graves asociados a la menopausia. Este medicamento puede causar daño en el hígado.

- Antes de empezar a tomar fezolinetant (Veoza) se le hará un análisis de sangre para comprobar cómo funciona su hígado. Este control se repetirá periódicamente durante los tres primeros meses de tratamiento y posteriormente a intervalos regulares si su médico lo solicita.
- Si experimenta los siguientes síntomas consulte a un médico de inmediato, ya que podrían indicar daño en el hígado: cansancio, picor en la piel, coloración amarillenta de la piel y los ojos, orina oscura, heces de color claro, náuseas o vómitos, pérdida de apetito y/o dolor de estómago.

(▼) Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, es importante notificar las sospechas de reacciones adversas. Puede consultar la forma de hacerlo en la ficha técnica y el prospecto del medicamento.

**Nota de Salud y Fármacos:** La FDA había hecho lo mismo en septiembre pasado. Puede leer la nota en: La FDA agrega una advertencia sobre la rara aparición de lesiones hepáticas graves con el uso de Veozah (fezolinetant) para los sofocos debidos a la menopausia. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/la-fda-agrega-una-advertencia-sobre-la-rara-aparicion-de-lesiones-hepaticas-graves-con-el-uso-de>

### GLP-1. La FDA añade una nueva advertencia a los medicamentos GLP-1— Las etiquetas ahora advierten sobre el riesgo de aspiración pulmonar (FDA Adds New Warning to GLP-1 Drugs — Labels now caution about pulmonary aspiration risk)

Kristen Monaco

MedPage Today, 8 de noviembre de 2024

<https://www.medpagetoday.com/surgery/anesthesiology/112821>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2025; 28 (1)

**Tags:** semaglutida, Ozempic, Wegovy, Rybelsusse, tirzepatida, Mounjaro, Zepbound, dulaglutida, Trulicity, exenatida, Byetta, Bydureon BCis, liraglutida, Victoza, Saxendase, lixisenatida, Adlyxin

Las etiquetas/fichas técnicas de todos los agonistas del receptor GLP-1 ahora incluyen una advertencia sobre el riesgo de aspiración pulmonar durante la anestesia general o la sedación profunda.

La advertencia afecta a todos los tratamientos que contienen agonistas del receptor GLP-1, incluyendo la semaglutida (Ozempic, Wegovy, Rybelsusse), tirzepatida (Mounjaro, Zepbound), dulaglutida (Trulicity), exenatida (Byetta, Bydureon BCis), liraglutida (Victoza, Saxendase) y lixisenatida (Adlyxin).

Esta clase de fármacos, que incluye a los medicamentos inyectables y de administración oral que se usan para bajar de peso y para tratar la diabetes, retrasa el vaciamiento gástrico, lo que aumenta el riesgo de aspiración y regurgitación bajo anestesia.

"Ha habido informes posteriores a la comercialización, raros, de casos de aspiración pulmonar en pacientes tratados con agonistas del receptor GLP-1 que se sometieron a cirugías electivas o procedimientos que requerían anestesia general o sedación profunda y que tenían contenido gástrico residual a pesar de haber seguido las recomendaciones de ayuno preoperatorio", afirman las etiquetas actualizadas. Como resultado, los pacientes que consumen un agente GLP-1 deben informar a los proveedores de atención médica sobre cualquier cirugía o procedimiento planificado.

A pesar de la advertencia, las nuevas etiquetas no ofrecen recomendaciones para mitigar el riesgo de aspiración pulmonar (como una suspensión temporal antes de la cirugía o una modificación del ayuno preoperatorio), y las autoridades se defienden afirmando que los datos disponibles son insuficientes. En los últimos tiempos, la idea de interrumpir el uso de GLP-1

antes de la cirugía ha dividido a los anestesiólogos [1], ya que algunas investigaciones indican un bajo riesgo de aspiración con el uso de GLP-1 [2], y otros estudios sugieren lo contrario [3].

La semana pasada, la Sociedad Estadounidense de Anestesiólogos (ASA), junto con varias otras sociedades médicas, revirtió su guía de 2023 [4], que originalmente recomendaba una suspensión de los agentes GLP-1 inyectables y orales de una semana y de un día, respectivamente, antes de una cirugía electiva.

En cambio, la nueva guía de la ASA [5] establece que la mayoría de los pacientes pueden continuar con su medicación hasta el día de la cirugía, pero deben seguir una dieta líquida durante 24 horas antes del procedimiento, según las circunstancias específicas.

#### Referencia

1. Randy Dottinga. New Weight-Loss Drugs Spark Debate About Safety During Surgery— Some anesthesiologists think current guidelines don't go far enough. Medpage Today, 8 de septiembre de 2023 <https://www.medpagetoday.com/special-reports/exclusives/106240>
2. Nicole Lou. No X-Ray Proof of Rare Surgical Complication Tied to GLP-1 Agonists — Conundrum of holding meds continues following conflicting reports of aspiration events. Medpage Today, 22 de octubre de 2024 <https://www.medpagetoday.com/meetingcoverage/asa/112514>
3. Kristen Monaco. One-Week GLP-1 Agonist Hold Not Enough Before Anesthesia? — Even following this rule, increased residual gastric content still prevalent. MedPage Today, March 7, 2024 <https://www.medpagetoday.com/surgery/anesthesiology/109066>
4. Kristen Monaco. ASA: Hold GLP-1 Agonists Before Elective Surgery — Or else run the risk of aspirating under anesthesia due to delayed gastric emptying. MedPage Today, June 30, 2023 <https://www.medpagetoday.com/anesthesiology/generalsurgery/105297>
5. Kristen Monaco. ASA Advises No Longer Holding GLP-1 Agents Prior to Surgery for Most Patients — New guidance replaces earlier rec of a 1-week and 1-day hold of injectable and oral GLP-1 agents. MedPage Today, October 30, 2024 <https://www.medpagetoday.com/surgery/anesthesiology/112653>

**Onasemnogén abeparvovec (Zolgensma)**

AEMPS, septiembre 2024

<https://www.aemps.gob.es/informa/boletin-sobre-seguridad-de-medicamentos-de-uso-humano-septiembre-de-2024/#>

Se actualizan los materiales de este medicamento para adaptarlo a las últimas revisiones de la ficha técnica en relación con la hepatotoxicidad, la trombocitopenia transitoria y la microangiopatía trombótica.

(<https://cima.aemps.es/cima/materiales.do>)

Además, se actualizan los mensajes de seguridad en la guía de información para cuidadores y se modifica la guía para el médico

enfatisando la necesidad de consultar con un especialista en caso de que los pacientes no respondan a los corticoides.

Material para pacientes (guía para cuidadores <https://cima.aemps.es/cima/DocsPub/16/3007>) y profesionales sanitarios (guía dirigida al profesional sanitario <https://cima.aemps.es/cima/DocsPub/15/3008>).

**ponaconazol. Un antifúngico puede mermar el efecto de la quimioterapia**

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2025; 28 (1)

**Tags: Noxafil, infecciones micóticas, posaconazol y cáncer**

El posaconazol (cuyo nombre comercial es Noxafil), se utiliza para combatir las infecciones fúngicas en pacientes oncológicos, pero su vida media es más larga en pacientes con obesidad, lo que significa que la sustancia activa que circula en el cuerpo tarda más en reducirse a la mitad, es decir puede permanecer el doble de tiempo en el cuerpo, y como interactúa con la quimioterapia podría reducir la efectividad de esta última, informa Ed Silverman [1].

Según se lee en el artículo de Statnews [1], cuando se trata a un paciente con posaconazol, se requiere un periodo de reposo farmacológico antes de iniciar la quimioterapia, porque el posaconazol interfiere con la absorción y el metabolismo de los agentes quimioterapéuticos. Ese período de reposo farmacológico debe ser más largo para las personas obesas, pero las etiquetas del producto no dicen nada al respecto.

Como esta información no aparece en el etiquetado/ficha técnica del producto original de la empresa Merck (Noxafil), tampoco figura en las etiquetas de sus versiones genéricas. Es importante recordar que las empresas de genéricos no pueden crear sus propias etiquetas o fichas técnicas, sino que tienen que reproducir las del producto original.

El posaconazol recibió la autorización de comercialización en 2006, su vida media se determinó en pacientes sin obesidad y nunca se probó en pacientes obesos. Como la vida media del posaconazol es más prolongada en pacientes obesos, hay que esperar más tiempo antes de empezar a administrar agentes quimioterapéuticos. Por otra parte, podría ser necesario aumentar la dosis de quimioterapia.

El artículo de Silverman destaca las dificultades para actualizar el etiquetado de los medicamentos, así como la falta de estudios clínicos en personas obesas [1].

Fatima Cody Stanford, profesora adjunta de medicina en el Hospital General de Massachusetts y la Facultad de Medicina de Harvard, que se especializa en analizar los problemas de la obesidad, y otros médicos encuestaron a 100 oncólogos y encontraron que menos de la mitad (46%) sabían que el posaconazol puede durar el doble de tiempo en pacientes con

obesidad. Una gran mayoría de los médicos, el 87%, indicó que habrían esperado ver esta información en la etiqueta del producto. Todos los oncólogos indicaron que utilizarían esta información en el futuro.

Según Statnews, una portavoz de Merck envió una declaración en la que afirmaba que las interacciones farmacológicas asociadas con el posaconazol “*están bien descritas en el prospecto del medicamento, nuestros equipos de seguridad revisan continuamente los nuevos datos sobre la seguridad del producto. Además, el prospecto del posaconazol incluye información relevante sobre las concentraciones del fármaco en personas obesas*”.

También sostuvo que los estudios publicados que muestran una mayor vida media del fármaco muestran que sus vidas medias “*están por debajo de los niveles que podrían dar lugar a interacciones farmacológicas clínicamente significativas. Esta conclusión se basa en datos que se han presentado a la FDA y a otras autoridades reguladoras, y que han sido revisados por ellas. En ausencia de hallazgos clínicamente relevantes, no sería apropiado incluir información sobre la vida media más larga del posaconazol en las personas obesas en la información de prescripción del posaconazol*”.

Pero un investigador replicó que Merck está eludiendo el tema, a pesar de las solicitudes de actualizar el prospecto. “*...Merck nunca ha realizado un estudio sobre la farmacocinética del posaconazol en personas con obesidad. Si lo han hecho, no podemos encontrar ningún registro o informe al respecto. No se menciona la obesidad en la etiqueta del producto de posaconazol como un factor que se deba tener en cuenta. Merck le remitió a usted —y a nosotros— a sus estudios de población, en los que se incluyeron algunos pacientes (muy pocos, como descubrimos) con alto peso corporal*”.

El medicamento no ha sido un gran éxito de ventas para Merck. En 2021 generó US\$60 millones en ventas en EE UU, que cayeron a US\$11 millones el año pasado, cuando las primeras versiones genéricas llegaron al mercado.

El verano pasado, varios grupos de pacientes se reunieron con ejecutivos de Merck con la esperanza de persuadirlos para que cambiaran el etiquetado, pero se fueron frustrados, según Ted

Kyle, ex ejecutivo y consultor de GSK, que dirige ConscienHealth, una organización de defensa de los pacientes que se centra en cuestiones relacionadas con la obesidad. "Merck parecía no tomar en serio nuestras preocupaciones porque persistieron en intentar cambiar el tema", dijo a Statnews. "Queremos que revelen la prolongación de la vida media del posaconazol en personas con obesidad en su etiquetado. Siguen tratando de cambiar el tema a una conversación sobre interacciones farmacológicas".

Frustrados por el estancamiento, los grupos de defensa también se han acercado a la FDA con la esperanza de convencer a la agencia de que insista en que Merck cambie el etiquetado. El mes pasado, los mismos grupos se reunieron con casi 20 funcionarios de la agencia que dieron la impresión de que se tomaban sus preocupaciones "en serio", pidieron datos y "prometieron hacer un seguimiento", según Kyle.

La FDA tiene autoridad para exigir ciertos cambios relacionados con la seguridad, según la guía que emitió la agencia en 2013. De

hecho, la agencia ha ejercido esta autoridad más de 60 veces (con notificaciones que datan de 2008). Hace tres años, por ejemplo, la agencia exigió a Eli Lilly que actualizara la etiqueta del antidepresivo Prozac. Y en 2018, la FDA notificó a Sanofi que cambiara la etiqueta de su anticoagulante Plavix.

Una portavoz de la FDA escribió que "la FDA entiende la necesidad de estudiar a las personas con obesidad en ensayos clínicos y de proporcionar información adecuada para la población en las etiquetas de los productos". Y señaló el taller de noviembre de 2022 para demostrar los "esfuerzos en curso" para abordar el problema.

#### Fuente Original

1. Ed Silverman. A drug may cause problems with chemotherapies in cancer patients with obesity. Many doctors are in the dark. The case of a Merck therapy points to regulatory stalemates over product labeling. Statnews, Oct. 28, 2024  
<https://www.statnews.com/pharmalot/2024/10/28/merck-posaconazole-cancer-antifungal-patients-obesity-label/>

## Reacciones Adversas

### Carga global del síndrome de Guillain-Barré asociado a vacunas en 170 países, entre 1967 y 2023.

(Global burden of vaccine-associated Guillain-Barré syndrome over 170 countries from 1967 to 2023).

Jeong YD, Park S, Lee S. et al  
*Sci Rep* 2024; 14, 24561 (2024).

<https://doi.org/10.1038/s41598-024-74729-2> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2025; 28 (1)

**Tags:** SGB, vacunas contra virus, efectos adversos de vacunas contra virus, prevalencia de SGA, síndrome de Guillain-Barré

#### Resumen

A nivel global, se ha investigado poco el síndrome de Guillain-Barré (SGB) como efecto adverso de tipo neurológico de las vacunas, lo que destaca la necesidad de hacer más investigación para evaluar, de forma integral, su impacto a largo plazo y los factores de riesgo asociados. Consecuentemente, este estudio tiene como objetivo evaluar la carga mundial de SGB asociado a las vacunas, y las vacunas con las que se asocia.

Para investigar el SGB asociado a las vacunas, este estudio utilizó los datos de VigiBase, la base de datos de la Organización Mundial de la Salud que recoge los informes de eventos adversos a medicamentos y vacunas que se producen a nivel mundial, que abarca el período de 1967 a 2023 (con más de 131 millones de informes totales, n = 131,255.418). Se analizaron los *odds ratios* (ROR) y los componentes de información (IC) informados para evaluar la asociación entre 19 vacunas y la aparición del SGB asociado a las vacunas en 170 países.

Identificamos 15.377 informes (8.072 hombres [52,49 %]) de SGB asociado a una vacuna entre 22.616 informes de SGB causado por todos los medicamentos entre 1978 y 2023. Los

informes acumulados de SGB asociado a la vacuna han aumentado de manera constante con el tiempo, con un aumento notable desde el comienzo de la administración de las vacunas covid-19 en 2020.

La mayoría de las vacunas mostraron asociaciones significativas con el SGB, como las vacunas covid-19 con el vector Ad5 (ROR, 14,88; IC, 3,66), las vacunas covid-19 de ARNm (ROR, 9,66; IC, 2,84) y las vacunas covid-19 de virus completo inactivado (ROR, 3,29; IC 1,69). Las vacunas contra la influenza mostraron la asociación más alta (ROR, 77,91; IC 5,98).

En cuanto a los riesgos específicos según la edad y el sexo, la asociación fue similar independientemente del sexo, y se observó una mayor asociación con la edad avanzada. El tiempo medio de aparición fue de 5,5 días. En medio de la pandemia de covid-19, los informes de SGB aumentaron en respuesta a la vacunación generalizada contra la covid-19. No obstante, las vacunas contra la covid-19 mostraron una asociación más baja en comparación con otras vacunas. En crucial mantener la vigilancia durante al menos una semana después de la vacunación, en particular para los adultos mayores. Se justifican más investigaciones para dilucidar los mecanismos subyacentes que vinculan las vacunas y el SGB.

## Medicamentos y combinaciones de medicamentos que se asocian con el deterioro cognitivo en los adultos mayores (*Drugs and Drug Combinations Associated With Cognitive Decline in Older Adults*)

*Worst Pills, Best Pills*. Diciembre de 2024

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2025; 28 (1)*

**Tags: anticolinérgicos, inhibidores de la bomba de protones, benzodiacepinas, gabapentina**

El envejecimiento se asocia a menudo con cierta pérdida de la función cognitiva [1]. Sin embargo, varios medicamentos de venta con receta y de venta libre también se asocian con síntomas de deterioro cognitivo en los adultos mayores, como confusión, pérdida de memoria, problemas de atención o dificultad para pensar [2]. En ocasiones, no se sabe que estos síntomas están provocados por fármacos, sino que se consideran parte normal del envejecimiento, o se confunden con síntomas de afecciones graves, como la enfermedad de Alzheimer y otros tipos de demencia [3]. Dado que el deterioro cognitivo causado por fármacos suele poder revertirse (al menos parcialmente) cuando se interrumpe el tratamiento [4, 5], es importante que revise con su médico todos los medicamentos que esté tomando si aparecen nuevos síntomas de deterioro cognitivo.

Por desgracia, a menudo se ignora la seguridad a nivel cognitivo que suponen los fármacos que se estudian en ensayos clínicos. Por ejemplo, un análisis de 803 protocolos de estudio registrados en EE UU, entre 2000 y 2022, reveló que solo el 6,5% de los ensayos evaluaban activamente si el fármaco probado tenía algún efecto sobre la función cognitiva [6].

Los posibles efectos de muchos medicamentos de venta con receta y de venta libre —como ansiolíticos, antidepresivos, antipsicóticos, antihistamínicos y analgésicos— sobre la función cognitiva de los adultos mayores se conocen desde hace tiempo [7]. En particular, tres clases de fármacos se han identificado repetidamente como problemáticos: los anticolinérgicos, las benzodiacepinas y fármacos Z, y los inhibidores de la bomba de protones [8-10].

### Anticolinérgicos

Los anticolinérgicos interfieren con el neurotransmisor acetilcolina, responsable de la transmisión de algunas señales entre las neuronas [11, 12]. Estos fármacos se prescriben para el asma, la enfermedad de Parkinson, ciertos trastornos psiquiátricos, enfermedades cardiovasculares, alergias y otras enfermedades.

Algunos ejemplos de anticolinérgicos son los antihistamínicos (como la ciproheptadina [solo genérico], la *difenhidramina* [Benadryl y genéricos] y la *meclizina* [Antivert y genéricos]), los antidepresivos tricíclicos (como la *doxepina* [Silenor y genéricos] y *nortriptilina* [Pamelor y genéricos]), antipsicóticos (como la *olanzapina* [Zyprexa y genéricos]) y medicamentos para tratar la vejiga hiperactiva (como la *fesoterodina* [Toviaz y genéricos], la *oxibutinina* [solo genéricos] y la *tolterodina* [Detrol y genéricos]).

Bloquear o impedir los efectos de la acetilcolina puede provocar problemas graves, como pérdida de memoria, confusión y empeoramiento de la función cognitiva, así como sequedad de boca, visión borrosa, estreñimiento, retención urinaria y otros efectos [13]. Por ejemplo, una revisión sistemática de 26 estudios

observacionales reveló que el uso de anticolinérgicos —especialmente a largo plazo— se asociaba a una mayor incidencia de deterioro cognitivo y demencia [14]. Además, tomar varios anticolinérgicos de forma concomitante (al mismo tiempo) puede aumentar estos riesgos de forma significativa.

### Benzodiacepinas y fármacos Z

Las benzodiacepinas, como el *alprazolam* (Xanax y genéricos), el *clordiazepóxido* (Librium y genéricos) y el *diazepam* (Diazepam Intenso, Valium y genéricos), son hipnóticos y sedantes que se utilizan para tratar el insomnio o la ansiedad aguda [15, 16].

Otra clase de hipnóticos, a menudo denominados fármacos Z, están aprobados para el alivio a corto plazo del insomnio y tienen efectos similares a los de las benzodiacepinas, aunque de acción más corta. Se denominan fármacos Z porque los nombres de muchos de los primeros fármacos de esta clase que se comercializaron empiezan con la letra "z". Esta clase incluye la *eszopiclona* (Lunesta y genéricos), el *zaleplón* (Sonata y genéricos) y el *zolpidem* (Ambien, Edluar y genéricos).

Debido a los graves riesgos asociados a estos fármacos —incluidos el abuso y la adicción— el Grupo de Investigación en Salud de Public Citizen clasifica todas las benzodiacepinas (excepto el *alprazolam*, que puede utilizarse para tratar el trastorno de pánico) y todos los fármacos Z como "No usar" para personas de cualquier edad. Además, en los adultos mayores, el consumo de estos fármacos se asocia a un mayor riesgo de deterioro cognitivo, pérdida de memoria y delirio [17]. Una revisión sistemática de 10 estudios observacionales reveló que el consumo de benzodiacepinas durante más de 30 días se asociaba a un riesgo 1,8 veces mayor de desarrollar demencia, en comparación con el riesgo de demencia para las personas que no tomaban esta clase de fármacos [18].

### Inhibidores de la bomba de protones

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; son una de las clases de fármacos que más se recetan en EE UU [19]. Los IBP están disponibles con y sin receta e incluyen el *esomeprazol* (Nexium, Nexium 24HR y genéricos), el *omeprazol* (Prilosec, Prilosec OTC y genéricos) y el *pantoprazol* (Protonix y genéricos).

Los IBP se asocian a varios efectos adversos graves, como deficiencias de micronutrientes, fracturas óseas y lesiones renales. El Grupo de Investigación en Salud de Public Citizen ha designado a todos los IBP como de Uso limitado.

Sumándose a estudios anteriores [20], un estudio de cohortes danés a escala nacional publicado en 2024, que incluía a casi 2 millones de adultos de entre 60 y 75 años, reveló que aquellos a los que se les habían recetado IBP en cualquier momento, durante el período de seguimiento de 15 años, tenían un mayor riesgo de desarrollar demencia, que aquellos que nunca habían utilizado esta clase de fármacos [21]. Además, este riesgo

aumentaba aún más en el caso de las cohortes más jóvenes (de 60 a 69 años) que utilizaban IBP durante períodos prolongados.

### Combinaciones de fármacos peligrosas

El riesgo de sufrir deterioro cognitivo leve y demencia inducidos por fármacos aumenta considerablemente en las personas que toman varios medicamentos [22]. Esto es especialmente preocupante porque muchos adultos mayores toman medicamentos con efectos cognitivos. Por ejemplo, en un estudio basado en datos de una encuesta representativa a nivel nacional se descubrió que la prevalencia de adultos mayores que tomaban más de un medicamento con efectos cognitivos aumentó sustancialmente entre 2000 y 2016. Alrededor del 9% de los adultos mayores tomaban al menos tres de estos medicamentos de forma concomitante, y casi la mitad de los adultos mayores de

este estudio tomaban al menos uno de estos medicamentos desde hacía más de un año [23].

Los investigadores también identificaron ciertas combinaciones de medicamentos frecuentes entre quienes tomaban tres o más fármacos que se asocian a un mayor riesgo de inducir deterioro cognitivo (véase el Cuadro para ver ejemplos de dichas combinaciones) [24]. La mayoría de estas combinaciones incluían un IBP y una estatina —una clase de fármacos que se recetan para reducir el colesterol alto—. Aunque no es probable que las estatinas por sí solas aumenten el riesgo de desarrollar deterioro cognitivo [25], en combinación con otros fármacos (por ejemplo, las benzodiacepinas), parecen aumentar el riesgo de deterioro cognitivo inducido por fármacos [26].

**Cuadro: Ejemplos de combinaciones habituales de fármacos que tienen efectos cognitivos [27]**

Combinaciones de anticonvulsivos, estatinas e IBP		
<i>gabapentina</i> * (Gralise, Neurontin y genéricos)	<i>simvastatina</i> (Flolipid, Zocor y genéricos)	<i>omeprazol</i> * (Prilosec, Prilosec OTC** y genéricos)
<i>gabapentina</i> * (Gralise, Neurontin y genéricos)	<i>simvastatina</i> (Flolipid, Zocor y genéricos)	<i>esomeprazol</i> * (Nexium, Nexium 24HR** y genéricos)
Combinaciones of benzodiacepinas o fármacos Z, estatinas e IBP		
<i>alprazolam</i> *** (Xanax y genéricos)	<i>simvastatina</i> (Flolipid, Zocor y genéricos)	<i>omeprazol</i> * (Prilosec, Prilosec OTC** y genéricos)
<i>zolpidem</i> ****(Ambien, Edluar y genéricos)	<i>atorvastatina</i> (Atorvaliq, Lipitor y genéricos)	<i>esomeprazol</i> * (Nexium, Nexium 24HR** y genéricos)
Combinaciones de antidepresivos, estatinas e IBP		
<i>fluoxetina</i> * (Prozac y genéricos)	<i>simvastatina</i> (Flolipid, Zocor y genéricos)	o (Protonix y genéricos)
<i>trazodona</i> ****(solo genéricos)	<i>simvastatina</i> (Flolipid, Zocor y genéricos)	<i>omeprazol</i> * (Prilosec, Prilosec OTC** y genéricos)

\*Designados como de Uso Limitado por el Grupo de Investigación en Salud de Public Citizen

\*\*Marcas de IBP de venta libre

\*\*\*Designado como No Usar Excepto para Trastornos de Pánico por el Grupo de Investigación en Salud de Public Citizen

\*\*\*\*Designado como No Usar por el Grupo de Investigación en Salud de Public Citizen

### Qué hacer

Si usted es un adulto mayor, esté atento a los cambios en su función cognitiva —como la pérdida de memoria—, porque esto podría ser un signo temprano de demencia. Si toma regularmente medicamentos de venta con receta o de venta libre, asegúrese también de hablar con su médico sobre si uno de estos medicamentos, o la combinación de ellos, están asociados con el deterioro cognitivo. No deje de tomar ningún medicamento sin consultar a su médico, ya que algunos pueden causar efectos adversos graves si se suspenden repentinamente.

Notifique todos los efectos adversos relacionados con medicamentos de venta con receta y de venta libre, productos biológicos, dispositivos médicos y productos combinados al programa de notificación de seguridad de productos médicos MedWatch de la FDA, visitando [www.fda.gov/MedWatch](http://www.fda.gov/MedWatch) o llamando al 800-FDA-1088.

### Referencias

- Do D, Schnitker J. Utilization of medications with cognitive impairment side effects and the implications for older adults' cognitive function. *Journal of Aging and Health*. 2020 Oct;32(9):1165-1177.
- National Institute on Aging. Brain health: medications' effects on older adults' brain function. <https://www.nia.nih.gov/sites/default/files/d7/MedAgeBrain-Brochure.pdf>. Accessed September 26, 2024.
- Reimers A, Ljung H. Cognitive safety is largely ignored in clinical drug trials: a study of registered study protocols. *Drug Safety*. 2024;47(1):23-28.
- Chippa V, Roy K. Geriatric cognitive decline and polypharmacy. Updated April 16, 2023. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan.
- Drug-induced cognitive impairment: delirium and dementia. *Worst Pills, Best Pills News*. March 2009. <https://www.worstpills.org/chapters/view/459>. Accessed September 24, 2024.
- Reimers A, Ljung H. Cognitive safety is largely ignored in clinical drug trials: a study of registered study protocols. *Drug Safety*. 2024;47(1):23-28.

7. National Institute on Aging. Brain health: medications' effects on older adults' brain function. <https://www.nia.nih.gov/sites/default/files/d7/MedAgeBrain-Brochure.pdf>. Accessed September 26, 2024.
8. Drugs that can be dangerous for older adults. *Worst Pills, Best Pills News*. July 2024. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/1606>. Accessed September 26, 2024.
9. Pourhadi N, Janbek J, Jensen-Dahm C, et al. Proton pump inhibitors and dementia: A nationwide population-based study. *Alzheimers Dement*. 2024 Feb;20(2):837-845.
10. Proton pump inhibitors linked to dementia in the elderly. *Worst Pills, Best Pills News*. August 2016. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/1049>. Accessed September 26, 2024.
11. Drugs that can be dangerous for older adults. *Worst Pills, Best Pills News*. July 2024. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/1606>. Accessed September 26, 2024.
12. Ghossein N, Kang M, Lakhkar AD. Anticholinergic Medications. [Updated 2023 May 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan.
13. Chippa V, Roy K. Geriatric cognitive decline and polypharmacy. Updated April 16, 2023. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan.
14. Pieper NT, Grossi CM, Chan WY, et al. Anticholinergic drugs and incident dementia, mild cognitive impairment and cognitive decline: a meta-analysis. *Age Ageing*. 2020 Oct 23;49(6):939-947.
15. Drugs that can be dangerous for older adults. *Worst Pills, Best Pills News*. July 2024. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/1606>. Accessed September 24, 2024.
16. 2023 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2023 updated AGS Beers Criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2023;71(7):2052-2081.
17. National Institute on Aging. Brain health: medications' effects on older adults' brain function. <https://www.nia.nih.gov/sites/default/files/d7/MedAgeBrain-Brochure.pdf>. Accessed September 24, 2024.
18. Islam MM, Iqbal U, Walther B, et al. Benzodiazepine use and risk of dementia in the elderly population: a systematic review and meta-analysis. *Neuroepidemiology*. 2017;47(3-4):181-91.
19. Long-term risks with the use of proton pump inhibitors. *Worst Pills, Best Pills News*. February 2024. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/1579>. Accessed September 26, 2022.
20. Proton pump inhibitors linked to dementia in the elderly. *Worst Pills, Best Pills News*. August 2016. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/1049>. Accessed September 24, 2024.
21. Pourhadi N, Janbek J, Jensen-Dahm C, et al. Proton pump inhibitors and dementia: A nationwide population-based study. *Alzheimers Dement*. 2024 Feb;20(2):837-845.
22. Chippa V, Roy K. Geriatric cognitive decline and polypharmacy. Updated April 16, 2023. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-.
23. Do D, Schnittker J. Utilization of medications with cognitive impairment side effects and the implications for older adults' cognitive function. *Journal of aging and health*. 2020 Oct;32(9):1165-1177
24. Ibid.
25. Zhou Z, Ryan J, Ernst ME. Effect of statin therapy on cognitive decline and incident dementia in older adults. *J Am Coll Cardiol*. 2021 Jun 29;77(25):3145-3156.
26. Islam MM, Iqbal U, Walther B, et al. Benzodiazepine use and risk of dementia in the elderly population: a systematic review and meta-analysis. *Neuroepidemiology*. 2017;47(3-4):181-91.
27. Do D, Schnittker J. Utilization of medications with cognitive impairment side effects and the implications for older adults' cognitive function. *Journal of aging and health*. 2020 Oct;32(9):1165-1177.

## Amgen. La FDA tuvo que recuperar una gran cantidad de eventos adversos sobre Imdelltra que Amgen no había reportado

### Salud y Fármacos

*Boletín Fármacos: Ética y Derecho 2024; 27 (4)*

**Tags: minimizar los eventos adversos, tratamiento del cáncer de pulmón de células pequeñas, aprobación acelerada, tergiversación de la información regulatoria, inspecciones de la FDA**

Según afirma FiercePharma en el artículo [1] que resumimos a continuación, en mayo 2024, la FDA aprobó Imdelltra (Amgen), un activador de células T que se dirige a las DLL3, y se considera un gran avance en el tratamiento del cáncer de pulmón de células pequeñas (en inglés *small cell lung cancer* SCLC). Pero, para otorgar la aprobación acelerada, la FDA tuvo que analizar una "gran cantidad" de eventos adversos que no se habían reportado y varias desviaciones del protocolo de un ensayo pivotal de fase 2.

Al inspeccionar un centro de investigación en Corea del Sur, la FDA detectó 61 eventos adversos que no se habían incluido en la solicitud de Amgen, así como la inscripción de pacientes que no cumplían los criterios de inclusión. Esto llevó a la FDA a hacer una revisión exhaustiva, enfocada en esos aspectos, y la pidió a Amgen que comprobará los informes de eventos adversos en todos los centros de Corea del Sur. Amgen revisó los datos para todos los centros en los que se realizó el ensayo.

La evaluación de seguridad original del ensayo DeLLphi-301 incluyó a 220 pacientes que recibieron al menos una dosis de

Imdelltra, también conocido como tarlatamab, que participaban en los tres brazos del estudio. La FDA utilizó las bases de datos de seguridad a los 90 días de los sets DeLLphi-301 y el ensayo de fase 1 DeLLphi-300 en 187 pacientes.

La mayoría de los efectos adversos que se logró recuperar (n=393) y que no habían sido reportados en la solicitud original fueron el síndrome de liberación de citocinas y la neurotoxicidad, la mayoría fueron leves de grado 1 o 2, y algunos se podían atribuir al cáncer subyacente. Entre estos 393 eventos adversos [2], hubo 28 episodios de grado 3 y tres casos graves. Por lo menos dos muertes se atribuyeron a la progresión del tumor. Estos eventos adversos que no se habían reportado, incluyendo muchos que se presentaron en Corea del Sur, se describen en detalle en los documentos de revisión de Imdelltra y figuran en su etiquetado/ficha técnica [3].

La FDA dijo que los eventos adversos no reportados "no afectaron su interpretación de los resultados del ensayo de manera significativa".

#### Fuente Original

1. Angus Liu. To approve Amgen's lung cancer med Imdelltra, FDA saw past 'large number' of missing adverse events. FiercePharma, 4 de Agosto de 2024 <https://www.fiercepharma.com/pharma/approve->

[amgen-lung-cancer-med-imdelltra-fda-large-number-missing-adverse-events](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2024/761344Orig1s000OtherR.pdf)

## Referencias

2. CDER. Application number: 761344Orig1s000  
[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2024/761344Orig1s000OtherR.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2024/761344Orig1s000OtherR.pdf)

3. FDA. Drug Approval Package Imdeltra.  
[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2024/761344Orig1s000TOC.cfm](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2024/761344Orig1s000TOC.cfm)

## Notificación selectiva de reacciones adversas renales en ensayos clínicos aleatorizados con inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2

(Relato selectivo de reações adversas renais em ensaios clínicos randomizados de inibidores seletivos da ciclooxigenase-2)

Tayanny Margarida Menezes Almeida Biase, Joao Gabriel Mendes Rocha, Marcus Tolentino Silva, Tais Freire Galvao  
JAFF - Anais Congresso REBRATS 2023; v. 9 n. s. 1 (2024):

DOI: <https://doi.org/10.22563/2525-7323.2024.v9.s1.p.73>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Ensayos Clínicos y Ética* 2025; 28 (1)

**Tags:** sesgo en la publicación de reacciones adversas, antiinflamatorios, inhibidores de la ciclooxigenasa-2

**Resumen:** La presentación selectiva de resultados socava el conocimiento sobre los efectos de las tecnologías sanitarias, especialmente en las revisiones sistemáticas. La falta de transparencia de los informes puede afectar negativamente la confianza de los pacientes, los médicos y los profesionales de la salud en la evidencia científica disponible.

**Métodos:** Haciendo una revisión sistemática de los efectos adversos renales de los antiinflamatorios que son inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (protocolo registrado PROSPERO: CRD42022380227), se evaluó el informe selectivo de resultados en los artículos, identificados utilizando el ítem 6 del Riesgo de Sesgo Cochrane.

Clasificamos como con alto riesgo de sesgo a los estudios que (1) adoptaron un umbral de incidencia de eventos (ocurrencia mínima del evento para reportar reacciones adversas) o (2) reportaron solo eventos adversos preespecificados o previamente definidos, sin reportar todos que ocurrieron o (3) no reportaron eventos altamente sospechosos (por ejemplo, reportaron una interrupción del tratamiento debido a una determinada reacción, pero no hicieron un informe específico sobre las reacciones). Calculamos la frecuencia de estudios con informe selectivo, y los eventos renales que no figuraban en estudios que informaron de

forma selectiva se consideraron eventos adversos renales no informados.

**Resultados:** En la revisión se incluyeron 50 estudios (reportados en 46 artículos) y se analizaron en este estudio. La mayoría de los estudios (42/50) estuvieron financiados por la industria farmacéutica. Se observó una notificación selectiva de reacciones adversas en 31 estudios, 19 estudios adoptaron un umbral de incidencia para la notificación de reacciones adversas: 3% (n = 9), 5% (n = 7), 2% (n = 2), 1% (n = 1) y 12 estudios informaron exclusivamente eventos adversos preespecificados. Los siguientes eventos potencialmente fatales no se informaron en los estudios: creatinina (n = 28), trastornos renales o urinarios (n = 31), glucosuria (n = 30), hematuria (n = 30), infección urinaria (n = 28), retención urinaria (n=26), nitrógeno ureico (n=29), eventos renales o hipertensivos (n=31) e interrupción debido a creatinina elevada (n=30).

**Discusión y conclusiones:** Se identificó el reporte selectivo de los ensayos clínicos aleatorizados que investigaron los efectos adversos de tipo renal de los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2. La financiación procedente de la industria farmacéutica posiblemente influyó en la información selectiva. La notificación transparente de los estudios, incluyendo las reacciones adversas, es necesaria para garantizar la obtención de resultados confiables y la seguridad del paciente. La ausencia de esta información puede subestimar los riesgos de consumir estos medicamentos en dosis terapéuticas.

## Nueva información de seguridad procedente de la evaluación periódica de los datos de farmacovigilancia

AEMPS, septiembre 2024

<https://www.aemps.gob.es/informa/boletin-sobre-seguridad-de-medicamentos-de-uso-humano-septiembre-de-2024/#>

**Amantadina: pensamientos y comportamientos suicidas.** Se han notificado casos de pensamientos y comportamientos suicidas durante el tratamiento con amantadina. Es preciso vigilar a los pacientes para detectar signos indicativos, y comenzar el tratamiento cuando sea necesario. Hay que aconsejar a los pacientes y a sus cuidadores que soliciten asesoramiento médico si surgen signos de pensamientos o comportamientos suicidas.

**Dapaglifozina/metformina: aumento del hematocrito.** Se ha observado un aumento del hematocrito con el tratamiento con dapaglifozina. Los pacientes con elevaciones pronunciadas del

hematocrito tienen que ser vigilados e investigados para detectar enfermedades hematológicas subyacentes.

**Osilodrostat: hipocortisolismo.** La inhibición de la síntesis de cortisol por osilodrostat ha provocado eventos relacionados con hipocortisolismo como el síndrome de retirada de cortisol (disminución sintomática de los niveles de cortisol, pero mantenidos por encima del límite inferior de la normalidad) y la insuficiencia suprarrenal (niveles de cortisol por debajo del intervalo normal).

Hay que controlar los niveles de cortisol a intervalos regulares, puesto que los eventos relacionados con hipocortisolismo pueden

aparecer en cualquier momento durante el tratamiento y después de su interrupción.

Tras la interrupción del tratamiento con osilodrostat, la supresión de cortisol puede continuar durante meses, independientemente de la dosis administrada. En caso necesario, hay que iniciar la

sustitución con corticosteroides. El tratamiento con osilodrostat se puede reiniciar a dosis más bajas después de la resolución de los síntomas, siempre que los niveles de cortisol estén por encima del límite inferior de normalidad en ausencia de sustitución con glucocorticoides.

### Nueva información de seguridad procedente de la evaluación periódica de los datos de farmacovigilancia

AEMPS, noviembre 2024

<https://www.aemps.gob.es/informa/boletin-sobre-seguridad-de-medicamentos-de-uso-humano-noviembre-de-2024/>

**Bilastina: prolongación del intervalo QT.** Se han notificado casos de prolongación del intervalo QT en pacientes que toman bilastina. Por lo tanto, se recomienda precaución al administrar bilastina a pacientes que tienen un mayor riesgo de sufrir una prolongación del intervalo QT/QTc. Esto incluye a pacientes con antecedentes de arritmias cardíacas, pacientes que presentan hipopotasemia, hipomagnesemia o hipocalcemia, pacientes con prolongación conocida del intervalo QT o bradicardia significativa, así como pacientes con administración concomitante de otros medicamentos asociados con la prolongación del intervalo QT/QTc.

**Lantano: contraindicación.** El tratamiento con lantano está contraindicado en los sujetos con obstrucción intestinal en curso.

**Paracetamol solo y en combinación: acidosis metabólica con anión GAP elevado debido a acidosis piroglutámica.** Se completa la información relativa a la acidosis metabólica con

anión GAP elevado debido a acidosis piroglutámica asociados a paracetamol, ya comunicada en el informe de julio-agosto de 2024.

Los casos notificados de acidosis metabólica con anión GAP elevado corresponden a pacientes con enfermedades graves, como insuficiencia renal grave y sepsis o a pacientes con malnutrición u otras fuentes de deficiencia de glutatión (como el alcoholismo crónico), que han sido tratados con paracetamol a dosis terapéuticas durante un tiempo prolongado.

Si se sospecha una acidosis metabólica con anión GAP elevado debido a acidosis piroglutámica, se recomienda suspender inmediatamente el tratamiento con paracetamol y vigilar estrechamente a los pacientes. La medición de 5-oxoprolina en orina puede ser útil para identificar una acidosis piroglutámica como causa subyacente de una acidosis metabólica con anión GAP elevado en pacientes con múltiples factores de riesgo.

### Acetaminofén/ paracetamol. Incidencia de efectos adversos asociados al acetaminofén en personas de 65 años o más: estudio prospectivo de cohorte utilizando datos del Clinical Practice Research Datalink.

(Acetaminofén/ paracetamol. Incidence of Side Effects Associated With Acetaminophen in People Aged 65 Years or More: A Prospective Cohort Study Using Data From the Clinical Practice Research Datalink)

Kaur J, Nakafero G, Abhishek A, Mallen C, Doherty M, Zhang W.

Arthritis Care Res 2024. <https://doi.org/10.1002/acr.25471>

<https://acrjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/acr.25471> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2025; 28 (1)*

**Tags:** eventos adversos gastrointestinales, seguridad del paracetamol, seguridad del acetaminofén

#### Resumen

**Objetivo:** El objetivo principal de este estudio es analizar la seguridad del acetaminofén oral (también conocido como paracetamol), en su dosis terapéutica, en adultos  $\geq 65$  años.

**Métodos:** Este estudio de cohorte basado en la población utilizó los datos de Clinical Practice Research Datalink-Gold. Los participantes tenían  $\geq 65$  años y habían estado registrados en un consultorio general del Reino Unido durante al menos 12 meses entre 1998 y 2018. La exposición al acetaminofén se definió como al menos dos prescripciones de acetaminofén durante los seis meses posteriores a la primera prescripción de acetaminofén, siendo la fecha de la primera prescripción la fecha índice. La no exposición al acetaminofén se definió como la ausencia de dos prescripciones de acetaminofén durante los seis meses del período del estudio. Calculamos el puntaje de propensión (PS) para la prescripción de acetaminofén y realizamos una ponderación del tratamiento de probabilidad inversa utilizando

análisis PS y PS emparejados para tener en cuenta los factores de confusión. Los datos faltantes se manejaron mediante imputación múltiple. El cociente de riesgo ajustado (aHR) y el intervalo de confianza del 95 % (IC del 95 %) se calcularon utilizando el modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox.

**Resultados:** En total, se incluyeron en este estudio 180.483 participantes expuestos al paracetamol y 402.478 participantes no expuestos. La exposición al paracetamol se asoció con un mayor riesgo de perforación, ulceración o sangrado (HRa 1,24; IC del 95 % 1,16-1,34), úlceras pépticas no complicadas (HRa 1,20; IC del 95 % 1,10-1,31), sangrado gastrointestinal inferior (HRa 1,36; IC del 95 % 1,29-1,46), insuficiencia cardíaca (HRa 1,09; IC del 95 % 1,06-1,13), hipertensión (HRa 1,07; IC del 95 % 1,04-1,11) y enfermedad renal crónica (HRa 1,19; IC del 95 % 1,13-1,24).

**Conclusión:** A pesar de considerarse seguro, el acetaminofén o paracetamol se asocia con varias complicaciones graves. Dada su mínima efectividad analgésica, el paracetamol como opción

analgésica oral de primera línea para afecciones a largo plazo en personas mayores requiere hacer una valoración cuidadosa.

**ácido obetecólico. Se observan lesiones hepáticas graves en pacientes sin cirrosis que toman Ocaliva (ácido obetecólico) para tratar la colangitis biliar primaria**

FDA, Comunicado de seguridad de medicamentos, 12 de diciembre de 2024

<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/se-observan-lesiones-hepaticas-graves-en-pacientes-sin-cirrosis-que-toman-ocaliva-acido-obeticolico>

Controle con frecuencia los análisis del hígado para identificar con rapidez el empeoramiento de la función hepática.

Con base en su revisión de los datos de los estudios clínicos posteriores a la comercialización, la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) de los Estados Unidos identificó casos de lesión hepática grave entre pacientes que recibían tratamiento para colangitis biliar primaria (CBP) con Ocaliva (ácido obetecólico) que no tenían cirrosis. Ya habíamos identificado que los pacientes con CBP con cirrosis avanzada corrían riesgo de sufrir lesión hepática grave al tomar Ocaliva y actualizamos la [información farmacológica](#) para restringir su uso en estos pacientes. La revisión de este estudio clínico requerido por parte de la FDA encontró que algunos casos de lesión hepática en pacientes sin cirrosis dieron lugar a un trasplante de hígado. Este riesgo fue bastante mayor para los pacientes que tomaron Ocaliva en comparación con un placebo, una pastilla sin ningún medicamento activo.

La FDA restringió el uso de Ocaliva en pacientes con CBP con cirrosis hepática avanzada en 2021 porque puede causar daños graves en esos pacientes, y agregó una nueva contraindicación a la [información farmacológica](#) de Ocaliva y a la [guía del medicamento](#) (en inglés) para el paciente. Sin embargo, en nuestra revisión reciente de los reportes de casos enviados a la FDA\* encontramos que algunos pacientes con CBP y cirrosis avanzada todavía estaban tomando el medicamento a pesar de estas restricciones.

Estamos notificando a los profesionales de atención médica y a los pacientes sobre esta nueva información de seguridad, y que es necesario un control frecuente de los análisis del hígado para identificar un empeoramiento de la función hepática y garantizar la interrupción adecuada de Ocaliva. La agencia continuará controlando la seguridad del medicamento y se comunicará si hay información adicional disponible.

Los profesionales de atención médica deben controlar con frecuencia los análisis del hígado en los pacientes tratados con Ocaliva para detectar y abordar el empeoramiento de la función hepática de forma temprana. Con base en los datos actuales, no está claro si este seguimiento será suficiente para abordar el riesgo de lesión hepática grave. Interrumpa el tratamiento con Ocaliva ante cualquier evidencia de progresión de la enfermedad hepática o si no se establece su eficacia. Explique los signos y los síntomas de empeoramiento de la lesión hepática a los pacientes que reciben Ocaliva e indíqueles que se comuniquen con usted de inmediato si desarrollan cualquier signo o síntoma de empeoramiento de la lesión hepática.

Los pacientes deben hablar con su profesional de atención médica sobre este riesgo de seguridad y los beneficios de

continuar el tratamiento con Ocaliva. Hable sobre cualquier inquietud que pueda tener, incluso sobre posibles tratamientos alternativos. Comuníquese con su profesional de atención médica de inmediato si presenta alguno de los siguientes síntomas, que pueden indicar un empeoramiento de la lesión hepática:

Cualquiera de estos síntomas específicos:

- hinchazón en el vientre,
- ojos o piel amarillos,
- heces negras o con sangre,
- tos o vómitos con sangre,
- cambios en el estado mental, como confusión, dificultad para hablar, cambios de humor, cambios en la personalidad o aumento de la somnolencia o dificultad para despertarse.
- cualquiera de estos síntomas generales si son graves o no desaparecen después de unos días
- dolor en el vientre,
- náuseas, vómitos o diarrea,
- pérdida del apetito o pérdida de peso,
- cansancio nuevo o que empeora,
- debilidad,
- fiebre y escalofríos,
- mareos,
- micción menos frecuente.

Ocaliva es un medicamento recetado que se aprobó en mayo de 2016 y ha demostrado mejorar un determinado análisis del hígado llamado fosfatasa alcalina (ALP, por sus siglas en inglés) en pacientes con CBP que no han respondido lo suficientemente bien a otro medicamento llamado ácido ursodesoxicólico (UDCA, por sus siglas en inglés). El estudio clínico original mostró una disminución en la ALP que respaldó la aprobación acelerada por parte de la FDA. La FDA exigió un estudio clínico adicional posterior a la comercialización para verificar el beneficio clínico de Ocaliva.

La FDA evaluó la seguridad hepática en el estudio clínico posterior a la comercialización en pacientes que eran apropiados para el tratamiento con Ocaliva según la indicación aprobada en la [información farmacológica](#). Entre estos pacientes, el riesgo tanto de trasplante de hígado como de muerte fue mayor en los pacientes que recibieron Ocaliva en comparación con los que recibieron placebo. En concreto, entre los pacientes con indicación de tratamiento con Ocaliva, que eran aquellos con menos riesgo de progresión a un trasplante de hígado o muerte, 7 de 81 que recibieron Ocaliva necesitaron un trasplante de hígado en comparación con 1 de 68 pacientes que recibieron placebo.<sup>1</sup> Otros cuatro pacientes que recibieron Ocaliva murieron, en comparación con uno que recibió placebo. Los análisis que evaluaron el riesgo de trasplante de hígado y muerte dieron como resultado una tasa de riesgo de 4.77 (intervalo de

confianza del 95 %: 1.03, 22.09) para pacientes sin cirrosis avanzada y que no estén contraindicados para recibir el medicamento.

Tras la incorporación de la contraindicación para pacientes con CBP y cirrosis avanzada en mayo de 2021, identificamos 20 casos (nacionales, n=13; extranjeros, n=7) recibidos por la FDA\* entre el 26 de mayo de 2021 y el 18 de septiembre de 2024, que reportaban uno o más de los siguientes eventos en pacientes tratados con Ocaliva: trasplante de hígado (n=7), evaluación o inclusión en la lista para trasplante de hígado (n=8) o muerte relacionada con problemas en el hígado (n=6). Si bien no pudimos evaluar la idoneidad del uso de Ocaliva para la mayoría de estos casos debido a la información limitada, identificamos tres casos en los EE. UU. de eventos relacionados con el hígado que ocurrieron en pacientes para quienes se debería haber suspendido el uso de Ocaliva debido a la progresión de su enfermedad hepática, como se indica en los cambios de [etiquetado de seguridad de 2021](#) (en inglés). Esto demuestra la importancia del control continuo de los análisis del hígado y de la rápida retirada de Ocaliva si hay evidencia de progresión hacia la cirrosis.

\*Los casos fueron reportados a la [base de datos del Sistema de Notificación de Eventos Adversos \(FAERS, por sus siglas en inglés\) de la FDA](#) (en inglés).

Ya hemos comunicado el riesgo de lesión hepática grave asociada con Ocaliva en [mayo de 2021](#) (restricción del uso de Ocaliva en pacientes con CBP y cirrosis avanzada). Se produjeron comunicaciones adicionales sobre cuestiones de seguridad relacionadas con Ocaliva en [febrero de 2018](#) (se agregó un recuadro de advertencia para destacar la dosis correcta de Ocaliva) y en [septiembre de 2017](#) (advertencia sobre lesión hepática grave con una dosis incorrecta).

Alentamos a los profesionales de atención médica y a los pacientes a informar los efectos secundarios que impliquen a Ocaliva u otros medicamentos al programa MedWatch de la FDA utilizando la información del cuadro "Contacto con la FDA" en la parte inferior de esta página.

Los profesionales de atención médica, los pacientes y los consumidores pueden registrarse para recibir [alertas por correo electrónico](#) [External Link Disclaimer](#) sobre comunicaciones de seguridad de medicamentos o especialidades médicas que les interesen.

#### Anticolinérgicos. **Riesgo de demencia asociado al consumo de fármacos anticolinérgicos para tratar la vejiga hiperactiva en adultos $\geq 55$ años: estudio anidado de casos y controles**

*(Risk of dementia associated with anticholinergic drugs for overactive bladder in adults aged  $\geq 55$  years: nested case-control study)*  
Barbara Iyen, Carol Coupland, Brian Gregory Bell, Darren M Ashcroft, Martin William Orrell, Delia Bishara, Tom Dening, Anthony J Avery, Linda Gough

*BMJ Medicine* 2024;3:e000799.

<https://bmjmedicine.bmj.com/content/3/1/e000799> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2025; 28 (1)

**Tags:** mirabegron, demencia, darifenacina, fumarato de fesoterodina, clorhidrato de flavoxato, clorhidrato de propiverina, cloruro de trospio

#### Resumen

**Objetivo:** Investigar, en una gran población representativa de adultos mayores que residen en Inglaterra, si el riesgo de demencia que acarrea los anticolinérgicos para tratar la vejiga hiperactiva difiere por tipo de producto.

**Diseño:** Estudio anidado de casos y controles.

**Ámbito:** Prácticas generales ubicadas en Inglaterra que proporcionan información a la base de datos GOLD de Clinical Practice Research Datalink (CPRD), y están vinculadas con los registros de admisión de pacientes en establecimientos de atención secundaria (estadísticas de episodios hospitalarios). El estudio incluyó los datos recopilados entre el 1 de enero de 2006 y el 16 de febrero de 2022.

**Participantes:** 170.742 pacientes de  $\geq 55$  años, cuyo primer diagnóstico de demencia se informó durante el período del estudio, emparejados con 804.385 personas sin demencia (controles) por edad, sexo y práctica general.

**Intervenciones:** Consumo acumulado de diferentes fármacos anticolinérgicos para tratar la vejiga hiperactiva (definidos según

la dosis diaria estandarizada total), y un fármaco no anticolinérgico, mirabegron, durante el período de 3 a 16 años antes del diagnóstico de demencia (o fecha equivalente en los controles emparejados).

**Principales medidas de resultado:** *Odds ratios* para la aparición de demencia asociada con los diferentes fármacos anticolinérgicos utilizados para el tratamiento de la vejiga hiperactiva, ajustados por características sociodemográficas, comorbilidades clínicas y uso de otros fármacos anticolinérgicos.

**Resultados:** La población del estudio estaba compuesta por un 62,6% de mujeres, y la mediana de edad era de 83 (rango intercuartil 77-87) años. 15.418 (9,0%) pacientes con demencia y 63.369 (7,9%) controles sin demencia habían utilizado fármacos anticolinérgicos para el tratamiento de la vejiga hiperactiva durante los 3 a 16 años previos al diagnóstico (o fecha equivalente para los controles).

El *odds ratio* ajustado para la demencia asociada con el uso de cualquier fármaco anticolinérgico utilizado para tratar la vejiga hiperactiva fue de 1,18 (intervalo de confianza (IC) del 95 %: 1,16 a 1,20) y fue mayor en los hombres (1,22; 1,18 a 1,26) que en las mujeres (1,16; 1,13 a 1,19). El riesgo de demencia aumentó sustancialmente con el uso de clorhidrato de oxibutinina (*odds ratio* ajustado 1,31, IC del 95% 1,21 a 1,42 y de 1,28, 1,15 a 1,43 para el uso de 366-1095 y  $>1095$  dosis diarias

estandarizadas totales, respectivamente), succinato de solifenacina (1,18, 1,09 a 1,27 y 1,29, 1,19 a 1,39) y tartrato de tolterodina (1,27, 1,19 a 1,37 y 1,25, 1,17 a 1,34).

No se detectaron aumentos significativos de riesgo de demencia con el consumo de darifenacina, fumarato de fesoterodina, clorhidrato de flavoxato, clorhidrato de propiverina y cloruro de tropio. La asociación entre el mirabegrón, un fármaco no anticolinérgico, y la demencia fue variable en las distintas categorías de dosis y podría deberse al uso previo de fármacos anticolinérgicos para el tratamiento de la vejiga hiperactiva por estos individuos.

**Antidepresivos. Incidencia y factores de riesgo para los síntomas de abstinencia de antidepresivos: un metaanálisis y una revisión sistemática** (*Incidence and risk factors of antidepressant withdrawal symptoms: a meta-analysis and systematic review*)

Zhang MM, Tan X, Zheng YB. *et al.*

*Mol Psychiatry* (2024). <https://doi.org/10.1038/s41380-024-02782-4>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2025; 28 (1)

**Tags: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina-norepinefrin, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, los antidepresivos tricíclicos**

**Resumen**

Los antidepresivos están entre los fármacos psicotrópicos más recetados en todo el mundo. Se han notificado síntomas de abstinencia inducidos por la interrupción de casi todos los antidepresivos. Se desconoce la incidencia del síndrome de abstinencia de antidepresivos (SAA) y de otras características.

Se realizaron búsquedas en las bases de datos PubMed, Embase, PsycINFO, MEDLINE, CINAHL y en el Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados desde su inicio hasta el 31 de diciembre de 2023. Se incluyeron ensayos aleatorizados doble ciego, estudios longitudinales o transversales que informaron la incidencia y otras características de los síntomas de abstinencia de antidepresivos.

La incidencia agrupada de SAA se calculó utilizando un modelo de efectos aleatorios. Se incluyeron 35 estudios, de los cuales dos solo proporcionaron la incidencia de síntomas de abstinencia específicos y cuatro estudios solo describieron otras características.

La incidencia agrupada de SAA cuando se incluyeron todos los estudios disponibles fue del 42,9%; en los 11 ensayos clínicos controlados (ECA) fue del 44,4%, en estos estudios la duración del tratamiento fue principalmente de 8-12 semanas, y el SAA solía aparecer dentro de las 2 semanas, y generalmente se midieron durante <4 semanas.

**Conclusiones:** Entre los diferentes fármacos anticolinérgicos utilizados para tratar la vejiga hiperactiva, se encontró que el clorhidrato de oxibutinina, el succinato de solifenacina y el tartrato de tolterodina eran los que estaban más fuertemente asociados con el riesgo de demencia en adultos mayores. Este hallazgo enfatiza la necesidad de que los médicos tengan en cuenta los posibles riesgos y consecuencias a largo plazo de las opciones para tratar la vejiga hiperactiva en adultos mayores que están disponibles, y consideren la posibilidad de prescribir tratamientos alternativos que podrían estar asociados con un menor riesgo de demencia.

La incidencia en el caso de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina-norepinefrina fue la más baja (29,7%), seguida de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (45,6%) y los antidepresivos tricíclicos (59,7%), sin diferencias significativas ( $p = 0,221$ ). La incidencia de SAA según la duración del tratamiento mostró una respuesta a la dosis acumulada (6-12 semanas: 35,1%, 12-24 semanas: 42,7%, >24 semanas: 51,4%). La vida media no mostró una relación dosis-dependiente tan simple.

La estimación agrupada fue sólida, independientemente de si los síntomas de abstinencia se midieron en ECA o en estudios observacionales (incluyendo estudios de encuestas presenciales y en línea). La reducción de la dosis redujo la incidencia de SAA en comparación con la interrupción abrupta (34,5% frente a 42,5%), sin que hubiera una diferencia significativa ( $p = 0,484$ ).

Los factores de riesgo para los síntomas de abstinencia incluyeron ser mujer, más joven, experimentar efectos adversos al principio del tratamiento, tomar dosis más altas o durante un tiempo más prolongado, interrumpir abruptamente los medicamentos y tener menos capacidad para aclarar los medicamentos o una variación del gen del receptor de serotonina 1A.

Los hallazgos sugieren que la incidencia de SAA es frecuente y algunas características clínicas y factores de riesgo pueden ayudar a los médicos a identificar quién tiene un mayor riesgo de experimentar SAA. En el futuro, se requieren estudios de interrupción en los usuarios de antidepresivos a largo plazo, con largos períodos de seguimiento.

**Antidepresivos y EPOC: ¿neumonía y exacerbaciones?** (*Antidepressants and COPD: pneumonia and exacerbations?*)

*Prescrire International* 2024; 33 (263): 245

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2025; 28 (1)

**Tags: inhibidor selectivo de la recaptación de la serotonina, ISRS, paroxetina, inhibidor de la recaptación de norepinefrina, venlafaxina. Psicotrópicos y EPOC**

En 2023, un estudio usó la información de una base de datos británica para investigar un posible vínculo entre el uso de antidepresivos en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y un aumento de la incidencia de

neumonía o de exacerbación del EPOC (es decir, un episodio de empeoramiento de los síntomas respiratorios) [1]. Este estudio se diseñó tras la publicación de un estudio de casos y controles que mostró un aumento del riesgo en los pacientes que tomaban un inhibidor “selectivo” de la recaptación de la serotonina (ISRS), como la *paroxetina*, o un inhibidor de la recaptación de la serotonina y la norepinefrina (IRSN), como la *venlafaxina* [2].

La base de datos incluía los datos de seguimiento de la atención primaria del 6% de la población británica [1]. Para este estudio, se identificó a 31.253 pacientes mayores de 40 años (mediana de edad de 65 años). Se los había diagnosticado con EPOC por primera vez entre 2004 y 2015, y se les prescribió un antidepresivo al menos un año antes de este diagnóstico. Se registró un episodio de neumonía en 1969 de estos pacientes y una exacerbación del EPOC en 18.483 [1].

Cada paciente actuó como su propio control: los períodos de exposición a un antidepresivo se compararon con los períodos sin exposición [1].

En comparación con los períodos sin antidepresivos, el riesgo de neumonía durante los 90 días posteriores a una prescripción para un ISRS o un IRSN aumentó, con una razón de tasas de incidencia (IRR) de 1,8 (intervalo de confianza del 95% [IC95] 1,5-2,1). El riesgo de exacerbación del EPOC también aumentó, con un IRR de 1,15 (IC95 1,11-1,20) [1]. Estos riesgos fueron

similares, sin discriminar entre antidepresivos ISRS o IRSN [1]. También aumentó el riesgo de neumonía durante los 90 días posteriores a la prescripción de un antidepresivo tricíclico, con un IRR de 1,6 (IC95 1,4-2,0), así como el riesgo de exacerbación del EPOC, con un IRR de 1,16 (IC95 1,11-1,21) [1].

Se desconoce el mecanismo que subyace a estos trastornos. Los efectos sedantes o eméticos de los antidepresivos podrían aumentar el riesgo de aspiración. En este estudio, los análisis estadísticos solo tomaron en cuenta la edad de los pacientes, pero no otros factores, como el tabaquismo o el uso simultáneo de otros medicamentos, sobre todo de psicotrópicos como las benzodiacepinas [1].

**En la práctica**, antes de prescribir un antidepresivo a un paciente con EPOC, se debería considerar si se le han prescrito psicotrópicos y desarrollar un plan para monitorear de cerca la función respiratoria.

#### Referencias

1. Siraj RA et al. “Association between antidepressants with pneumonia and exacerbation in patients with COPD: a self-controlled case series (SCCS)” *Thorax* 2023 (online): 16 pages.
2. Vozoris NT et al. “Serotonergic antidepressant use and morbidity and mortality among older adults with COPD” *Eur Respir J* 2018; 52 (online): 10 pages.

### Antimuscarínicos inhalados: trastornos de la salud mental (*Inhaled antimuscarinic drugs: mental health disorders*)

*Prescrire International* 2024; 33 (264): 277

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2025; 28 (1)

#### Tags: umeclidinio, EPOC, tiotropio, Spiriva Respimat

En 2024, la Agencia Francesa de Productos para la Salud (ANSM) publicó un informe sobre trastornos de la salud mental asociados a antimuscarínicos inhalados en un paciente octogenario. Se había comenzado a usar un producto con *umeclidinio* (Anoro Ellipta) inhalado para la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) que aún no había recibido tratamiento. Ocho días después, se observó agresividad y pensamientos suicidas de aparición súbita. El paciente no tenía antecedentes de trastornos psiquiátricos. Los trastornos remitieron hasta dos días después de interrumpir el *umeclidinio*. Cuando se reemplazó este medicamento con el *tiotropio* (Spiriva Respimat), otro antimuscarínico inhalado, los síntomas reaparecieron [1].

Los antimuscarínicos conllevan un riesgo de efectos adversos centrales, como confusión, desorientación, alucinaciones visuales, nerviosismo, irritabilidad, delirios, problemas de la memoria, deterioro cognitivo y agresividad [2]. Los pacientes

mayores son más susceptibles a los efectos antimuscarínicos centrales. Este informe es un recordatorio de que pueden ocurrir efectos adversos neuropsiquiátricos incluso si estos medicamentos se administran tópicamente [2].

**En la práctica**, cuando en un adulto mayor se presentan trastornos de la salud mental o empeoran, se debería investigar si está relacionado con un medicamento, y se debería considerar la participación del antimuscarínico, sin importar cuál sea la vía de administración.

#### Referencias

1. ANSM “Spiriva Respimat 2,5 microgrammes/dose, solution à inhaler, Anoro Ellipta 55 microgrammes/22 microgrammes, poudre pour inhalation en récipient unidose (bromure de tiotropium monohydraté, bromure d’uméclicinium / trifénatate de vilantérol). Idées suicidaires - Comportement agressif” *Pharmaco-Surveillance et Bon Usage. Formation restreinte SIGNAL* 9 January 2024.
2. *Prescrire Rédaction* “Fiche M1. Le syndrome atropinique en bref” *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2024.

## Enfermedades relacionadas con el bótox: Public Citizen insta a considerar el botulismo que causan ciertos productos aprobados por la FDA

(*Botox-Related Illnesses: Public Citizen Urges Consideration of Botulism Caused by FDA-Approved Products*)  
*Worst Pills, Best Pills*. Noviembre de 2024

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2025; 28 (1)*

**Tags:** botulismo, cirugía estética, toxina botulínica

En abril de 2024, los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC o *Centers for Disease Control and Prevention*) emitieron un aviso de salud (en adelante, aviso) indicando que estaban investigando los efectos adversos en grupos de personas que estuvieran relacionados con lo que la agencia describió como "inyecciones falsificadas o mal administradas de toxina botulínica" [1]. La FDA ha aprobado varios productos de toxina botulínica —incluyendo a la onabotulinumtoxinA (Botox, Botox Cosmetic) y la abobotulinumtoxinA (Dysport)— para tratar determinadas afecciones médicas (como la espasticidad) y para el alisamiento temporal de ciertas arrugas faciales.

Tras el aviso de salud de los CDC, el Grupo de Investigación en Salud de Public Citizen emitió un comunicado de prensa [2] y envió una carta a los CDC y a la FDA instando a ambas agencias a considerar en sus investigaciones que el botulismo iatrogénico puede producirse como resultado de las dosis recomendadas de los productos aprobados de toxina botulínica [3], como se destaca en una petición que presentamos a la FDA en 2023 [4] (para más detalles, véase la edición de marzo de 2024 de *Worst Pills, Best Pills News*) [5].

El botulismo iatrogénico es una complicación del tratamiento con toxinas botulínicas debido a su potencial para propagarse más allá de las zonas de inyección, provocando dificultad respiratoria, parálisis muscular progresiva y otros síntomas graves. En nuestra carta destacábamos las discrepancias entre parte de la información del aviso y las guías 2021 de los CDC, para el diagnóstico y tratamiento del botulismo [6].

### Carta de Public Citizen

El aviso de los CDC mencionaba que la agencia estaba investigando grupos de 22 personas que experimentaban reacciones adversas por "inyecciones falsificadas o mal administradas de toxina botulínica" [7].

En nuestra carta a los CDC y a la FDA instamos a estas agencias a considerar plenamente la posibilidad de que al menos algunos de los casos identificados pudieran estar relacionados con dosis recomendadas de fármacos de toxina botulínica aprobados y administrados correctamente [8]. También criticamos a los CDC por señalar en el aviso que "no era probable que dosis bajas de toxinas inyectadas llegaran a la circulación o produjeran botulismo en sus manifestaciones potencialmente mortales", una afirmación que resta importancia a los posibles riesgos de las inyecciones de dosis bajas de estos fármacos, tal y como se expone en nuestra petición a la FDA.

En nuestra carta también exponíamos que el aviso parecía limitar los síntomas del botulismo a parálisis simétricas de los nervios craneales, posiblemente seguidas de una parálisis flácida simétrica descendente. Por el contrario, las guías clínicas de los CDC afirman que hasta el 15% de los pacientes con botulismo en

grandes series de casos han informado asimetría o déficits neurológicos unilaterales [9].

Estas guías también reconocen los desafíos diagnósticos causados por "variaciones en el espectro de signos y síntomas de botulismo [que] se pusieron de manifiesto en el reconocimiento tardío de un gran brote de botulismo transmitido por alimentos, en el que algunos pacientes recibieron inicialmente diagnósticos de miastenia gravis, accidente cerebrovascular o trastornos psiquiátricos". Además, nuestra petición discutía informes de casos publicados que mostraban que los pacientes con botulismo iatrogénico pueden presentar debilidad muscular asimétrica o ptosis asimétrica [10, 11].

El aviso de los CDC informaba que seis personas recibieron la antitoxina botulínica —la única terapia específica para el botulismo— para tratar la enfermedad, pero ninguno de los pacientes tenía un diagnóstico de botulismo confirmado por laboratorio que demostrara la existencia de toxina botulínica en su suero (presumiblemente mediante bioensayo en ratón [MBA o mouse bioassay] o espectrometría de masas, como se menciona en el aviso).

En nuestra carta se comentaba que la prueba de bioensayo en ratón (MBA) podría no ser lo suficientemente sensible para detectar niveles bajos de la toxina. De hecho, un caso de botulismo iatrogénico confirmado por un laboratorio de EE UU que se citó en el aviso de los CDC tuvo un resultado negativo en la prueba bioensayo en ratón para muestras de suero recogidas el quinto día después del inicio de los síntomas y antes de la administración de la antitoxina [12]. En cambio, el diagnóstico de botulismo iatrogénico se confirmó en ese paciente mediante una prueba muy sensible (espectrometría de masas de desorción/ionización láser asistida por matriz con tiempo de vuelo), cuyos resultados estuvieron disponibles 19 días después de la recogida de la muestra.

Por estas razones, instamos a los CDC a que revisen su aviso para animar a los médicos a sospechar de botulismo iatrogénico en todos los pacientes que experimenten efectos adversos que concuerden con la diseminación a distancia de la toxina, incluyendo déficits neurológicos asimétricos, entre horas y semanas después de recibir inyecciones de toxina botulínica. También pedimos a los CDC que siguieran cuanto antes sus propias guías, las cuales recomiendan la administración de antitoxina botulínica lo antes posible a todas las personas con signos o síntomas que sugieran botulismo, en lugar de esperar a que desarrollen debilidad neurológica.

### La investigación de los CDC

Según el aviso de abril de 2024 de los CDC, la agencia investigó a 22 personas en 11 estados de EE UU que habían experimentado reacciones adversas por "inyecciones falsificadas o mal administradas de toxina botulínica".

Sin embargo, en junio de 2024, tras cerrar su investigación, los

CDC anunciaron que solo 17 personas habían experimentado reacciones perjudiciales tras inyectarse productos falsificados procedentes de fuentes no verificadas o de personas que no estaban siguiendo los requisitos estatales o locales [13]. Estos 17 casos se notificaron en nueve estados: California (2), Colorado (1), Florida (1), Illinois (2), Kentucky (1), Nueva Jersey (1), Nueva York (3), Tennessee (3) y Texas (3). Los síntomas que notificaron estas personas incluían visión borrosa y visión doble, dificultad para respirar o tragar, párpados caídos, boca seca, fatiga, debilidad generalizada o dificultad para hablar —todos ellos síntomas que indican la presencia de botulismo iatrogénico—.

Se desconoce por qué los CDC no han revelado ningún detalle sobre los cinco casos restantes que estaban investigando en abril de 2024, y si estos pacientes no fueron incluidos en el anuncio de junio de 2024 porque habían desarrollado efectos adversos que sugerían botulismo iatrogénico a causa de inyecciones con productos legítimos de toxina botulínica o por otras razones.

Hasta septiembre de 2024, la única información pública disponible sobre este asunto es un artículo publicado en julio de 2024 en *Morbidity and Mortality Weekly Report* (Informe Semanal de Morbilidad y Mortalidad) por investigadores de los CDC y algunos departamentos de salud estatales. En este artículo solo se hablaba de los siete pacientes de Kentucky, Tennessee y Nueva York, a quienes se incluyó en la investigación de los CDC. El artículo señalaba que estos pacientes habían recibido inyecciones de toxina botulínica por parte de personas sin licencia en entornos no clínicos [14]. Sin embargo, la investigación no incluía el motivo por el que se produjeron estas enfermedades, ni si se había confirmado que implicaban inyecciones falsificadas de toxina botulínica, según el artículo.

Public Citizen insta a los CDC a ser más transparentes sobre todos los casos que han investigado, y a revelar si alguno de los pacientes recibió las dosis recomendadas de toxinas botulínicas aprobadas por la FDA. Del mismo modo, instamos a la FDA a que atienda cuanto antes nuestra petición de 2023, para fortalecer las advertencias de seguridad para estos productos.

### Qué hacer

No utilice ningún fármaco de toxina botulínica para alisar las arrugas ni para tratar ninguna enfermedad que no esté aprobada por la FDA. Si está considerando alguno de estos productos para un uso aprobado por la FDA, consulte con su médico si sus posibles beneficios superan sus riesgos.

Busque ayuda médica inmediatamente si desarrolla debilidad o efectos adversos graves (como los que afectan a la respiración, los párpados, el habla o la deglución) en las horas o semanas siguientes a las inyecciones con estos fármacos, ya que es posible que necesite recibir antitoxina botulínica para detener la progresión de los síntomas.

Nunca permita que una persona sin licencia le administre inyecciones de toxina botulínica.

### Referencias

- Centers for Disease Control and Prevention. Health Alert Network (HAN). Health Advisory. Adverse effects linked to counterfeit or mishandled botulinum toxin injections. April 23, 2024. <https://emergency.cdc.gov/han/2024/han00507.asp>. Accessed September 3, 2024.
- Public Citizen. CDC should promptly facilitate administration of botulinum antitoxin to people with illnesses linked to counterfeit "Botox." April 17, 2024. <https://www.citizen.org/news/cdc-should-promptly-facilitate-administration-of-botulinum-antitoxin-to-people-with-illnesses-linked-to-counterfeit-botox/>. Accessed September 3, 2024.
- Public Citizen. Letter to the CDC and FDA regarding recent health advisory on clusters of patients with adverse events from certain botulinum toxin injections. April 30, 2024. <https://www.citizen.org/wp-content/uploads/2680.pdf>. Accessed September 3, 2024.
- Public Citizen. Petition to the FDA to strengthen safety warning for Botox and related drugs and remove misleading claims from Botox/Botox Cosmetic labeling. December 12, 2023. <https://www.citizen.org/wp-content/uploads/2671.pdf>. Accessed September 3, 2024.
- Public Citizen urges FDA to strengthen warning on labeling of BOTOX and related drugs. Worst Pills, Best Pills News. March 2024. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/1586>. Accessed August 28, 2024.
- Rao AK, Sobel J, Chatham-Stephens K, et al. Clinical guidelines for diagnosis and treatment of botulism, 2021. *MMWR Recomm Rep*. 2021;70(2):1-30.
- Centers for Disease Control and Prevention. Health Alert Network (HAN). Health Advisory. Adverse effects linked to counterfeit or mishandled botulinum toxin injections. April 23, 2024. <https://emergency.cdc.gov/han/2024/han00507.asp>. Accessed September 3, 2024.
- Public Citizen. Letter to the CDC and FDA regarding recent health advisory on clusters of patients with adverse events from certain botulinum toxin injections. April 30, 2024. <https://www.citizen.org/wp-content/uploads/2680.pdf>. Accessed August 28, 2024.
- Rao AK, Sobel J, Chatham-Stephens K, et al. Clinical guidelines for diagnosis and treatment of botulism, 2021. *MMWR Recomm Rep*. 2021;70(2):1-30.
- Baig MA, Nogar J. A case of asymmetric cranial nerve palsy due to iatrogenic botulism. *Asia Pac J Med Toxicol*. 2021;10(4):149-150.
- Hovseth K, Badiillo R, Schaeffer S, et al. Atypical botulism presentation following botulinum toxin with phenol therapy. In: North American Congress of Clinical Toxicology. Washington, D.C.; 2011:561.
- Halai UA, Terashita D, Kim M, et al. Notes from the field: Intestinal colonization and possible iatrogenic botulism in mouse bioassay-negative serum specimens - Los Angeles County, California, November 2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2018;67(43):1221-1222.
- Centers for Disease Control and Prevention. Investigation update on harmful reactions linked to counterfeit "Botox." June 24, 2024. <https://www.cdc.gov/botulism/outbreaks/harmful-reactions-botox-injections/details.html>. Accessed September 3, 2024.
- Thomas CM, McElroy R, Yackley J, et al. Notes from the field: Illnesses after administration of presumed counterfeit botulinum toxin in nonmedical settings - Tennessee and New York City, March 2024. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2024;73(27):609-611.

**Carbamazepina y embarazo: malformaciones y trastornos del desarrollo neurológico**  
(*Carbamazepine and pregnancy: malformations and neurodevelopmental disorders (continued)*)

*Prescrire International* 2024; 33 (263): 243-244

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2025; 28 (1)

**Tags: medicamentos durante el embarazo, teratogénia, consumo de medicamentos por embarazadas, trastornos del desarrollo neurológico**

- En 2023, usando la base de datos metaPreg, la Agencia Francesa de Productos para la Salud (ANSM) produjo una revisión actualizada de los estudios publicados sobre las consecuencias de la exposición a la *carbamazepina* en el útero.
- El riesgo general de malformaciones graves fue 1,5 veces mayor en los niños expuestos a la *carbamazepina* en el útero que en los no expuestos (incluyendo un aumento claramente mayor del riesgo de presentar espina bífida y hendiduras bucofaciales), al igual que el riesgo general de padecer trastornos del desarrollo neuropsicológico (en particular trastornos cognitivos).
- En vista de los graves riesgos para los niños expuestos en el útero, es esencial sopesar cuidadosamente las ventajas y desventajas antes de pensar en tratar a una mujer en edad fértil con *carbamazepina*. Si se considera que el tratamiento es necesario, se debe asegurar de que utilicen un método anticonceptivo no hormonal.

En 2019, estudiamos los datos disponibles sobre el riesgo de malformaciones y los efectos a largo plazo de la exposición a la *carbamazepina* (Tegretol u otras marcas) en el útero. Este antiepileptico también está autorizado para tratar el trastorno bipolar, el dolor neuropático y algunos tipos de neuralgia. Se estableció claramente su acción teratogena, con un riesgo general de malformaciones graves aproximadamente dos veces mayor que en un grupo sin epilepsia (en particular de malformaciones craneofaciales y hendiduras bucofaciales). También se notificaron malformaciones cardíacas y de las vías urinarias, así como hipospadias. Los pocos estudios realizados sugieren que existe un riesgo aproximadamente dos veces mayor de padecer trastornos del desarrollo neurológico temprano [1].

En 2023, la ANSM publicó una revisión actualizada de los riesgos de malformaciones y trastornos del desarrollo neurológico asociados a la exposición a la *carbamazepina* en el útero [2]. Esta revisión se basó principalmente en la base de datos bibliográfica metaPreg, mantenida por el Hospital Universitario de Lyon. Los datos bibliográficos se usan para crear metaanálisis que se actualizan periódicamente. La revisión publicada por la ANSM en 2023 se basó en datos de metaPreg actualizados a mediados de 2022 [2].

**Se comprueba el riesgo teratogénico.** El metaanálisis cubrió 26 estudios sobre malformaciones graves e incluyó a aproximadamente 10.000 niños expuestos a la *carbamazepina* durante el primer trimestre del embarazo [2]. Como se podía prever, reveló un riesgo mayor de malformaciones graves en los niños nacidos de madres que habían tomado *carbamazepina* durante el embarazo que en los niños de madres epilépticas que no habían tomado este medicamento, con una razón de probabilidades (OR) de 1,5 (intervalo de confianza del 95%

[IC95] 1,3-1,9). Este riesgo de malformaciones también se observó cuando el análisis se limitó a las embarazadas epilépticas, sin importar si el grupo control era la población general, un grupo de mujeres epilépticas tratadas con otro antiepileptico o un grupo de mujeres con epilepsia sin tratamiento [2,3].

Otros metaanálisis han mostrado un aumento claro del riesgo, en particular, de espina bífida (defecto del cierre del tubo neural) y hendiduras bucofaciales en los niños expuestos a la *carbamazepina* en el útero, en comparación con los que no se expusieron [2,3].

**Nuevas señales de seguridad para trastornos del desarrollo neuropsicológico.** También se realizó un metaanálisis de 10 estudios que evaluaron el riesgo de trastornos del desarrollo neuropsicológico en aproximadamente 4000 niños expuestos a la *carbamazepina* en el útero. Combinando todas las indicaciones, reveló que, tras la exposición a la *carbamazepina* en el útero, el riesgo general de padecer trastornos del desarrollo neurológico era mayor que cuando no hubo exposición, con un OR de aproximadamente 1,5 (IC95 1,1-2,0) [2,3]. Estos estudios cubrieron varios trastornos y grupos etarios.

En los niños de 3 a 6 años, otro metaanálisis sugirió que existe una asociación entre la exposición a la *carbamazepina* en el útero y los trastornos cognitivos, con un OR de aproximadamente 3. Este resultado se observó sin importar si el análisis cubría todas las indicaciones (5 estudios que incluyeron un total de 684 niños expuestos, OR 2,8; IC95 1,3-5,7) o solo la epilepsia (5 estudios en un total de 392 niños expuestos, OR 2,7; IC95 1,2-6,4) [2,3].

En los niños mayores de 6 años, el OR para trastornos del desarrollo cognitivo fue de aproximadamente 1,6 (12 estudios que incluyeron a un total de 4112 niños expuestos; IC95 1,1,-2,4), y el OR para discapacidades intelectuales graves (IQ menor a 70), combinando todas las indicaciones, fue de 1,9 (7 estudios en un total de 3895 niños expuestos; IC95 1,1-3,4).

Otro metaanálisis sugirió que existe una asociación entre la exposición a la *carbamazepina* en el útero y los problemas de aprendizaje en los estudios que incluyeron a madres epilépticas, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa (3 estudios en un total de 349 niños expuestos). En un metaanálisis de 14 estudios que incluyeron a un total de 976 niños expuestos, se observó una asociación con problemas o retrasos en el habla (OR 1,7; IC95 1,2-2,5) [2,3]. Finalmente, otro metaanálisis también mostró un aumento del riesgo de que ocurra el criterio de valoración compuesto “diagnóstico o sospecha de trastorno de déficit de atención con hiperactividad” (8 estudios en 776 niños expuestos, OR 1,3; IC95 1,1-1,6). El riesgo de trastornos del espectro autista pareció mayor que en los niños que no fueron expuestos, pero esta diferencia no alcanzó la significancia estadística. Sin embargo, dado el bajo poder estadístico de este estudio, no se puede descartar un aumento del riesgo.

**En la práctica,** además de los riesgos teratogénicos establecidos asociados a la exposición a la *carbamazepina* en el útero, nuevas señales de seguridad sugieren que existe un riesgo a largo plazo de trastornos del desarrollo neurológico. Por ello, es muy importante sopesar cuidadosamente las ventajas y desventajas cuando se considera tratar a una mujer en edad fértil con *carbamazepina*. Si se elige este tratamiento a pesar de los riesgos establecidos que conlleva, es importante asegurarse de que usen anticonceptivos que no pierdan eficacia debido al efecto de la *carbamazepina*, que es un inductor enzimático. En tal caso, la primera elección es un dispositivo intrauterino a base de cobre.

### **Ciclosporina: fibroadenomas de mamas** (*Ciclosporin: fibroadenomas of the breast*)

*Prescrire International* 2024; 33 (265): 302

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2025; 28 (1)

En 2023, los centros regionales de farmacovigilancia franceses (CRPV) identificaron tres informes de fibroadenomas de mamas atribuidos a la *ciclosporina*. Estos informes involucraban a mujeres de 17, 24 y 42 años. En dos casos, se indicó que el intervalo entre el inicio de la exposición a la *ciclosporina* y el diagnóstico fue de un mes a dos años. En un caso, se interrumpió la *ciclosporina* y, en el otro, se redujo la dosis. Los tres casos se trataron con cirugía [1].

Este efecto adverso de la *ciclosporina* se conoce hace mucho tiempo. En 1996, un equipo británico realizó un estudio en 39 mujeres menores de 55 años que habían recibido un trasplante renal al menos un año antes. Se hizo una exploración clínica y una ecografía mamaria. Se hallaron fibroadenomas de mamas en 13 de las 29 mujeres que recibían *ciclosporina*. De estas pacientes, 10 tenían lesiones múltiples y 5 lesiones bilaterales. No se detectaron fibroadenomas en las 10 mujeres que recibían un tratamiento inmunosupresor que no incluía *ciclosporina* [2].

En 2005, un equipo turco realizó un estudio que incluyó exploraciones clínicas y mamografías de 30 mujeres, con una media de la edad de 30 años, que habían recibido un trasplante renal, de las cuales 17 estaban recibiendo *ciclosporina*. Se las comparó con 20 mujeres en diálisis a largo plazo con una media de la edad de 34 años. De las 17 mujeres que recibían *ciclosporina*, 8 tenían fibroadenomas, que en 5 casos eran bilaterales. Ninguna de las pacientes trasplantadas que no recibían *ciclosporina* o las que se dializaban tenía fibroadenomas [3].

Se desconoce el mecanismo detrás de estos fibroadenomas de mamas. La hiperplasia gingival es uno de los efectos adversos conocidos de la *ciclosporina*, que, al igual que el fibroadenoma, involucra la proliferación de fibroblastos [4]. Sin embargo, es poco frecuente que las pacientes tengan hiperplasia gingival y

### **Referencias seleccionadas de la búsqueda bibliográfica de Prescrire**

1. Prescrire Editorial Staff “Antiepileptics and pregnancy: potential long-term effects in children” *Prescrire Int* 2020; **29** (211): 13-20.
2. ANSM “Antiépileptiques au cours de la grossesse. État actuel des connaissances sur le risque de malformations et de troubles neurodéveloppementaux” November 2023: 73 pages.
3. MetaPreg “Carbamazepine (All indications)”. [www.metapreg.org](http://www.metapreg.org) accessed 28 December 2023: 53 pages.

también fibroadenomas de mamas [5]. No se ha descartado una alteración endocrina.

Los fibroadenomas suelen ser lesiones benignas, pero los análisis histopatológicos son esenciales para confirmar que lo sean o para detectar la enfermedad proliferativa [6]. A mediados de 2024, el resumen francés de las características del producto (RCP) de Neoral no mencionaba el fibroadenoma de mamas entre los efectos adversos, que sí aparece en la información para la prescripción disponible en EE UU [7,8].

**En la práctica,** se debería informar a las pacientes tratadas con *ciclosporina* sobre este efecto adverso y animarlas a que busquen atención médica si notan una nueva masa o algún cambio en sus mamas.

### **Referencias**

1. Béné J et al. “Fibroadenoma of the breast: an underappreciated adverse drug reaction of cyclosporin” *Fundam Clin Pharmacol* 2023; **37** (Suppl 1): 64 (abstract PM1-028).
2. Baildam AD et al. “Cyclosporin A and multiple fibroadenomas of the breast” *Br J Surg* 1996; **83**: 1755-1757.
3. Binokay F et al. “Risk of developing fibroadenoma with the use of cyclosporine A in renal transplant recipients” *Ren Fail* 2005; **27**: 721-725.
4. Prescrire Rédaction “Inhibiteurs de la calcineurine: ciclosporine et tacrolimus” *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2024.
5. Darwish A et al. “Cyclosporine-A therapy-induced multiple bilateral breast and accessory axillary breast fibroadenomas: a case report” *J Med Case Rep* 2010; **4**: 3 pages.
6. Sabel MS et al. “Overview of benign breast diseases” UpToDate. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com) accessed 13 March 2024: 20 pages.
7. ANSM “RCP-Neoral” 4 August 2023: 13 pages.
8. US FDA “Full prescribing information-Neoral” September 2023.

### **Diclofenaco y otros AINE: angina alérgica (síndrome de Kounis)**

(*Diclofenac and other NSAIDs: allergic angina (Kounis syndrome)*)

*Prescrire International* 2024; 33 (263): 247

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2025; 28 (1)

**Tags:** angina vasoespástica, diclofenaco, AINE, patología coronaria

En 2023, un equipo de Serbia realizó una revisión de 20 casos clínicos de angina alérgica —también llamada angina vasoespástica o síndrome de Kounis— atribuidos al *diclofenaco*,

un antiinflamatorio no esteroide (AINE) [1]. La angina alérgica es ocasionada por un espasmo coronario alérgico agudo, que en ocasiones puede provocar un infarto del miocardio. Esos espasmos coronarios ocurren con más frecuencia en el contexto del shock anafiláctico, pero pueden ser aislados. Las histaminas y otros mediadores inflamatorios participan en la inducción del espasmo de arterias coronarias [1,2].

Los 20 pacientes tenían entre 34 y 81 años, y el 90% eran hombres. Cinco pacientes tenían antecedentes de alergia al *diclofenaco*, y uno tenía antecedentes de un ataque grave de asma causado por la *aspirina* [1].

Los trastornos se presentaron inmediatamente o hasta cinco horas después de tomar *diclofenaco*. En nueve casos, se había administrado por vía intramuscular. La mayoría de los pacientes experimentaron otros síntomas de alergia, y solo uno padeció trastornos cardíacos sin otros síntomas de alergia; 15 pacientes padecieron hipotensión, 12 dolor torácico, 8 taquicardia y 3 bloqueo auriculoventricular. Se notificó un paro cardíaco en 3 pacientes, fibrilación ventricular en 2 pacientes y shock cardiogénico en 1 paciente [1].

Se observó elevación del segmento ST en 17 de los 20 pacientes. Entre los 12 pacientes que se realizaron una ecocardiografía, se

observó hipocinesia en 5, y una fracción de eyección ventricular menor del 40% en 3. Se realizó una arteriografía coronaria en 17 pacientes, y 8 presentaron anomalías [1].

En 14 pacientes, las enzimas cardíacas eran elevadas. Todos menos uno fueron hospitalizados, y 10 padecieron un infarto del miocardio [1].

Se ha asociado a otros AINE en casos de angina alérgica, incluyendo al *ibuprofeno*, al *dexketoprofeno* y al *naproxeno* [2].

**En la práctica**, el riesgo de espasmo de arterias coronarias, que en ocasiones puede provocar infartos de miocardio, es una razón para limitar el uso de los AINE. Cuando se considera usar ese tratamiento, se debería averiguar primero si los pacientes tienen antecedentes de reacciones alérgicas.

#### Referencias

1. Pejic AV et al. "Kounis syndrome associated with the use of diclofenac" *Tex Heart Inst J* 2023; 50 (1) online: 18 pages.
2. Beltramme JF et al. "Vasospastic angina" UpToDate. www.uptodate.com accessed 12 February 2024: 35 pages.
3. Wang C et al. "Analysis of clinical features of non-steroidal anti-inflammatory drugs induced Kounis syndrome" *Front Cardiovasc Med* 2022; 901522: 7 pages.

### Domperidona, metoclopramida y otros neurolépticos usados como antieméticos: parkinsonismo

(*Domperidone, metoclopramide and other neuroleptics used as antiemetics: parkinsonism*)

*Prescribe International* 2024; 33 (265): 299-300

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2025; 28 (1)

**Tags:** enfermedad de Parkinson, domperidona, alizaprida, metopimazina

- Un estudio epidemiológico surcoreano mostró un aumento del riesgo de parkinsonismo tras el uso reciente de neurolépticos como antieméticos. Este aumento del riesgo fue aproximadamente 1,6 veces mayor con la *metoclopramida* y 4 veces mayor con la *domperidona*. Al parecer, los pacientes mayores de 65 años tienen un riesgo mayor. Un estudio de cohorte taiwanés de gran tamaño que incluyó a más de 200.000 pacientes expuestos a la *metoclopramida* reportó resultados concordantes, incluso con dosis que no sobrepasaban los niveles recomendados.

La *domperidona* y la *metoclopramida*, junto con la *alizaprida* y la *metopimazina*, son neurolépticos que se usan como antieméticos [1-3]. La *domperidona* y la *metopimazina* tienen un balance riesgo-beneficio desfavorable para este uso. Conllevan un riesgo de arritmias y de muerte súbita, efectos adversos desproporcionados para los síntomas que tratan y la poca eficacia que tienen [3]. Estos medicamentos exponen a los pacientes a los efectos adversos que comparten con todos los neurolépticos, es decir, efectos sedantes, antimuscarínicos, extrapiramidales, endocrinos y cardíacos. Los síntomas extrapiramidales se deben a su acción bloqueante del receptor de dopamina [3-6]. Los síntomas extrapiramidales del parkinsonismo se manifiestan en particular como rigidez muscular (hipertonía), reducción o enlentecimiento marcado del movimiento (hipocinesia), y temblor de reposo o postural. Ocurren por la enfermedad de

Parkinson y por otros trastornos del sistema nervioso central y, en ocasiones, su origen es ambiental o farmacológico [7].

En 2023, un equipo surcoreano publicó un estudio sobre el parkinsonismo que se presentaba tras el uso de neurolépticos comercializados como antieméticos, como la *domperidona* o la *metoclopramida* [8]. Los siguientes son los principales descubrimientos de este estudio.

#### Aumento del riesgo de parkinsonismo, sobre todo después de tomar domperidona.

Este estudio se realizó usando datos de prescripciones obtenidos de una muestra representativa de la población que tiene la cobertura del principal prestador obligatorio de seguro médico en Corea del Sur. Cada paciente actuó como su propio control. El estudio incluyó a 5842 pacientes diagnosticados por primera vez con parkinsonismo o mal de Parkinson entre el 1 de enero de 2007 y el 31 de diciembre de 2015, y que durante los tres meses previos habían recibido al menos una prescripción para un neuroléptico que usarían como antiemético.

El promedio de edad aproximado de los pacientes era de 62 años: alrededor de un 60% eran mujeres [8]. No se conocen las dosis de los neurolépticos.

Después de tomar en cuenta varios factores de confusión (sobre todo la exposición a otros neurolépticos), el riesgo general de padecer parkinsonismo fue aproximadamente dos veces mayor tras la exposición a un neuroléptico usado como antiemético:

razón de probabilidades ajustada (aOR) 2,3; intervalo de confianza del 95% [IC95] 2,1-2,6.

Entre los medicamentos estudiados, la exposición a la *metoclopramida* se asoció a un riesgo aproximadamente 1,6 veces mayor (IC95 1,1-2,0), y la exposición a la *domperidona* a un riesgo aproximadamente 4 veces mayor (aOR 4,1; IC95 3,4-5,0) [8]. Con la *itoprida*, un medicamento relacionado con la *metoclopramida*, el riesgo fue aproximadamente 1,8 veces mayor (IC95 1,4-2,2) [9]. No se estudió a la *metopimazina* ni a la *alizaprida*.

**Los pacientes mayores de 65 años tienen un riesgo mayor.** El uso de cualquier neuroléptico como antiemético se asoció a un riesgo mayor, estadísticamente significativo, de parkinsonismo en pacientes de 65 años o mayores (aOR 2,7; IC95 2,3-3,1) que en los más jóvenes (aOR 1,9; IC95 1,6-2,3). En los pacientes de 65 años o mayores, la exposición a la *metoclopramida* se asoció a un riesgo 1,7 veces mayor (IC95 1,3-2,0), mientras que el riesgo mayor se asoció a la exposición a la *domperidona* (aOR 5,1; IC95 4,0-6,7) [8].

**Mayor riesgo con la metoclopramida, incluso en dosis que no sobrepasaban las recomendaciones.** Los resultados de otro estudio de cohorte que se realizó usando los datos de reembolsos de la base de datos del seguro médico nacional taiwanés son similares. De los 218.931 pacientes expuestos a la *metoclopramida* (combinando todas las dosis), 122 fueron diagnosticados con parkinsonismo, versus 56 de los 218.931 pacientes no expuestos, lo que corresponde a un riesgo estimado del cociente de riesgos ajustado (aHR) de 2,2 (IC95 1,5-3,0). En los pacientes expuestos a dosis de *metoclopramida* mayores a las dosis máximas recomendadas, este riesgo fue aproximadamente 3 veces mayor que en los pacientes no expuestos [2,10]. Sin embargo, se observó un aumento del riesgo incluso cuando la dosis se ajustaba a las recomendaciones de los resúmenes franceses de las características del producto (RCP) de 2024 para los productos que contenían *metoclopramida*, es decir, dosis máximas de 30 mg por día, sin sobrepasar los cinco días de tratamiento.

elivaldogene autotemcel. **La FDA investiga el riesgo grave de neoplasia hematológica tras el uso de Skysona**  
(*FDA Investigating Serious Risk of Hematologic Malignancy Following Skysona*)  
FDA, 27 de noviembre de 2024

<https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/safety-availability-biologics/fda-investigating-serious-risk-hematologic-malignancy-following-skysona-elivaldogene-autotemcel>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2025; 28 (1)*

**Tags:** terapia génica, efectos adversos de la terapia génica, trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas, neoplasias hematológicas

### Resumen del problema

Desde la aprobación de Skysona (elivaldogene autotemcel), una terapia génica basada en células madre hematopoyéticas (CMH) autólogas, la FDA ha recibido informes adicionales de neoplasias hematológicas, incluyendo casos potencialmente mortales de síndrome mielodisplásico y leucemia mieloide aguda tras el tratamiento de pacientes con adrenoleucodistrofia cerebral temprana activa. Los casos notificados parecen estar relacionados con el tratamiento con Skysona. Se recibieron informes de

**En la práctica,** el parkinsonismo provocado por un neuroléptico suele ser reversible cuando se interrumpe el medicamento [5,6]. En los pacientes que experimentan síntomas de parkinsonismo, siempre es beneficioso comprobar si hay antecedentes de uso de neurolépticos, incluso si se usaron como antieméticos y si las dosis se ajustaban a las recomendaciones de los RCP, ya que en tales casos se puede interrumpir el tratamiento o reemplazarlo por otro medicamento. Esta recomendación aplica sin importar la edad del paciente ni si se ha considerado un diagnóstico de enfermedad de Parkinson.

### Revisión de la literatura hasta el 20 de junio de 2024

1. ANSM “RCP-Domperidone EG 10 mg comprimé orodispersible” 29 August 2023.
2. ANSM “RCP-Primperan 10 mg comprimé sécable” 28 February 2023 + ANSM “RCP-Primperan 0,1 % solution buvable” 1 July 2023 + ANSM “RCP-Primperan 10 mg/2 ml, solution injectable en ampoule” 1 July 2023.
3. Prescrire Rédaction “Antiémétiques et modificateurs de la motricité digestive neuroleptiques” Interactions Médicamenteuses Prescrire 2024.
4. Prescrire Rédaction “Neuroleptiques” Interactions Médicamenteuses Prescrire 2024.
5. Wyant KJ et al. “Drug-induced parkinsonism” UpToDate. www.uptodate.com accessed 8 April 2024: 27 pages.
6. “Extrapyramidal symptoms”. In: “Martindale The Complete Drug Reference” The Pharmaceutical Press, London. www.medicinescomplete.com accessed 8 April 2024: 17 pages.
7. Prescrire Rédaction “Troubles extrapyramidaux médicamenteux” Interactions Médicamenteuses Prescrire 2024.
8. Kim E et al. “Use of gastrointestinal prokinetics and the risk of parkinsonism: A population-based case-crossover study” *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2023; **32** (12): 1378-1386 + supplementary appendix: 5 pages.
9. Afmps “RCP-Itoprom 50 mg” 19 January 2024.
10. Tsai SC et al. “High exposure compared with standard exposure to metoclopramide associated with a higher risk of parkinsonism: a nationwide population-based cohort study” *Br J Clin Pharmacol* 2018; **84** (9): 2000-2009 + supplementary appendix: 2 pages.

sujetos que participaron en ensayos clínicos, en los que se diagnosticaron casos entre 14 y 92 meses después del tratamiento.

La FDA está investigando el riesgo conocido de neoplasias hematológicas con resultados graves, incluyendo la hospitalización, la necesidad de un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas y la muerte, y está evaluando la necesidad de tomar más medidas regulatorias. Dado el riesgo de neoplasias hematológicas, los proveedores deben considerar cuidadosamente otras terapias alternativas, incluyendo el trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas en pacientes que tienen un donante con antígeno leucocitario

humano (HLA) compatible, que esté disponible y dispuesto, y sea adecuado, antes de decidir tratar a un niño con Skysona.

En EE UU, la información para la prescripción incluye una advertencia de recuadro sobre el riesgo grave de desarrollar neoplasias hematológicas después del tratamiento con Skysona, y también se menciona en las secciones de Advertencias y Precauciones y Experiencia en los Ensayos Clínicos. Los pacientes y los participantes en ensayos clínicos que reciben tratamiento con Skysona deben ser monitoreados de por vida para detectar neoplasias hematológicas. El diagnóstico temprano de neoplasias hematológicas puede ser de vital importancia. Por lo tanto, los pacientes deben ser monitoreados de cerca, se deben hacer hemogramas completos al menos cada tres meses y evaluaciones para detectar evidencia de expansión o predominio clonal al menos dos veces durante el primer año después de la administración de Skysona, y anualmente a partir de entonces, y

se debe considerar hacer evaluaciones de médula ósea cuando estén clínicamente indicadas. Si se detecta una neoplasia maligna hematológica en un paciente que recibió Skysona, se debe informar el evento al fabricante y se proporcionarán instrucciones sobre la recolección de muestras para realizar más pruebas.

La aprobación de Skysona incluyó un requisito posterior a la comercialización, según la sección 505(o) de la Ley Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos (FDCA), que consistió en realizar un estudio observacional prospectivo de seguridad en el que se siga a los pacientes a largo plazo, 15 años, para evaluar la seguridad a lo largo del tiempo y el riesgo de que se produzcan neoplasias malignas secundarias después del tratamiento con Skysona. El estudio incluye el monitoreo (a intervalos preestablecidos) de la expansión clonal.

### Estatinas. Debilidad y miopatía inducidas por uso de estatinas

(*Statin-induced debilitating weakness and myopathy*)

Ademi B, Folker J, Rothwell WB

*Drug and Therapeutics Bulletin*. 31 de octubre del 2024. DOI: 10.1136/dtb.2024.256956rep

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39486807/>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2025; 28 (1)

**Tags: seguridad estatinas, mionecrosis relacionada con medicamentos después del uso prolongado de atorvastatina, sistema cardiovascular, Interacciones farmacológicas, Efectos no deseados, reacciones adversas**

#### Resumen

Un gran porcentaje de la población estadounidense recibe o debería ser considerada para recibir terapia con estatinas. Estas siguen siendo una de las principales opciones disponibles que tienen los médicos para la prevención primaria o secundaria de la enfermedad aterosclerótica. Es conocido que la mialgia es el efecto secundario notificado con mayor frecuencia, aunque en gran medida es autolimitado y de naturaleza subjetiva. En este artículo, informamos sobre un caso de mionecrosis relacionada con medicamentos después del uso prolongado de atorvastatina. El reconocimiento rápido de la afección y el inicio del tratamiento son fundamentales para controlar la progresión de la enfermedad. Si bien los esteroides en dosis altas son la primera línea, en los casos refractarios se debe considerar la escalada rápida a *metotrexato*, *inmunoglobulina intravenosa* o *rituximab*. Esta decisión se guía por el control de los marcadores séricos como la creatinina quinasa y las transaminasas. El objetivo es la normalización rápida de estas enzimas, lo que indica el cese de la

necrosis muscular subyacente. Es posible que los pacientes nunca recuperen la función completa y el tratamiento puede durar meses o años.

#### Puntos de aprendizaje:

- La miopatía inmunitaria relacionada con las estatinas se puede diagnosticar con un anticuerpo anti-HMG-CoA reductasa o con una biopsia muscular. Cuando la biopsia es positiva, no se debe retrasar el tratamiento.
- Incluso con la intensificación del tratamiento, la recuperación de una miopatía inducida por estatinas es prolongada y algunos pacientes pueden no recuperar nunca la función previa.
- Los prescriptores deben involucrar a los pacientes al tomar la decisión de prescribir un medicamento nuevo, incluso algo aparentemente tan benigno como las estatinas.
- El reconocimiento rápido de la miopatía inducida por estatinas es crucial para el éxito del tratamiento y la optimización de los resultados del paciente.

### Faricimab. Inflamación intraocular estéril asociada a faricimab (*Sterile Intraocular Inflammation Associated With Faricimab*)

Cozzi M, Ziegler A, Fasler K, Muth DR, Blaser F, Zweifel SA.

*JAMA Ophthalmol*. 2024;142(11):1028–1036. doi:10.1001/jamaophthalmol.2024.3828

<https://jamanetwork.com/journals/jamaophthalmology/fullarticle/2824219>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2025; 28 (1)

**Tags: vasculitis ocular, inyecciones intravítreas, perfusión macular**

#### Puntos clave

**Pregunta** ¿Cuáles son algunas de las características y resultados de la inflamación intraocular estéril tras recibir una inyección de faricimab?

**Hallazgos:** En un estudio de serie de casos ocurridos en una institución durante 22 meses, 12 ojos de 7 pacientes presentaron inflamación intraocular asociada con inyecciones intravítreas de faricimab. Entre estos, 2 ojos desarrollaron vasculitis retiniana; uno de los dos ojos con vasculitis mostró una forma oclusiva de

vasculitis que afectaba tanto a arterias como a venas, con posterior falta de perfusión capilar macular y pérdida de visión irreversible clínicamente relevante.

**Significado:** Estos resultados sugieren la importancia de mantener una vigilancia constante para detectar una posible inflamación intraocular que amenace la visión después de la administración intravítrea de faricimab.

### Resumen

**Importancia:** Se realizan ensayos clínicos aleatorizados para establecer tanto la seguridad como la eficacia del medicamento. Sin embargo, la evidencia de eventos adversos asociados con estos medicamentos en el ámbito de la práctica clínica puede ser valiosa para generar hipótesis sobre problemas de seguridad menos comunes, incluso si no se puede determinar la causalidad.

**Objetivo:** Presentar y analizar casos de inflamación intraocular asociada con el tratamiento con faricimab en pacientes remitidos a una institución europea.

**Diseño, entorno y participantes:** Esta revisión de una serie de casos observacionales comenzó en abril de 2024. Los pacientes eran de un solo centro de referencia de atención terciaria con base académica en Suiza. En el análisis se incluyó a los pacientes remitidos por inflamación intraocular poco después de recibir una inyección intravítrea de faricimab entre el 1 de junio de 2022 y el 5 de marzo de 2024.

**Exposición:** Faricimab, 6 mg (0,05 ml en una solución de 120 mg/ml), administrado para tratar la degeneración macular neovascular relacionada con la edad o el edema macular diabético.

**Mediciones y resultados principales:** Se revisaron las historias clínicas sistémicas y oculares, y los datos de las imágenes disponibles. Se evaluó lo siguiente: agudeza visual medida con corrección habitual utilizando los gráficos del Estudio de

Tratamiento Temprano de la Retinopatía Diabética (*Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study*) antes y después del evento; presión intraocular; síntomas del paciente; localización anterior, intermedia o posterior de la inflamación intraocular y presencia de vasculitis retiniana. Se revisaron imágenes multimodales que incluían fotografías del fondo de ojo en color, angiografías con fluoresceína, angiografías con verde de indocianina y tomografía de coherencia óptica.

**Resultados:** En total, durante los 22 meses, se identificó un total de 12 ojos de 7 pacientes (edad media [DE], 73,3 [16,7] años; 4 mujeres [57,1%]) con inflamación intraocular no infecciosa después de recibir inyecciones intravítreas de faricimab. Entre estos casos, en dos ojos, la vasculitis retiniana se acompañaba de inflamación anterior y posterior. Uno de los dos ojos tenía una forma oclusiva de vasculitis de las arterias y venas, lo que provocó una falta de perfusión capilar macular posterior y un deterioro irreversible de la visión clínicamente relevante de 20/80 a 20/2000. Los ojos restantes se caracterizaron por una inflamación moderada del segmento anterior, sin cambios sustanciales en la visión.

El evento de inflamación intraocular ocurrió después de una mediana (rango intercuartílico o RIC) de 3,5 (2,0-4,3) inyecciones de faricimab. La mediana del intervalo (RIC) entre la última inyección de faricimab y el diagnóstico de inflamación fue de 28 (24-38) días. Se encontró un aumento de la presión intraocular de 30 mm Hg o más en tres ojos.

**Conclusiones y relevancia:** Esta serie de casos destaca la aparición de una inflamación intraocular rara, pero potencialmente grave, asociada con la terapia con faricimab. Aunque estos hallazgos no prueban causalidad y solo pueden generar hipótesis para futuras investigaciones, estos resultados sugieren la importancia de vigilar y hacer un monitoreo continuo de los pacientes sometidos a terapia con faricimab para identificar y manejar rápidamente los posibles eventos adversos.

### Gabapentina, pregabalina: exacerbación de la EPOC (*Gabapentin, pregabalin: COPD exacerbation*) *Prescrire International* 2024; 33 (264): 276

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2025; 28 (1)

#### Tags: Neurotin, Lyrica

En 2023, un estudio usó la base de datos de un seguro médico de Quebec para investigar el riesgo de hospitalización por exacerbación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) asociada a la exposición a la *gabapentina* (Neurontin u otras marcas) o *pregabalina* (Lyrica u otras marcas) [1]. Se incluyó a 156.803 pacientes tratados con medicamentos para la EPOC entre 1994 y 2015. De ellos, 356 también estaban tomando *gabapentina* o *pregabalina* para la epilepsia, 9411 para el dolor neuropático y 3737 para otros tipos de dolor crónico. Se emparejó a los pacientes expuestos a *gabapentina* o *pregabalina* con los pacientes no expuestos, en particular respecto de la duración de la EPOC, la indicación para la prescripción de *gabapentina* o *pregabalina*, la edad y el sexo. La mediana del período de seguimiento fue de 1,5 años, con una mediana de la duración de la exposición a la *gabapentina* o a la *pregabalina* de aproximadamente 6 meses [1].

El riesgo de una exacerbación grave de la EPOC fue mayor en los pacientes expuestos a *gabapentina* o *pregabalina* que en los no expuestos, con un riesgo relativo estimado del cociente de riesgos de aproximadamente 1,39 (intervalo de confianza del 95% [IC95] 1,29-1,50). Se observó esta diferencia sin importar la razón por la que se prescribió *gabapentina* o *pregabalina*, y sin importar si los pacientes se expusieron a opioides o a benzodiacepinas, medicamentos que también conllevan un riesgo de depresión respiratoria. La diferencia fue evidente poco después de que empezara la exposición a *gabapentina* o *pregabalina* [1].

El riesgo de una exacerbación grave de la EPOC pareció ser similar para los 3377 pacientes que tomaban *gabapentina* y para los 10.125 pacientes que tomaban *pregabalina* [1].

**En la práctica,** los efectos depresores del sistema respiratorio de la *gabapentina* y la *pregabalina* están bien establecidos y se han descrito principalmente con sobredosis o cuando se combinan con opioides [2]. Este estudio sugiere que esta acción depresora del sistema respiratorio también puede tener consecuencias en dosis terapéuticas en pacientes con una enfermedad respiratoria crónica como la EPOC. Por lo tanto, se debería evaluar y revisar periódicamente el beneficio de estos medicamentos para tratar a estos pacientes.

### Gabapentinoides y riesgo de fractura de cadera (*Gabapentinoids and Risk of Hip Fracture*)

Leung MTY, Turner JP, Marquina C, et al.

*JAMA Netw Open.* 2024;7(11):e2444488. doi:10.1001/jamanetworkopen.2024.44488

<https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2826109>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2025; 28 (1)

**Tags:** pregabalina, gabapentina

#### Puntos clave

**Pregunta:** ¿El uso de gabapentinoides se asocia con el riesgo de fractura de cadera? ¿El riesgo varía según la edad, la fragilidad y la función renal?

**Hallazgos:** En este estudio de caso-caso-tiempo control que incluyó a 28.293 pacientes hospitalizados por fracturas de cadera en Australia, el uso de gabapentinoides se asoció con un mayor riesgo de fractura de cadera, especialmente en pacientes frágiles y con enfermedad renal crónica.

**Significado:** Estos hallazgos sugieren que, además del riesgo conocido que se asocia al deterioro renal, los gabapentinoides deben usarse con precaución en los pacientes con riesgo de fracturas de cadera, especialmente en aquellos que son frágiles.

#### Resumen

**Importancia:** El aumento en el uso de gabapentinoides ha sido más pronunciado en personas mayores que también son susceptibles a las fracturas de cadera.

**Objetivo:** Estudiar la asociación general entre los gabapentinoides y el riesgo de fracturas de cadera, y la asociación estratificada por grupos de edad, estado de fragilidad y antecedentes de enfermedad renal crónica.

**Diseño, entorno y participantes:** Se trata de un estudio de caso-caso-tiempo-control en pacientes hospitalizados por fractura de cadera entre el 1 de marzo de 2013 y el 30 de junio de 2018 en Victoria, Australia, que habían recibido al menos una prescripción de un gabapentinoide antes de la fractura. Se utilizó la regresión logística condicional para estimar la razón de probabilidades (*odds ratio* OR) y el IC del 95% de la dispensación de gabapentinoide en momento índice (1-60 días antes de la fractura) en comparación con el período de referencia (121-180 días antes de la fractura).

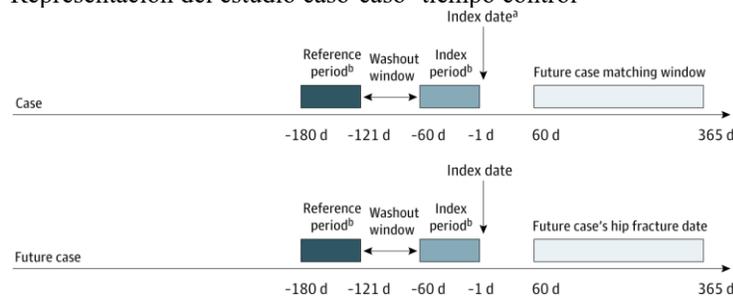
Para ajustar por la tendencia temporal subyacente al uso de gabapentinoide, cada caso índice se emparejó con hasta cinco controles, seleccionados a partir de futuros casos en personas de la misma edad y sexo. Se realizaron análisis de subgrupos, por subgrupos con o sin enfermedad renal crónica (ERC), puntuaciones de fragilidad menores de 5 y puntuaciones de

#### Referencias

1. Rahman AA et al. "Gabapentinoids and risk for severe exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease: A population-based cohort study" *Ann Intern Med* 2024 + suppl. online: 12+52 pages.
2. Prescrire Editorial Staff "Pregabalina, gabapentina: respiratory depression" *Prescrire Int* 2020; 29 (218): 216.

fragilidad de 5 y más. La fragilidad se calculó utilizando la Puntuación de riesgo de fragilidad hospitalaria (HFRS). Los datos se analizaron entre noviembre de 2023 y abril de 2024.

#### Representación del estudio caso-caso-tiempo control



El análisis caso-caso-tiempo-control consistió en dos análisis de casos cruzados, (1) el análisis de casos cruzados y (2) el análisis de casos cruzados futuros y casos-contróles (Ver la Figura). El análisis de casos cruzados es un diseño autocontrolado que compara la exposición al fármaco de interés en el mismo paciente a lo largo de diferentes períodos de tiempo (período índice inmediatamente antes del evento frente a un período de referencia antes del período índice), controlando así los factores de confusión que son estables a lo largo de los períodos de tiempo.

**Exposición** a gabapentinoides (pregabalina o gabapentina).

**Mediciones y resultados principales:** Fractura de cadera.

**Resultados:** De los 28.293 pacientes hospitalizados por fracturas de cadera, a 2.946 (1.752 [59,5 %] de 80 años o más; 2.099 [71,2 %] mujeres) se les había administrado un gabapentinoide antes de la fractura de cadera. La administración de gabapentinoide se asoció con mayor probabilidad de fracturas de cadera (OR, 1,96; IC del 95 %, 1,66-2,32).

Tras ajustar por la tendencia del tiempo de exposición y el uso concomitante de otros medicamentos para el sistema nervioso central, las probabilidades de fracturas de cadera se mantuvieron elevadas (OR, 1,30; IC del 95 %, 1,07-1,57). La asociación entre la dispensación de gabapentinoides y la fractura de cadera fue mayor en pacientes con HFRS 5 y superior (OR, 1,75; IC del 95 %, 1,31-2,33) y enfermedad renal crónica (OR, 2,41; IC del 95 %, 1,65-3,52).

**Conclusiones y relevancia:** En este estudio de caso-caso-tiempo- control de residentes australianos hospitalizados por fractura de cadera, el uso de gabapentinoides se asoció con un mayor riesgo de fracturas de cadera, especialmente en pacientes

frágiles o con enfermedad renal crónica. Además del riesgo conocido asociado con el deterioro renal, el estado de fragilidad puede ser un factor de riesgo importante a tener en cuenta cuando se considera el uso de gabapentinoides.

**Inhibidores de la colinesterasa: depresión, insomnio, anorexia** (*Cholinesterase inhibitors: depression, insomnia, anorexia*)  
*Prescrire International* 2024; 33 (265): 298

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2025; 28 (1)

**Tags:** donepezilo, galantamina, rivastigmina, inhibidores de la colinesterasa

En 2023, un equipo alemán realizó una revisión sistemática con metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados de doble ciego que evaluaron a los siguientes inhibidores de la colinesterasa para tratar la enfermedad de Alzheimer y la demencia asociada al mal de Parkinson: *donepezilo*, *galantamina* y *rivastigmina*. El análisis se enfocó principalmente en sus efectos adversos gastrointestinales y psiquiátricos [1].

En total, se incluyeron 46 ensayos clínicos aleatorizados publicados o sin publicar, con 22.845 pacientes. Según este metaanálisis, en comparación con un placebo, el riesgo de depresión fue 1,6 veces mayor tras la exposición a un inhibidor de la colinesterasa (5,1% versus 2,9%; 10 ensayos clínicos; cociente de probabilidades [OR] 1,6; intervalo de confianza del 95% [IC95] 1,2-2,1), y el riesgo de insomnio fue 1,5 veces mayor (5,1% versus 3,1%; 19 ensayos clínicos; OR 1,5; IC95 1,2-1,9) [1].

La exposición a un inhibidor de la colinesterasa se asoció a: un riesgo aproximadamente 3 veces mayor de anorexia (8,0%

versus 2,5% en los grupos placebo; 23 ensayos clínicos; OR 2,9; IC95 2,3-3,7), un riesgo aproximadamente 3 veces mayor de náuseas (18,3 versus 5,7%; 35 ensayos clínicos; OR 3,1; IC95 2,7-3,7), y un riesgo 1,6 veces mayor de diarrea (9,1% versus 5,8%; 37 ensayos clínicos; OR 1,6; IC95 1,3-1,9) [1].

**En la práctica,** los inhibidores de la colinesterasa solo tienen una eficacia mínima y pasajera para tratar algunos síntomas de la demencia [2]. Por otro lado, aumentan claramente el riesgo de padecer algunos trastornos neuropsiquiátricos, sobre todo depresión e insomnio. También conllevan un riesgo de trastornos gastrointestinales que pueden alterar el equilibrio nutricional del paciente. Este metaanálisis cuantifica la incidencia de estos efectos adversos, que se suman a los cardíacos y a otros trastornos, y que confirman que es mejor evitar estos medicamentos [2].

**Referencias**

1. Bittner N et al. "Psychiatric adverse events of acetylcholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease and Parkinson's dementia: Systematic review and meta-analysis" *Drugs Aging* 2023; 40: 953-964.
2. Prescrire Editorial Staff "Towards better patient care: drugs to avoid in 2024" *Prescrire Int* 2024; 33 (256): 50-53 (full version: 11 pages), available for download at [english.prescrire.org](http://english.prescrire.org).

**Inhibidores del FNT alfa: ¿episodios hipomaniacos?** (*TNF-alpha inhibitors: manic episodes?*)  
*Prescrire International* 2024; 33 (264): 273-274

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2025; 28 (1)

**Tags:** inmunosupresión, infliximab, adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimuma

- Los efectos adversos de los inhibidores del FNT alfa se relacionan principalmente con sus efectos inmunosupresores, pero también incluyen un conjunto de trastornos cardíacos, gastrointestinales, neurológicos y de la salud mental.
- En un estudio de datos hospitalarios franceses, el riesgo de hospitalización por un trastorno psiquiátrico pareció ser cuatro veces mayor en los pacientes expuestos a *infliximab* que en los pacientes con las mismas enfermedades inflamatorias crónicas que no se expusieron a este inhibidor del FNT alfa.
- Se reportaron algunos casos de episodios hipomaniacos con otros inhibidores del FNT alfa.

Los inhibidores del FNT alfa (*adalimumab*, *certolizumab pegol*, *etanercept*, *golimumab* e *infliximab*) son inmunosupresores que están autorizados en la Unión Europea para tratar diferentes enfermedades inflamatorias crónicas de origen autoinmune [1-5].

Conllevan principalmente un riesgo de los efectos adversos que son comunes a todos los inmunosupresores, además de trastornos cardíacos, gastrointestinales y neurológicos. También se han reportado trastornos psiquiátricos, incluyendo depresión [6,7].

**Un estudio de cohorte francés: aumento de la incidencia de episodios hipomaniacos con infliximab.** Una revisión sistemática aportó información sobre los trastornos del estado de ánimo, que concuerdan con episodios hipomaniacos, atribuidos a los inhibidores del FNT alfa [8]. Nuestra revisión bibliográfica no identificó otros estudios publicados desde esa revisión.

Esta revisión cubrió estudios publicados en inglés antes del final de 2020. La principal publicación identificada fue un estudio de cohorte que se ejecutó usando datos hospitalarios franceses sobre adultos sin antecedentes de trastornos psiquiátricos que habían empezado a tomar *infliximab*. Se registraron en la base de datos de alta hospitalaria de Francia (PMSI, por sus siglas en francés) entre 2009 y 2014 [9]. En ese momento, el uso del *infliximab* se restringía al contexto hospitalario [10]. La proporción de pacientes hospitalizados al menos una vez con un trastorno

psiquiátrico pareció ser mayor en los pacientes expuestos al *infliximab* (750 de 7600, es decir, el 9,9%) que en los que padecían las mismas enfermedades inflamatorias crónicas pero no se habían expuesto a este inhibidor del FNT alfa (17.456 de 317.719, es decir, el 4,5%), con un riesgo relativo estimado del cociente de riesgos (HR) de 4,5 (intervalo de confianza del 95% [IC95] 3,9-5,1) [9].

En 40 pacientes expuestos al *infliximab*, se hizo un diagnóstico psiquiátrico de episodio hipomaniaco: se correspondió a una incidencia de aproximadamente 5 pacientes por cada 1000 [9]. La hospitalización con un diagnóstico de episodio hipomaniaco ocurrió tras una mediana del intervalo de cinco días después de una infusión intravenosa de *infliximab* [9]. En comparación con los pacientes no expuestos, el riesgo de padecer un episodio hipomaniaco pareció ser mayor en los pacientes expuestos a *infliximab*, sobre todo en los tratados por psoriasis (HR 12,6; IC95 4,6-34,2) [9]. Los pacientes no tenían antecedentes de haber padecido trastornos del estado de ánimo o de haber sido tratados con un psicotrópico [8].

Sin embargo, estos resultados no son muy sólidos, sobre todo teniendo en cuenta que no se dispone de información sobre otros tratamientos recibidos por los pacientes [9].

**Algunos casos clínicos de episodios hipomaniacos también con otros inhibidores del FNT alfa.** La revisión sistemática hasta noviembre de 2020 identificó cuatro casos clínicos que describían a pacientes tratados con un inhibidor del FNT alfa que experimentaron trastornos de tipo maniaco de diferente gravedad. Dos de ellos tomaban *infliximab*, uno *adalimumab* y uno *etanercept*. No se proporcionaron detalles sobre la evolución posterior de los trastornos psiquiátricos después de interrumpir el inhibidor del FNT alfa [8,9].

A mediados de 2024, los datos disponibles al público en la base de datos europea de farmacovigilancia incluían varios casos de episodios hipomaniacos (22 con *infliximab*, 18 con *etanercept*, 9 con *adalimumab* y 3 con *certolizumab pegol*), así como varios casos de trastorno bipolar (49 con *etanercept*, 44 con *infliximab*, 37 con *adalimumab*, 8 con *certolizumab pegol*, y 5 con *golimumab*) [11-15].

A mediados de 2024, los resúmenes europeos de las características del producto (RCP) de los inhibidores del FNT alfa incluían información variable sobre los efectos adversos neuropsiquiátricos, como depresión y trastornos del estado de ánimo, excepto el RCP de *etanercept*, que no nombra los trastornos psiquiátricos. Los RCP europeos no mencionan los episodios hipomaniacos, pero sí el insomnio y el nerviosismo. En

la información para la prescripción disponible en EE UU de los inhibidores del FNT alfa, solo el del *certolizumab pegol* menciona el trastorno bipolar [1-5,16-20].

**En la práctica,** los episodios hipomaniacos tras la administración de los inhibidores del FNT alfa parecen ser poco frecuentes. Sin embargo, dada la gravedad de sus consecuencias, se debería investigar si hay antecedentes de trastornos psiquiátricos antes de exponer al paciente a un inhibidor del FNT alfa. También es importante el monitoreo cuidadoso durante el tratamiento, por ejemplo, preguntándole al paciente o a sus familiares o amigos si hubo algún cambio en su comportamiento. Es probable que los pacientes con trastorno bipolar sean más susceptibles a este riesgo.

#### Revisión de la literatura hasta el 9 de abril de 2024

1. EMA “SmPC-Enbrel” 6 July 2023.
2. EMA “SmPC-Humira” 10 October 2022.
3. European Commission “SmPC-Cimzia” 23 June 2023.
4. European Commission “SmPC-Remicade” 23 January 2023.
5. EMA “SmPC-Simponi” 22 June 2023.
6. Prescrire Rédaction “Anti-TNF alpha” Interactions Médicamenteuses Prescrire 2024.
7. Prescrire Editorial Staff “TNF-alpha inhibitors: neuropsychological effects” *Prescrire Int* 2018; **27** (191): 73.
8. Miola A et al. “Secondary mania induced by TNF- $\alpha$  inhibitors: a systematic review” *Psychiatry Clin Neurosci* 2022; **76** (1): 15-21.
9. Thillard EM et al. “Psychiatric adverse events associated with infliximab: a cohort study from the French nationwide discharge abstract database” *Front Pharmacol* 2020; **11** (513): 11 pages + supplementary table: 3 pages.
10. Prescrire Editorial Staff “Infliximab by subcutaneous injection (Remsima<sup>®</sup>)” *Prescrire Int* 2021; **30** (227): 153.
11. EMA “Suspected adverse drug reaction reports for substances-Adalimumab” updated August 2023. www.adrreports.eu accessed 6 May 2024.
12. EMA “Suspected adverse drug reaction reports for substances-Infliximab” updated August 2023. www.adrreports.eu accessed 6 May 2024.
13. EMA “Suspected adverse drug reaction reports for substances-Certolizumab” updated August 2023. www.adrreports.eu accessed 6 May 2024.
14. EMA “Suspected adverse drug reaction reports for substances-Golimumab” updated August 2023. www.adrreports.eu accessed 6 May 2024.
15. EMA “Suspected adverse drug reaction reports for substances-Etanercept” updated August 2023. www.adrreports.eu accessed 6 May 2024.
16. US FDA “Full prescribing information-Remicade” October 2021.
17. US FDA “Full prescribing information-Enbrel” October 2023.
18. US FDA “Full prescribing information-Cimzia” December 2022.
19. US FDA “Full prescribing information-Simponi” March 2023.
20. US FDA “Full prescribing information-Humira” November 2023.

#### Isotretionina sistémica. Cambios en las uñas de pacientes que reciben terapia sistémica con isotretinoína (Nail changes in patients receiving systemic isotretinoin therapy)

Yigit D, Karaosmanoglu N.

*Sci Rep* 2024;14, 25561

<https://doi.org/10.1038/s41598-024-77185-0>

<https://www.nature.com/articles/s41598-024-77185-0#Sec2> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2025; 28 (1)

**Tags:** onicosquicia, leuconiquia, onicorexis, distrofia ungueal, granulomas piógenos, paroniquia crónica, onicólisis, línea de Beau

#### Resumen

En este estudio, se pretendía describir los cambios que la isotretinoína induce en las uñas y mejorar la adherencia al

tratamiento por parte de los pacientes. Se incluyó en el estudio a un total de 200 pacientes con diagnóstico de acné vulgar. 100 de los pacientes iniciaron un tratamiento sistémico con isotretinoína y 100 pacientes control recibieron un tratamiento tópico para el acné. Se registró la edad y el sexo de todos los participantes, la duración del tratamiento, las dosis totales por mes y el tipo de cambios en las uñas.

Se dio seguimiento a los pacientes con cambios persistentes en las uñas durante el tercer y sexto mes después del tratamiento. Un total de 34 pacientes presentaron cambios en las uñas en el grupo tratado con isotretinoína. Estos cambios incluyeron onicosquicia (55,9 %), leuconiquia (11,8 %), onicorexis (8,8 %),

distrofia ungueal mediana (5,9 %), granulomas piógenos (5,9 %), paroniquia crónica y tejido de granulación (5,9 %), onicólisis (2,9 %) y línea de Beau (2,9 %).

La tasa de cambios en las uñas en el grupo isotretinoína fue significativamente mayor que en el grupo de tratamiento tópico (34% frente a 11%, p: 0,001). La isotretinoína aumenta el riesgo de cambios en las uñas, principalmente onicosquicia. El riesgo de desarrollar cambios en las uñas no se asocia con la duración del tratamiento, sino con la dosis total acumulada. Los hallazgos en las uñas inducidos por la isotretinoína son completamente reversibles.

### Exposición al levetiracetam en el útero: se definen mejor los efectos a largo plazo

*(Levetiracetam in utero: long-term effects more clearly defined)*

*Prescribe International 2024; 33 (265): 297-298*

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2025; 28 (1)*

#### Tags: lamotrigina, trastornos del desarrollo neurológico, autismo

- El *levetiracetam* es un antiepiléptico del cual no se ha reportado ninguna señal de seguridad particular tras la exposición en monoterapia durante el primer trimestre del embarazo. ¿Qué se sabe sobre el riesgo de trastornos del desarrollo neuropsiquiátrico?
- Se realizó un estudio de cohorte usando los registros de servicios médicos de varios países nórdicos, que incluían a aproximadamente 1000 niños expuestos en el útero al *levetiracetam* en monoterapia, a quienes se dio seguimiento durante aproximadamente cinco años. Los niños expuestos en el útero al *levetiracetam* parecieron tener un riesgo aproximadamente dos veces mayor (estadísticamente significativo) de padecer trastornos de ansiedad y trastorno por déficit de atención e hiperactividad que los niños con madres epilépticas que no recibían un tratamiento.
- Otro análisis de los mismos datos, realizado por el mismo equipo, no demostró que hubiera ninguna asociación estadísticamente significativa entre la exposición en el útero al *levetiracetam* y ciertos trastornos del desarrollo neurológico, a saber: trastornos del espectro autista, discapacidades intelectuales y trastornos de movimiento estereotípico.
- En la práctica, a mediados de 2024 se sabía que todos los antiepilépticos presentan riesgos para el feto. Es importante informar a las mujeres y a las parejas sobre los riesgos previsible y las incertidumbres para que puedan participar en la toma de decisiones sobre el tratamiento antes de planear un embarazo, o posponer o abandonar tales planes.

Para tratar a embarazadas epilépticas, la *lamotrigina* es el medicamento con la mejor evaluación: no tiene una acción teratogena conocida y su riesgo de trastornos del desarrollo es menor que el de otros antiepilépticos estudiados [1,2]. Otra opción es el *levetiracetam*, un antiepiléptico autorizado para tratar a adultos y niños mayores de un mes, pero su uso en embarazadas se ha estudiado menos. Los datos disponibles del *levetiracetam* provienen principalmente de cinco estudios de cohorte que incluyeron a aproximadamente 900 embarazadas

expuestas al *levetiracetam* en monoterapia durante el primer trimestre del embarazo. Estos estudios no revelaron señales de seguridad particulares [1,3-9]. ¿Qué se sabe sobre el riesgo de trastornos del desarrollo neuropsiquiátrico?

A mediados de 2024, los resúmenes europeos de las características del producto (RCP) y la información para la prescripción disponible en EE UU de los productos que contenían *levetiracetam* no mencionaban un riesgo de trastornos del desarrollo tras la exposición en el útero [3,10]. El Centro de Referencia Francés para Agentes Teratogénos (CRAT) indicó en una actualización de julio de 2022 que “*los datos disponibles no han mostrado consecuencias particulares sobre el desarrollo neurológico en más de 1700 niños expuestos en el útero al levetiracetam, con una media de la edad de 3,5 a 8 años, dependiendo del estudio*” [11].

Para mediados de 2024, se habían publicado nuevos datos sobre las consecuencias a largo plazo de la exposición en el útero al *levetiracetam* [1,12-15]. Los siguientes son los descubrimientos más importantes.

**Dos estudios usaron los registros de servicios médicos nórdicos.** Los datos provienen de dos estudios de cohorte, que se basaron en registros nórdicos de servicios médicos (de Dinamarca, Finlandia, Islandia, Noruega y Suecia). Evaluaron la asociación entre el uso de antiepilépticos en embarazadas y la incidencia de diferentes trastornos psiquiátricos en sus hijos (nacidos entre 1996 y 2017) durante la niñez y la adolescencia [14,15].

#### Ansiedad y trastorno por déficit de atención e hiperactividad.

En uno de estos estudios, se comparó a 16.458 niños expuestos en el útero a al menos un antiepiléptico (no se especificó el período del embarazo) con 22.203 niños nacidos de madres epilépticas que no habían recibido ese tratamiento. Aproximadamente 1000 niños fueron expuestos al *levetiracetam* en el útero en monoterapia, y se les dio seguimiento durante un período limitado (4,4 años en promedio) [14].

Después de ajustar por varios factores de confusión maternos (en particular, nivel educativo, cualquier trastorno psiquiátrico y uso

de antidepresivos), hubo un aumento estadísticamente significativo del riesgo de padecer trastornos de ansiedad en los niños expuestos al *levetiracetam* en el útero: cociente de riesgos ajustado (aHR) 2,2; intervalo de confianza del 95% [IC95] 1,3-3,7. Se descubrió un aumento similar del riesgo de trastorno por déficit de atención e hiperactividad (aHR 1,8; estadísticamente significativo) [14].

**¿Otros trastornos del desarrollo?** El mismo equipo ya había realizado otro estudio de cohorte, basándose en los mismos registros de servicios médicos y cubriendo el mismo período [15]. Este estudio evaluó la asociación entre la exposición a antiepilépticos en el útero y la incidencia de trastornos del desarrollo neurológico durante la niñez comparando a los niños expuestos con los no expuestos; se les dio seguimiento hasta una mediana de la edad de 8 años. Los principales trastornos estudiados fueron trastornos del espectro autista, discapacidades intelectuales y trastornos de movimiento estereotípico. Los niños tenían de 6,1 a 7,9 años cuando fueron diagnosticados.

Aparentemente, la exposición al *levetiracetam* no se asoció a un aumento del riesgo de padecer los trastornos del desarrollo neurológico estudiados.

Sin embargo, la combinación de *levetiracetam* + *carbamazepina* se asoció a un riesgo mayor de padecer trastornos del desarrollo (aHR 3,5; IC95 1,5-8,2), algo similar a lo que se observó con el *ácido valproico* en monoterapia [15].

**En la práctica,** la exposición al *levetiracetam* en el útero conlleva un riesgo a largo plazo de padecer ciertos trastornos neuropsiquiátricos: aumenta aproximadamente dos veces el riesgo de padecer trastornos de ansiedad y trastorno por déficit de atención e hiperactividad. No existe certeza en cuanto a otros trastornos del desarrollo. A mediados de 2024, no se conocían antiepilépticos que no tuvieran riesgos para el feto. Es importante informar a las mujeres y a las parejas sobre los riesgos conocidos o previsibles, para que puedan participar en la toma de decisiones

### Uso a largo plazo de metilfenidato: trastornos cardiovasculares (*Long-term methylphenidate use: cardiovascular disorders*)

*Prescrire International* 2024; 33 (265): 301

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2025; 28 (1)

#### Tags: trastorno de atención por hiperactividad, TDAH, efectos adversos del metilfenidato

- De acuerdo con un estudio basado en los registros de servicios médicos suecos, en los adultos y niños con trastorno por déficit de atención e hiperactividad, el riesgo de trastornos cardiovasculares aumenta con la duración de la exposición al *metilfenidato*. Después de tres a cinco años de exposición, el riesgo había aumentado aproximadamente un 30%. El riesgo de hipertensión parece duplicarse tras más de cinco años de exposición.

Un estudio de casos y controles publicado en 2023 investigó el riesgo de trastornos cardiovasculares en adultos y niños expuestos durante períodos de tiempo de diferente duración a medicamentos para tratar el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) [1].

sobre el tratamiento antes de planear un embarazo, o posponer o abandonar tales planes.

#### Búsqueda bibliográfica y metodología

1. Prescrire Editorial Staff “Antiepileptics and pregnancy: potential long-term effects in children” *Prescrire Int* 2020; **29** (211): 13-20.
2. ANSM “Antiépileptiques au cours de la grossesse. État actuel des connaissances sur le risque de malformations et de troubles neurodéveloppementaux” November 2023: 73 pages.
3. European Commission “SmPC-Keppra” 6 February 2024.
4. Prescrire Editorial Staff “Keppra® oral solutions of levetiracetam: cases of overdose” *Prescrire Int* 2017; **26** (178): 19.
5. “Levetiracetam”. In: “Reprotox” reprotox.org accessed 18 April 2024: 4 pages.
6. “Levetiracetam”. In: “Teris Teratogen Information System” depts.washington.edu/terisdb accessed 18 April 2024: 2 pages.
7. “Levetiracetam”. In: “Shepard’s Catalog of Teratogenic Agents” depts.washington.edu/terisdb accessed 18 April 2024: 2 pages.
8. “Levetiracetam”. In: Briggs GG et al. “Drugs in Pregnancy and Lactation: A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk” Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia. OvidSP platform accessed 18 April 2024: 6 pages.
9. Hoeltzenbein M et al. “Antiepileptic treatment with levetiracetam during the first trimester and pregnancy outcome: An observational study” *Epilepsia* 2023; online: 11 pages + Supporting information: 19 pages.
10. US FDA “Full prescribing information-Keppra” March 2024.
11. Centre de Référence sur les Agents Tératogènes “Lévétiracétam – Grossesse” (updated 25 July 2022) lecrat.fr: 2 pages.
12. Thomas SV et al. “Differential impact of antenatal exposure to antiseizure medications on motor and mental development in infants of women with epilepsy” *Epileptic Disord* 2022; **24** (3): 531-540.
13. Huber-Mollema Y et al. “Neurocognition after prenatal levetiracetam, lamotrigine, carbamazepine or valproate exposure” *J Neurol* 2020; **267** (6): 1724-1736.
14. Dreier WJ et al. “Prenatal exposure to antiseizure medication and incidence of childhood- and adolescence-onset psychiatric disorders” *JAMA Neurol* 2023; **80** (6): 568-577 + supplementary appendix: 13 pages.
15. Bjørk MH et al. “Association of prenatal exposure to antiseizure medication with risk of autism and intellectual disability” *JAMA Neurol* 2022; **79** (7): 672-681 + supplementary appendix: 28 pages + correction: 1 page.

#### Pacientes de 6 a 64 años tratados principalmente con metilfenidato.

Un estudio, que se basó en los registros de servicios médicos suecos, incluyó a 278.027 pacientes de 6 a 64 años diagnosticados con TDAH o a quienes se había dispensado medicación para el TDAH entre 2007 y 2020. Los casos fueron los 10.388 pacientes diagnosticados con trastornos cardiovasculares, como cardiopatía isquémica o enfermedad cerebrovascular, hipertensión, insuficiencia cardíaca, arritmia, enfermedad tromboembólica, enfermedad arterial u otras formas de cardiopatías. Los trastornos cardiovasculares más frecuentes fueron hipertensión (4210 casos) y arritmias (1310 casos). Cada caso se emparejó según la edad, el sexo y la duración del seguimiento con aproximadamente cinco controles, dentro de los mismos registros, que habían sido diagnosticados con TDAH pero que no padecían enfermedades cardiovasculares [1].

La mediana de la edad de los casos y los controles era de 35 años, y la mediana de la duración del seguimiento fue de 4,1 años. Aproximadamente un 84% de los casos y los controles recibió tratamiento para el TDAH durante el período de seguimiento, principalmente *metilfenidato*, un medicamento de tipo anfetamínico [1].

**Un aumento del riesgo de trastornos cardiovasculares que aumenta con la duración de la exposición.** En comparación con los períodos sin exposición, y después de ajustar por un conjunto de características de los pacientes y por otros trastornos psiquiátricos relacionados, se descubrió que el riesgo de enfermedades cardiovasculares aumentaba con la duración de la exposición a un medicamento para el TDAH. La diferencia fue evidente tras dos o más años de exposición. Para una duración de la exposición de 3 a 5 años, el riesgo relativo estimado de la razón de probabilidades ajustada fue de 1,3 (intervalo de confianza del 95% 1,2-1,4). El riesgo de hipertensión aumentó aproximadamente el doble tras más de 5 años de exposición a estos medicamentos [1].

El aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular se observó a partir de una dosis diaria de *metilfenidato* desde los 45 mg (es decir, una dosis más baja que la dosis máxima autorizada para tratar este problema, incluso en niños) [1,2].

Un análisis de subgrupo mostró que los niveles de riesgo fueron similares para los pacientes menores o mayores de 25 años [1].

**En la práctica,** el *metilfenidato* tiene acciones simpaticomiméticas que crean un riesgo de hipertensión y de otros trastornos cardiovasculares, y su frecuencia aumenta con la duración de la exposición. Estos efectos adversos influyen mucho en el balance riesgo-beneficio del uso a largo plazo de este medicamento, y justifican que se revalúe su beneficio cuando se renueve la prescripción. Estos riesgos también se pueden prever con otros simpaticomiméticos, como la *atomoxetina* o la *lisdexanfetamina* [1].

#### Referencias seleccionadas de la búsqueda bibliográfica de Prescrire

1. Zhang L et al. "Attention deficit/hyperactivity disorder medications and long term risk of cardiovascular diseases" *JAMA Psychiatry* 2023; online 10 pages + Suppl: 7 pages.
2. ANSM "RCP-Concerta LP" 7 August 2023.

#### Ondansetrón. Exposición a ondansetrón en el primer trimestre de gestación y riesgo de malformaciones congénitas: revisión sistemática y metaanálisis

Camacho-Montaña A, Alfonso-Ayala D, Arreaza-Graterol M, Molina-Giraldo S, Buitrago-Leal M  
*Ginecología y Obstetricia México*. 2024; 92 (2): 69-84. DOI: 10.24245/gom.v92i2.9208  
<https://www.scielo.org.mx/pdf/gom/v92n2/0300-9041-gom-92-02-69.pdf>

**Tags:** riesgo de malformaciones orofaciales, cardiopatías congénitas, defectos del septo interventricular, de labio o paladar hendidos por exposición al ondansetrón en el primer trimestre del embarazo

#### Resumen

**Objetivo:** Determinar si la exposición al *ondansetrón* en el primer trimestre del embarazo se asocia, en general, con mayor riesgo de malformaciones orofaciales, cardiopatías congénitas, defectos del septo interventricular, de labio o paladar hendidos.

**Metodología:** Revisión sistemática y metaanálisis de estudios aleatorizados, cohortes y casos y controles publicados en las bases de datos de PubMed, EMBASE y LILACS.

**Resultados:** Se incluyeron 15 estudios: 11 de cohorte y 4 de casos y controles, con 245,679 mujeres expuestas al *ondansetrón*

en el primer trimestre del embarazo. No se encontró una asociación estadísticamente significativa con malformaciones congénitas en general (RM 1.1; IC95%: 0.99-1.22; I2: 72%), con cardiopatías congénitas (RM 1.05; IC95%: 0.95-1.19; I2: 78%) y con comunicación interventricular (RM 1.2; IC95%: 0.97- 1.45; I2: 85%). Se encontró un pequeño aumento en el riesgo de defectos orofaciales en general (RM 1.17; IC95%: 1.04-1.32; I2:0%), no se encontró un riesgo mayor de defecto de labio (RM 1.01; IC95%: 0.84-1.21; I2%: 0%) ni de paladar hendido (RM 1.16; IC95%: 0.9-1.5; I2: 31%).

**Conclusión:** Los resultados muestran que el tratamiento con *ondansetrón* en el primer trimestre del embarazo no se asocia con un aumento de malformaciones congénitas en general, ni con un incremento de cardiopatías, labio o paladar hendido, pero sí con incremento leve del riesgo de malformaciones orofaciales.

#### Pralsetinib: tuberculosis extrapulmonar (*Pralsetinib: extrapulmonary tuberculosis*)

*Prescrire International* 2024; 33 (263): 246

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2025; 28 (1)

**Tags:** inhibidor del protooncogén RET, cáncer pulmonar no microcítico

En junio de 2023, la EMA notificó casos de tuberculosis, principalmente extrapulmonar, en pacientes tratados con *pralsetinib* (Gavreto), un antineoplásico inhibidor del protooncogén RET que se usa para tratar a algunos pacientes con cáncer pulmonar no microcítico [1].

Un análisis de informes de todo el mundo identificó nueve casos de tuberculosis en pacientes tratados con *pralsetinib*. La mayoría eran extrapulmonares y afectaban a los ganglios linfáticos, el peritoneo o los riñones. Algunos pacientes no tenían antecedentes de tuberculosis [1].

En un ensayo clínico no comparativo, 4 de 528 pacientes presentaron tuberculosis, incluyendo un caso grave [1,2].

Un equipo de Corea notificó dos casos de tuberculosis extrapulmonar que ocurrieron de 2 a 3,5 meses (respectivamente) después del inicio de la exposición al *pralsetinib* en una serie de 10 pacientes tratados [3].

A comienzos de 2024, no se había notificado este efecto adverso con el *selpercatinib* (Retsevmo), otro antineoplásico inhibidor del RET [4,5].

**En la práctica**, el *pralsetinib* es un antineoplásico: se afirma que actúa sobre la actividad de la proteína quinasa asociada al receptor RET, que participa en el crecimiento y la división celular. Sin embargo, este medicamento conlleva un riesgo de infecciones graves. Se debería averiguar si el paciente tiene tuberculosis antes de empezar el tratamiento con *pralsetinib* y, de ser así, aunque tenga la forma considerada latente, es necesario tratarla. Se puede esperar que este tratamiento interactúe con el *pralsetinib*. Algunos antituberculosos, sobre todo la *rifampicina*

y la *rifabutina*, son inductores enzimáticos, por lo que podrían disminuir la concentración plasmática y la eficacia del *pralsetinib* [5].

#### Referencias

1. EMA “Gavreto (pralsetinib): Increased risk for tuberculosis and measures to minimise this risk. Direct healthcare professional communications (DHPC)” 16 June 2023 (online): 2 pages.
2. Prescrire Editorial Staff “Pralsetinib (Gavreto®) in metastatic lung cancer with RET mutation” *Prescrire Int* 2023; 32 (246): 70.
3. Lee YP et al. “Extrapulmonary tuberculosis in patients with RET fusion-positive non-small cell lung cancer treated with pralsetinib: A Korean single-centre compassionate use experience” *Eur J Cancer* 2021; 159: 167-173.
4. European Commission “SmPC-Gavreto” 18 September 2023 + “SmPC Retsevmo” 17 August 2023.
5. Prescrire Rédaction “Anti-RET: selpercatinib et pralsetinib” *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2024.

### Pseudoefedrina. Productos que contienen pseudoefedrina y riesgo de síndrome de encefalopatía posterior reversible y síndrome de vasoconstricción cerebral reversible (*Pseudoephedrine-containing products and the risk of posterior reversible encephalopathy syndrome and reversible cerebral vasoconstriction syndrome*)

Health Canada

*Health Product InfoWatch* – Noviembre 2024

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2025; 28 (1)

#### Puntos clave

- La revisión de la información disponible realizada por Health Canada confirmó que el uso de productos que contienen pseudoefedrina se asocia con un riesgo poco frecuente de síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES) y síndrome de vasoconstricción cerebral reversible (RCVS), respaldando los hallazgos de la evaluación que había hecho la Agencia Europea de Medicamentos (EMA).
- Health Canada recomienda que las etiquetas de los productos naturales para la salud y de los medicamentos de venta libre que contienen pseudoefedrina incluyan información sobre los riesgos de PRES y RCVS y sobre las medidas para reducir estos riesgos. En Canadá, estos riesgos están adecuadamente descritos en las etiquetas de los productos de venta con receta que contienen pseudoefedrina.
- Aunque se consideran poco frecuentes, si no hay una intervención temprana, estas afecciones pueden tener consecuencias graves, como hemorragia intracraneal, accidente cerebrovascular isquémico y muerte. La hipertensión no controlada o grave y la enfermedad o insuficiencia renal se consideran factores de riesgo importantes.
- Los profesionales de la salud deben recomendar a los pacientes que interrumpan inmediatamente el uso de cualquier producto que contenga pseudoefedrina y que busquen atención médica si presentan signos o síntomas de PRES o RCVS, como dolores de cabeza intensos de aparición repentina o dolor de cabeza en trueno<sup>1</sup> (*thunderclap*), náuseas, vómitos, confusión, convulsiones y alteraciones visuales.

- Se recomienda a los profesionales de la salud que informen al Programa de Vigilancia de Canadá sobre cualquier reacción adversa que se sospeche que está asociada con productos que contienen pseudoefedrina.

La pseudoefedrina es un descongestionante que se encuentra en productos naturales para la salud, medicamentos de venta libre y con receta. Actúa estimulando los receptores alfa-adrenérgicos, lo que produce vasoconstricción en los tejidos respiratorios [1]. Tiene un efecto menor en los receptores beta-adrenérgicos. La pseudoefedrina se usa con frecuencia, sola o en combinación con otros medicamentos, para aliviar la congestión nasal asociada con infecciones agudas de las vías respiratorias superiores y la rinitis alérgica.

El síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES) y el síndrome de vasoconstricción cerebral reversible (RCVS) son síndromes neurológicos raros y diferentes, aunque comparten algunas características [2-4]. Son afecciones graves que afectan los vasos sanguíneos cerebrales. El PRES se asocia principalmente con edema cerebral reversible y síntomas como dolores de cabeza, convulsiones, alteraciones visuales y síntomas de encefalopatía como confusión y alteración de la conciencia. El síndrome de vasoconstricción reversible (SVCR) se caracteriza por una constricción arterial reversible que provoca diversos síntomas neurológicos, como dolores de cabeza intensos “en trueno o *thunderclap*” (que alcanzan su punto máximo rápidamente) y, potencialmente, hemorragia intracraneal, accidente cerebrovascular isquémico y, en raras ocasiones, la muerte. Su fisiopatología está relacionada con la desregulación del tono vascular cerebral, posiblemente causada por aumentos repentinos de la presión arterial o la exposición a ciertos agentes

<sup>1</sup> Un dolor de cabeza en trueno es un dolor de cabeza intenso que comienza de repente y alcanza su punto máximo en un minuto. A

menudo se describe como una sensación similar a una explosión o un golpe en la cabeza.

vasoactivos. La hipertensión no controlada o grave y la enfermedad o insuficiencia renal se consideran factores de riesgo importantes. El PRES y el SVCR pueden ocurrir simultáneamente.

El Comité de Evaluación de Riesgos de Farmacovigilancia (PRAC) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) realizó una revisión de seguridad en 2023 y concluyó que los productos que contienen pseudoefedrina se asocian con el riesgo de PRES y SVCR [5,6]. Esta conclusión se alcanzó después de hacer una evaluación de toda la evidencia disponible, incluyendo las bases de datos de farmacovigilancia y la literatura médica. La revisión encontró 34 casos en los que existía un vínculo “probable” o “posible” entre las personas que usaban productos que contenían pseudoefedrina y el desarrollo de PRES o SVCR. No se notificaron casos fatales y la mayoría de los casos se resolvieron tras la interrupción del medicamento y con el tratamiento adecuado.

A la luz de las conclusiones de la EMA, Health Canada realizó su propia evaluación de todos los productos que contienen pseudoefedrina (es decir, productos naturales para la salud, medicamentos de venta con y sin receta) para determinar la necesidad de adoptar medidas nuevas o modificar las existentes para mitigar este riesgo en el contexto canadiense.

Hasta el 30 de abril de 2024, Health Canada no había recibido ningún informe de PRES o RCVS asociado con el uso de productos que contienen pseudoefedrina en Canadá. Además, tampoco se identificaron casos canadienses en la literatura científica y médica publicada. Aunque no se identificaron casos canadienses, Health Canada coincide con los hallazgos y conclusiones de la EMA de que los productos que contienen pseudoefedrina se asocian al riesgo de PRES y RCVS.

Health Canada recomienda aumentar la conciencia sobre los riesgos poco frecuentes, pero graves, de PRES y RCVS a través de su comunicación a las partes interesadas y la revisión de las etiquetas de los productos naturales para la salud y los medicamentos de venta sin receta que contienen pseudoefedrina. Las monografías canadienses de productos de medicamentos de

venta con receta que contienen pseudoefedrina incluyen advertencias sobre los riesgos de PRES y RCVS y no requieren revisión.

Reconocer los signos, síntomas y factores de riesgo de PRES y RCVS es importante para prevenir y controlar sus graves complicaciones. La intervención temprana, mediante el cese del agente desencadenante y el tratamiento de los síntomas y los factores agravantes como la hipertensión, puede mejorar las posibilidades de reversibilidad y reducir los riesgos de secuelas graves, como hemorragia intracraneal y accidente cerebrovascular isquémico [2-4].

Se recuerda a los profesionales de la salud que pregunten a los pacientes sobre el uso de cualquier medicamento de venta libre o de productos naturales para la salud. Deben aconsejar a los pacientes que suspendan el uso de cualquier producto que contenga pseudoefedrina de inmediato y busquen atención médica si presentan signos o síntomas de PRES o RCVS. Cualquier reacción adversa sospechosa de estar asociada con productos que contienen pseudoefedrina se debe notificar al Programa de Vigilancia de Canadá. Salud Canadá seguirá vigilando los riesgos de PRES y RCVS asociados a estos productos y tomará las medidas apropiadas, según sea necesario, para mitigar los riesgos para los canadienses.

#### Referencias

1. Pseudoephedrine drug information. Lexicomp. UpToDate. Accessed August 27, 2024.
2. Geocadin RG. Posterior reversible encephalopathy syndrome. *N Engl J Med.* 2023;388(23):2171-8. doi:10.1056/NEJMra2114482
3. Ando Y, Ono Y, Sano A, Fujita N, Ono S. Posterior reversible encephalopathy syndrome: A review of the literature. *Intern Med.* 2022;61(2):135-41. doi:10.2169/internalmedicine.7520-21
4. Nesheiwat O, Al-Khoury L. [Reversible cerebral vasoconstriction syndromes](#). StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Updated June 14, 2024.
5. European Medicines Agency. [Pseudoephedrine-containing medicinal products Article-31 referral - Assessment report](#). Accessed August 21, 2024.
6. European Medicines Agency. [Pseudoephedrine-containing medicinal products](#). Accessed August 21, 2024.

### Quetiapina. Los eventos adversos de la quetiapina en el adulto mayor

(Os Efeitos Colaterais da Quetiapina no Paciente Idoso)

Sousa DS, Deuner MC

*Revista JRG de Estudos Acadêmicos* 2024; 7(15): e151615, 2024. DOI: 10.55892/jrg.v7i15.1615

<https://revistajrg.com/index.php/jrg/article/view/1615> (acceso libre en portugués)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2025; 28 (1)

**Tags:** seguridad quetiapina, eventos adversos quetiapina, interacciones medicamentosas quetiapina, antipsicóticos, factores de riesgo adulto mayor

#### Resumen

El artículo aborda los eventos adversos de la *quetiapina* en pacientes de edad avanzada, considerando la vulnerabilidad de esta población a las reacciones adversas asociadas al uso de antipsicóticos. Con el objetivo de identificar los principales eventos adversos de la *quetiapina* y discutir estrategias para mitigarlos, se realizó una revisión bibliográfica descriptiva y

cuantitativa de publicaciones de los últimos cinco años sobre el tema.

La investigación demostró que la *quetiapina*, aunque es eficaz trata para tratar los síntomas psicóticos y conductuales de las personas mayores, acarrea importantes eventos adversos, como sedación excesiva, que aumenta el riesgo de caídas y fracturas, aumento de peso, cambios metabólicos e hipotensión ortostática, además de deterioro cognitivo. Otro factor de riesgo identificado fueron las interacciones medicamentosas, especialmente teniendo en cuenta la prevalencia de la polifarmacia entre los ancianos. Se concluyó que el uso de *quetiapina* en este grupo etario requiere

un seguimiento estricto y un abordaje terapéutico individualizado para minimizar los riesgos y optimizar la calidad de vida de los

pacientes, recomendándose además un cuidadoso ajuste de dosis y evaluación periódica de los parámetros de salud.

### Semaglutida. Riesgos de desarrollo, fallas de información y el caso Ozempic

(Riscos do desenvolvimento, falha informativa e o caso Ozempic)

Soares, FR

Revista IBERC, Belo Horizonte, 2024;7(2): IV-X

<https://revistaiberc.emnuvens.com.br/iberc/article/view/315> (de libre acceso en portugués)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Prescripción, Farmacia y Utilización* 2025; 28(1)

Esta editorial explora los desafíos legales y éticos relacionados con los riesgos de desarrollo y las lagunas de información asociadas con medicamentos como Ozempic y Mounjaro, destacando la responsabilidad que tienen de las empresas farmacéuticas de proporcionar información completa sobre los efectos adversos. Asimismo, analiza la posible responsabilidad

civil de los fabricantes que no informan adecuadamente a los consumidores, especialmente en relación con riesgos gastrointestinales graves. También analiza las iniciativas legales recientes en EE UU, enfatizando la importancia de la transparencia y la evolución de los estándares de protección al consumidor en la industria farmacéutica.

### Triptanos: accidente cerebrovascular e infarto del miocardio (Triptans: stroke and myocardial infarction)

*Prescrire International* 2024; 33 (263): 246

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2025; 28 (1)

**Tags: eventos isquémicos y los triptanos, efectos adversos de los vasoconstrictores, migraña, efectos adversos del tratamiento de la migraña**

En 2024, un estudio que usó las bases de datos de servicios médicos daneses investigó el posible vínculo entre el uso de triptanos y los eventos isquémicos cardíacos o cerebrales [1]. Los triptanos son vasoconstrictores que se usan para tratar los ataques de migraña.

Entre 1995 y 2022, 429.612 pacientes recibieron una prescripción para un triptano por primera vez. El estudio identificó a los pacientes que habían recibido una prescripción durante un período de 84 días previo a un infarto del miocardio (11 pacientes), un accidente cerebrovascular isquémico (18 pacientes), o un accidente cerebrovascular isquémico o inespecífico (35 pacientes). La mediana de la edad de estos pacientes era de aproximadamente 60 años [1].

Cada paciente actuó como su propio control. Se comparó la frecuencia con la que se dispensó un triptano por primera vez durante el período de 14 días inmediatamente previo a la fecha

del evento isquémico con la frecuencia durante los tres períodos previos de 14 días [1].

La primera utilización de la prescripción para un triptano ocurrió con más frecuencia durante el período inmediatamente previo al evento isquémico que durante los tres períodos previos de control. Para el infarto del miocardio, la razón de probabilidades (OR) fue de 3,3 (intervalo de confianza del 95% [IC95] 1,0-10,9); para el accidente cerebrovascular isquémico, fue de 3,2 (IC95 1,3-8,1); y para los accidentes cerebrovasculares isquémicos/inespecíficos fue de 3,0 (IC95 1,5-5,9) [1].

**En la práctica**, estos resultados coinciden con los efectos vasoconstrictores de los triptanos y el perfil de efectos adversos conocido de estos medicamentos [2]. Representan una justificación de peso para evitar los triptanos en los pacientes con factores de riesgo cardiovasculares [2,3].

#### Referencias

1. Petersen CL et al. "Risk of stroke and myocardial infarction among initiators of triptans" *JAMA Neurol* 2024; online: 7 pages.
2. Prescrire Rédaction "Triptans" *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2024.
3. ANSM "RCP-Imigrane" 27 February 2024.

### vilazodona Exposición a vilazodona durante el embarazo: efectos sobre el desarrollo embrionario, resultados del embarazo y neurotoxicidad fetal mediados por BDNF/Bax-Bcl2/5-HT (Vilazodone exposure during pregnancy: Effects on embryo-fetal development, pregnancy outcomes and fetal neurotoxicity by BDNF/Bax-Bcl2/5-HT mediated mechanisms)

Agrawal P, Singh P, Singh KP.

*Neurotoxicology*. 2024;105:280-292. doi: 10.1016/j.neuro.2024.10.012.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0161813X2400130X?via%3Dihub> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2025; 28 (1)

**Tags: antidepresivo, apoptosis, depresión mayor, neurotoxicidad, vilazodona.**

#### Resumen

Las mujeres en edad fértil tienen una prevalencia alta del trastorno depresivo mayor (TDM) por lo que se debe considerar cuidadosamente el uso de antidepresivos durante el embarazo. Aunque los antidepresivos más nuevos, como la vilazodona (VLZ), tienen mejores perfiles terapéuticos, su seguridad durante

el embarazo y sus efectos a largo plazo en los cerebros de las crías no están bien definidos.

El objetivo de este estudio fue investigar, en un modelo de rata, la neurotoxicidad reproductiva y sobre el desarrollo de la VLZ administrada durante la gestación en dosis terapéuticas equivalentes.

Se administró, por vía oral, 1 mg/día o 2 mg/día de VLZ a las hembras embarazadas de la raza Wistar, empezando el día 6 de gestación (DG) y concluyendo el día 21. Las hembras fueron sacrificadas en el DG 21, y se recolectaron las placentas y los fetos. Luego, los cerebros fetales se sometieron a análisis neurohistopatológico, neuroquímico y bioquímico.

La exposición prenatal a VLZ a 2 mg/día resultó en una toxicidad materna, reproductiva y embriofetal significativa, caracterizada por una menor ingesta de alimentos, ganancia inferior de peso en las madres preñadas y un menor tamaño de las camadas, junto

con una disminución del peso fetal y placentario. Estos efectos se asociaron con neurotoxicidad del desarrollo, que se manifestó como una disminución del tamaño y el peso del cerebro fetal, una reducción sustancial del espesor de la capa neocortical, la expresión del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), los niveles de neurotransmisores serotonina, dopamina y noradrenalina (5-HT, DA y NE), y un aumento de la actividad apoptótica (cociente Bax y Bcl-2) y de los niveles de acetilcolinesterasa en el cerebro en desarrollo.

Nuestros hallazgos indican que la exposición prenatal a VLZ interfiere en procesos cruciales del desarrollo cerebral que involucran a las vías de señalización BDNF/Bax-Bcl2/5-HT, lo que provoca alteraciones duraderas del desarrollo neurológico. Este estudio es el primero en documentar los efectos adversos de VLZ en el desarrollo del cerebro fetal, y resalta la necesidad de más investigaciones para evaluar la seguridad del uso de VLZ durante el embarazo.

### **Interrupción breve del tratamiento con un xabán o con dabigatrán: en algunos casos, trombosis mortales**

*(Short-term interruption of treatment with a xaban or dabigatran: sometimes fatal thrombosis)*

*Prescrire International 2024; 33 (263): 244*

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2025; 28 (1)*

**Tags:** apixabán, Eliquis, edoxabán, Lixiana, rivaroxabán, Xarelto, dabigatrán, Pradaxa

- Un estudio se basó en una base de datos de un seguro médico surcoreano, donde se incluía a 11.000 pacientes con fibrilación auricular tratados con un anticoagulante similar a un xabán o con *dabigatrán* a quienes se dio seguimiento durante un año. Se mostró que la interrupción del tratamiento, incluso por un día, se asoció a un riesgo 2 veces mayor de muerte prematura y 10 veces mayor de padecer accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio o embolia sistémica.

Un estudio que se realizó usando la base de datos de un seguro médico surcoreano y que incluyó a 11.042 pacientes mayores de 65 años con fibrilación auricular evaluó las consecuencias clínicas de interrumpir el tratamiento con un anticoagulante oral de “acción directa”, a saber: *apixabán* (Eliquis), *edoxabán* (Lixiana), *rivaroxabán* (Xarelto) o *dabigatrán* (Pradaxa) [1,2]. La interrupción del tratamiento se definió como una pausa de uno o más días entre la fecha planeada para la renovación de la prescripción y la fecha de la posterior solicitud del reembolso.

**Al menos una pausa durante el año de seguimiento en casi la mitad de los pacientes.** Los archivos de 4857 pacientes (44%) mostraron al menos una pausa en el tratamiento durante el año 2018 [1]. Y en un cuarto de esos pacientes, los archivos mostraron más de dos pausas.

La mitad de las pausas duraron menos de ocho días [1].

**Dosis incumplidas y dificultad para acceder a una renovación de la prescripción mediante el sistema de salud.** Los datos disponibles no permitieron analizar las causas de la interrupción del tratamiento. Sin embargo, los factores asociados a la interrupción fueron los siguientes: uso del esquema estándar del seguro médico nacional, tratamiento en áreas no metropolitanas,

hepatopatía, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), cáncer, demencia y uso de diuréticos. Estos factores de riesgo sugieren que, en algunos casos, la interrupción del tratamiento se asoció a la dificultad para obtener la renovación de la prescripción o a un olvido del paciente (por lo que no obtuvo la renovación a tiempo) [1].

**El doble de muertes y casi diez veces más casos de accidente cerebrovascular, AIT o embolia sistémica.** El criterio principal de valoración compuesto consistía en muerte, accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio (AIT) o embolia sistémica. Este criterio compuesto se observó en 183 casos por cada 1000 personas-año entre los pacientes que pausaron el tratamiento, en comparación con los 47 casos por cada 1000 personas-año que no hicieron pausas (una diferencia estadísticamente significativa). El riesgo relativo de muerte estimado con el cociente de riesgos instantáneos fue de 2,1 (intervalo de confianza del 95% [IC95] 1,3-3,2), y el de accidente cerebrovascular, AIT o embolia sistémica fue de 9,5 (IC95 6,2-15,7) [1].

Estas diferencias en el riesgo fueron estadísticamente significativas desde el primer día en que se interrumpió el tratamiento [1].

**En la práctica,** debido a la corta duración de la acción de los anticoagulantes orales de acción directa, la interrupción del tratamiento incluso por un día basta para reducir significativamente su eficacia [2]. Este estudio muestra que tales interrupciones exponen a los pacientes al riesgo de muerte prematura y a un riesgo mayor de padecer accidente cerebrovascular, AIT o embolia sistémica. Por eso, es importante tomarse el tiempo de establecer estrategias con el paciente (o sus cuidadores) para prevenir que se salten dosis de anticoagulantes orales y para que obtengan la renovación de la prescripción a

tiempo. Estas incluyen, en particular, establecer horarios para los medicamentos y usar organizadores semanales de pastillas.

#### Referencias seleccionadas de la búsqueda bibliográfica de Prescrire

1. Jung M et al. "Clinical outcomes and predictors of a gap in direct-acting oral anticoagulant therapy in the elderly: A time-varying analysis of a nationwide cohort study" 2023; **226**: 61-68 + Suppl. 8 pages.
2. Prescrire Rédaction "Xabans: apixaban, etc." + "Dabigatran" Interactions Médicamenteuses Prescrire 2024.

### Seguridad del extracto de Ginkgo biloba: perspectivas de un estudio de farmacovigilancia a partir de datos de la práctica clínica utilizando los eventos del sistema de notificación de eventos adversos (FAERS) de la FDA. (*Ginkgo biloba extract safety: Insights from a real-world pharmacovigilance study of FDA adverse event reporting system (FAERS) events*).

Yao Y, Zhao J, Li C, Chen Y, Zhang T, Dong X, Gao W, Shang Y.

*J Ethnopharmacol.* 2025 Jan 30;337(Pt 3):119010. doi: 10.1016/j.jep.2024.119010

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2025; 28 (1)*

**Tags:** reacciones adversas del Ginkgo biloba, interacciones del Ginkgo biloba

#### Aspectos destacados

- Los datos de la práctica clínica muestran que el extracto de Ginkgo biloba se vincula con 88 términos y 5.184 reacciones adversas, generando inquietudes de seguridad en todo el mundo.
- Se debe tener precaución al prescribir el extracto de Ginkgo biloba a pacientes que pueden experimentar interacciones farmacológicas.
- El extracto de Ginkgo biloba es un fracaso anticipado por su asociación con eventos adversos.

#### Resumen

**Relevancia etnofarmacológica:** El Ginkgo biloba, un medicamento tradicional chino extraído de Ginkgophyta, se usa frecuentemente para tratar enfermedades cerebrales y cardíacas en todo el mundo. Existen datos limitados sobre las reacciones adversas asociadas con el extracto de Ginkgo biloba después de su comercialización.

**Objetivo del estudio:** Evaluar el perfil de seguridad farmacológica del extracto de Ginkgo biloba utilizando un volumen sustancial de informes de seguridad de la base de datos del Sistema de Notificación de Eventos Adversos (FAERS) de la FDA.

**Materiales y métodos:** El estudio analizó los datos de eventos adversos (EA) asociados con el extracto de Ginkgo biloba, como

principal fármaco sospechoso, que ocurrieron entre 2004 y 2023 y figuran en la base de datos FAERS. El análisis consistió en hacer un mapeo estandarizado utilizando la clasificación de órganos y sistemas (SOC) y el término preferido (PT). Se calculó la razón de probabilidades de notificación (*odds ratio* o ROR), la razón de notificación proporcional (PRR), el componente de información (IC) y la media geométrica empírica de Bayes (EBGM), se identificaron señales desproporcionadas significativas de reacciones adversas a medicamentos (RAM) y se analizaron las señales de alta intensidad.

**Resultados:** En la base de datos FAERS se encontraron 700 informes de eventos adversos relacionados con el extracto de Ginkgo biloba que afectaron a 23 sistemas. Se identificaron 88 desajustes significativos utilizando cuatro algoritmos, y se detectaron eventos adversos graves inesperados como amaurosis fugaz, fracción de óxido nítrico exhalado y síndrome de apnea obstructiva del sueño. El estudio observó que el tiempo medio de aparición de EA asociado con el extracto de Ginkgo biloba fue de 7 días (intervalo intercuartílico [RIC] 0-109 días), y la mayoría de los EA se manifestaron durante los primeros 7 días posteriores al inicio del tratamiento farmacológico. Esta investigación identificó una señal importante de EA para el extracto de Ginkgo biloba, lo que subraya la importancia de la vigilancia clínica y de hacer una evaluación de riesgos antes de usarlo.

**Conclusiones:** Este estudio proporciona una comprensión más profunda y amplia de las sospechas de reacciones adversas asociadas con el extracto de Ginkgo biloba que surgen en la práctica clínica.

**Algunos productos de kratom<sup>1</sup> contienen niveles plomo que son peligrosos para los niños — La sustancia de las hierbas también puede generar riesgos para las mujeres en edad fértil** (*Some Kratom Products Contain Lead at Dangerous Levels for Children — Herbal substance also may pose risks to women of child-bearing potential*)

Sophie Putka

MedPage Today, 10 de diciembre de 2024

<https://www.medpagetoday.com/meetingcoverage/ashp/113329?source=email>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2025; 28 (1)*

**Tags: efectos adversos de hierbas, intoxicación por plomo**

Una gran parte de los productos elaborados con kratom contenían más plomo de lo permitido por día en niños y mujeres en edad fértil, incluso cuando se consumen en dosis bajas, según se determinó en una revisión de tres evaluaciones independientes.

Con la dosis más baja de kratom de 3 g, el 20,6 % de los productos evaluados superarían el nivel de referencia provisional (IRL) de 2,2 mcg/día, el umbral de exposición al plomo recomendado por la FDA para los niños; con la dosis máxima sugerida de kratom de 25 g, el 72,1 % de los productos superarían el nivel de referencia provisional (IRL), según informó Rohan Kantesaria de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Connecticut en Storrs, y sus colegas, en la reunión de mitad de año de la Sociedad Estadounidense de Farmacéuticos de Sistemas de Salud (*American Society of Health-System Pharmacists*).

En el caso de las mujeres en edad fértil, el 5,9 % de los productos de kratom superarían su IRL de 8,8 mcg/día con una dosis de 3 mg, mientras que el 54,4 % lo superarían con la dosis máxima sugerida.

Kantesaria dijo sobre el kratom a MedPage Today: *"Tenemos que ser conscientes de que podría aportar beneficios potenciales, pero también tiene efectos negativos, ya que las personas pueden volverse adictas, hay eventos adversos, hay interacciones con medicamentos y existe la posibilidad de experimentar toxicidad por plomo"*.

El kratom se elabora a partir de las hojas secas del árbol *Mitragyna speciosa*, que crece en el sudeste asiático. Está disponible en muchas tiendas de conveniencia, estancos y gasolineras, se vende como un estimulante energético y se promociona como un tratamiento natural para aliviar el dolor y recuperarse de la adicción a los opioides.

También ha sido objeto de escrutinio por su potencial adictivo y los peligros que conlleva al tratarse de una sustancia no regulada. Su principal ingrediente activo, la mitragynina, se ha relacionado con arritmias letales [1]. La FDA ha advertido anteriormente que los productos de kratom contienen altos niveles de metales pesados, como el plomo y el níquel [2].

Según la FDA, el kratom no se comercializa legalmente en EE UU como medicamento, suplemento dietético o aditivo alimentario en alimentos convencionales [3]. La agencia no ha aprobado ningún medicamento de venta con receta o de venta

libre que contenga kratom o sus dos componentes químicos principales, mitragynina y 7-hidroximitragynina.

La Administración para el Control de Drogas anunció su intención de incluir al kratom en la Lista I de sustancias controladas en 2016 debido a su alto potencial de abuso y riesgos adversos para la salud [4], pero la oposición de los defensores de su uso logró que la agencia revertiera el rumbo.

*"Cuando surge preocupación es cuando se utilizan dosis altas, especialmente en los niños; esta es la parte preocupante debido a cómo se anuncia. Y creo que eso es lo que se podría regular"*, dijo Kantesaria, refiriéndose a los productos de kratom que hay en el mercado y se venden en envases brillantes y coloridos o vienen en forma gominolas similares a caramelos que podrían atraer a los niños.

Michael White, también de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Connecticut y coautor del artículo, dijo a MedPage Today que debido a que el kratom contiene mitragynina (lo que él llama un "estimulante opioide en general débil") es *"un poco como una terapia de reemplazo de opioides"*.

Además del plomo, dijo, algunos productos derivados del kratom están formulados para contener altos niveles de 7-hidroximitragynina, un alcaloide con alto potencial adictivo, que dijo *"es potencialmente muy, muy peligroso"*.

White, que preside el Consejo Asesor de Consumidores de Kratom, parte del grupo de defensa de la Coalición Global del Kratom, dijo que los legisladores podrían permitir el acceso de los usuarios que se benefician del kratom, pero tomar medidas para evitar que se vean perjudicados. *"Lo mínimo que se puede hacer es informar a la gente de que puede haber metales pesados en los productos y exigir que se realicen pruebas"*, señaló. *"Y para que la etiqueta del producto sea adecuada... se debe revelar la cantidad total de alcaloides que tiene el producto"*.

Los investigadores buscaron en PubMed los criterios preestablecidos para evaluar los productos que contienen kratom desde la fecha más temprana posible hasta abril de 2024. Combinaron tres evaluaciones independientes y pudieron determinar los niveles de plomo en mcg/g de kratom para 68 productos. Determinaron los niveles de plomo en las dosis de 3 g, 6 g, 9 g, 12 g y 25 g de kratom.

También analizaron los eventos adversos notificados a los centros de control de intoxicaciones tras la exposición a una sustancia que contenía solo kratom, según grupos de edad,

<sup>1</sup> El término "kratom" comúnmente se refiere a una sustancia herbal que puede producir efectos similares a los de los opioides y los estimulantes. Actualmente, el kratom y los productos con kratom son legales y accesibles en muchas partes, si bien agencias estadounidenses e internacionales continúan evaluando la evidencia que va surgiendo sobre su consumo a fin de orientar las normativas sobre el kratom.

hospitalizaciones y nivel de atención para el kratom solo y con otras sustancias, entre otros resultados. Los eventos adversos más frecuentes para los menores de 19 años fueron agitación, somnolencia, vómitos y taquicardia. Cuando estaban hospitalizados, los niños menores de 13 años también tuvieron más probabilidades de ser admitidos en una sala de hospital que en una unidad de cuidados intensivos o en un centro psiquiátrico, descubrieron.

## Referencias

1. Nicole Lou. Kratom Linked to Outsized Proarrhythmic Risks — OTC agents are not safe alternatives to prescription opioids, study

- suggests. MedPage Today, June 5, 2023 <https://www.medpagetoday.com/cardiology/arrhythmias/104851>
2. Molly Walker. Kratom-Linked Hepatotoxicity on the Rise in the U.S. — Clinicians should be aware that the herbal supplement can cause liver injury, researcher says. MedPage Today, November 10, 2019 <https://www.medpagetoday.com/meetingcoverage/aasld/83244>
3. FDA. FDA y kratom. 5 de agosto de 2024 <https://www.fda.gov/news-events/public-health-focus/fda-and-kratom>
4. DEA. DEA Announces Intent To Schedule Kratom, 30 de Agosto de 2016 <https://www.dea.gov/press-releases/2016/08/30/dea-announces-intent-schedule-kratom>

## Yénate. Invima alerta sobre la venta ilegal del producto Yénate: Riesgo para la salud pública

*Diario del Huila*, 28 de octubre de 2024

<https://diariodelhuila.com/invima-alerta-sobre-la-venta-ilegal-del-producto-yenate-riesgo-para-la-salud-publica/>

La toxicidad hepática es una de las consecuencias de la ingesta de este producto que no cuenta con registro de la entidad sanitaria.

El Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (Invima) emitió una alerta urgente a la ciudadanía sobre la comercialización ilegal de un producto denominado Yénate, que se está promocionando como un adelgazante y adyuvante para la pérdida de grasa corporal. Según la entidad, este producto representa un grave riesgo para la salud de los consumidores, ya que se distribuye sin contar con el registro sanitario correspondiente, lo que pone en duda su calidad y seguridad.

### Venta ilegal y riesgos para la salud

De acuerdo con Invima, Yénate se está promocionando y vendiendo a través de redes sociales como Instagram y Facebook, así como en varias páginas web que operan en el país. Pese a la falta de autorización, el producto se comercializa bajo la promesa de ser un efectivo complemento para bajar de peso, engañando a los consumidores con afirmaciones que no han sido verificadas ni aprobadas por las autoridades sanitarias.

La entidad aclaró que el producto no está autorizado por la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto, ya que no cumple con las normativas establecidas en el Decreto 677 de 1995, que regula la vigilancia sanitaria de medicamentos y productos relacionados en Colombia. Esta normativa exige que todos los productos de esta naturaleza cuenten con un registro sanitario que garantice su calidad, seguridad y eficacia antes de ser distribuidos en el mercado.

«La comercialización de Yénate es ilegal en el territorio nacional», señaló Invima en un comunicado oficial. «Su distribución sin registro sanitario implica que no se conoce el contenido real del producto, ni las condiciones de su fabricación, almacenamiento y transporte, lo que podría dar lugar a la presencia de sustancias no declaradas que representen serios riesgos para la salud.»

### Posibles consecuencias para la salud

El Instituto advirtió que el consumo de Yénate podría tener graves efectos adversos, muchos de los cuales pueden poner en

riesgo la vida de los consumidores. Entre las consecuencias para la salud que se han identificado están:

- Toxicidad hepática: el consumo prolongado de sustancias no reguladas puede causar daño severo al hígado, órgano clave para el metabolismo y la eliminación de toxinas en el cuerpo.
- Reacciones alérgicas (hipersensibilidad): los ingredientes desconocidos en productos sin registro sanitario pueden desencadenar reacciones adversas que van desde irritaciones leves hasta anafilaxia, una condición potencialmente mortal.
- Enfermedades cardiovasculares, como infarto de miocardio: algunos compuestos que se utilizan sin control en productos para perder peso pueden afectar el ritmo cardíaco y la presión arterial, aumentando el riesgo de infartos.
- Aumento del apetito y sudoración: a pesar de las promesas de pérdida de peso, algunos ingredientes en Yénate pueden causar efectos opuestos, exacerbando problemas metabólicos.
- Dichas alertas de la entidad pueden consultarse en el siguiente enlace: Alertas Invima.
- Diarrea: la presencia de laxantes ocultos o ingredientes no autorizados puede llevar a alteraciones gastrointestinales, provocando deshidratación y otros problemas digestivos.
- Taquicardia y aumento de la presión arterial: el uso de estimulantes no regulados puede afectar el sistema nervioso y cardiovascular, generando arritmias y elevaciones peligrosas de la presión arterial.

«La seguridad y bienestar de los consumidores son nuestra prioridad. En Invima, seguimos trabajando incansablemente para garantizar que solo productos seguros y efectivos lleguen al mercado,» afirmó William Saza Londoño, coordinador del Grupo de Farmacovigilancia de Invima. Reiteró además que el consumo de productos no regulados puede tener consecuencias graves, especialmente para personas con condiciones de salud preexistentes.

**Recomendaciones y prevención**

Invima ha emitido alertas previas sobre productos fraudulentos similares que se venden sin autorización y promueven propiedades no comprobadas. Estas prácticas no solo generan falsas expectativas en los consumidores, sino que exponen a la población a riesgos innecesarios. La entidad insistió en la importancia de verificar siempre el número de registro sanitario antes de adquirir o usar cualquier producto de esta naturaleza.

Para conocer más sobre las alertas emitidas, los ciudadanos pueden consultar en el enlace: Alertas Invima. Además, Invima facilita una herramienta en línea para verificar los registros sanitarios vigentes: Consulta avanzada de registros sanitarios. Estas plataformas permiten confirmar si un producto está debidamente autorizado para su venta y consumo en el país, evitando así que los consumidores sean víctimas de publicidad engañosa.

«No basta con confiar en la publicidad o las recomendaciones de amigos en redes sociales,» subrayó Saza Londoño. «Es fundamental que los consumidores verifiquen la autenticidad de los productos que compran, especialmente aquellos que prometen beneficios rápidos para la salud, ya que estos pueden tener efectos contrarios.»

**Advertencia final**

La venta y distribución de productos sin registro sanitario representan un delito en Colombia. Invima hace un llamado a la ciudadanía a evitar la compra de Yénete y otros productos similares que se promocionen como adelgazantes sin la debida autorización. Además, insta a reportar cualquier caso de comercialización ilegal a través de sus canales oficiales, con el fin de proteger la salud pública y evitar que estos productos fraudulentos sigan circulando en el mercado.

**Cómo denunciar**

Invima alienta a los consumidores a denunciar la venta de productos sin registro sanitario. Las denuncias pueden hacerse a través de la página oficial del Instituto, permitiendo a las autoridades actuar rápidamente para frenar la distribución ilegal y sancionar a los responsables. «La colaboración ciudadana es clave para evitar que productos peligrosos pongan en riesgo la salud de la población,» concluyó el coordinador del Grupo de Farmacovigilancia.

Este tipo de alertas subraya la necesidad de un control riguroso sobre los productos que se comercializan, especialmente aquellos que se distribuyen a través de medios digitales, donde la publicidad engañosa puede propagarse rápidamente. Se espera que esta medida del Invima refuerce la vigilancia y controle la proliferación de productos fraudulentos que ponen en riesgo la salud de los colombianos.

**Interacciones****Nueva información de seguridad procedente de la evaluación periódica de los datos de farmacovigilancia**

AEMPS, septiembre 2024

<https://www.aemps.gob.es/informa/boletin-sobre-seguridad-de-medicamentos-de-uso-humano-septiembre-de-2024/#>

**Nomegestrol/estradiol: interacciones.** Durante los ensayos clínicos con la pauta combinada para el virus de la hepatitis C (VHC) ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir con o sin ribavirina, se observaron elevaciones de ALT mayores a 5 veces el límite superior normal, de forma significativa, más frecuentes en mujeres que tomaban medicamentos con etinilestradiol como los anticonceptivos hormonales combinados (AHC).

Asimismo, en las pacientes tratadas con glecaprevir/pibrentasvir o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, se observaron elevaciones de ALT en mujeres que tomaban medicamentos con etinilestradiol como los AHC.

Las mujeres que tomaban medicamentos con estrógenos distintos a etinilestradiol, como estradiol, y ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir con o sin ribavirina mostraron una tasa de elevación de ALT semejante a la de las mujeres que no recibían ningún estrógeno. No obstante, debido al número reducido de mujeres que tomaban estos estrógenos, hay que tener precaución cuando se administre de forma concomitante con las siguientes pautas combinadas de fármacos: ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir con y sin ribavirina; glecaprevir/pibrentasvir o sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir.

**Nueva información de seguridad procedente de la evaluación periódica de los datos de farmacovigilancia**

AEMPS, noviembre 2024

<https://www.aemps.gob.es/informa/boletin-sobre-seguridad-de-medicamentos-de-uso-humano-noviembre-de-2024/>

**Avacopan: hepatotoxicidad, interacciones.** Es necesario medir las transaminasas hepáticas y la bilirrubina total antes de iniciar el tratamiento con avacopan. Hay que supervisar a los pacientes respecto a estos parámetros al menos cada 4 semanas tras el inicio del tratamiento durante los primeros 6 meses de tratamiento y, posteriormente, según esté clínicamente indicado.

Avacopan es un inhibidor moderado del CYP3A4 *in vivo* y puede aumentar las concentraciones plasmáticas de medicamentos

concomitantes que son sustratos del CYP3A4. Por lo tanto, teniendo en cuenta la ficha técnica de los medicamentos concomitantes, podría ser necesario reducir la dosis o manejar las reacciones adversas. Además, avacopan es un inhibidor débil del CYP2C9.

*In vitro*, avacopan no es un inhibidor ni un inductor de otras enzimas CYP.

Avacopan mostró una inhibición insignificante o débil de los transportadores comunes *in vitro*. Por lo tanto, es poco probable que haya interacciones clínicamente relevantes cuando se coadministra avacopan con sustancias que son sustratos o inhibidores de estos transportadores.

**Espironolactona: interacciones.** Espironolactona puede reducir los niveles plasmáticos de mitotano en pacientes con carcinoma corticoadrenal tratados con este medicamento. Por lo tanto, no se deben utilizar simultáneamente ambos medicamentos.

### Alopurinol: interacciones con 6-mercaptopurina y azatioprina

AEMPS, septiembre de 2024

<https://www.aemps.gob.es/informa/boletin-sobre-seguridad-de-medicamentos-de-uso-humano-septiembre-de-2024/#>

La azatioprina se metaboliza en 6-mercaptopurina, que se inactiva por la acción de la xantina oxidasa. Cuando 6-mercaptopurina o azatioprina se administran junto con alopurinol, un inhibidor de la xantina oxidasa, la inhibición de esta enzima prolongará su actividad. Las concentraciones séricas de 6-mercaptopurina o azatioprina pueden alcanzar niveles tóxicos, lo que puede resultar en pancitopenia y mielosupresión potencialmente mortales. Por lo tanto, se debe evitar el uso concomitante de alopurinol con 6-mercaptopurina o azatioprina. Si la administración concomitante es clínicamente necesaria, hay

que reducir la dosis a una cuarta parte (25 %) de la dosis habitual de 6-mercaptopurina o azatioprina y garantizar un control hematológico frecuente.

Hay que aconsejar a los pacientes que notifiquen cualquier signo o síntoma de supresión de la médula ósea, como hematomas o hemorragias sin causa aparente, dolor de garganta o fiebre.

Además, se añade reacción medicamentosa liquenoide como una reacción adversa de frecuencia no conocida.

### Amiodarona + xabán: hemorragias (*Amiodarone + xaban: bleeding*)

*Prescrire International* 2024; 33 (263): 245

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2025; 28 (1)

**Tags:** apixabán, Eliquis, rivaroxabán, Xarelto, amiodarona, sotalol, fleicanida

En 2023, un estudio de cohorte que usó la base de datos de un seguro médico de EE UU identificó a 91.590 adultos de 65 años y mayores tratados con *apixabán* (Eliquis) o *rivaroxabán* (Xarelto) para la fibrilación auricular y que posteriormente iniciaron un tratamiento antiarrítmico con *amiodarona*, *sotalol* o *fleicanida* (varias marcas). De ellos, 54.977 tomaban *amiodarona* y 36.613 tomaban *sotalol* o *fleicanida*. La mediana de la duración del seguimiento fue de 5,3 meses [1].

Los pacientes que tomaban *amiodarona* tenían un riesgo mayor de ser hospitalizados por hemorragias que los que tomaban *sotalol* o *fleicanida*, con un cociente de riesgos (HR) de 1,4 (intervalo de confianza del 95% [IC95] 1,3-1,6). El riesgo de hemorragias graves también fue mayor con la *amiodarona* que con el *sotalol* o la *fleicanida*, con un HR de 1,4 (IC95 1,0-2,0). En los pacientes que tomaban *sotalol* o *fleicanida*, el riesgo de hospitalizaciones asociadas a hemorragias por año de tratamiento fue de aproximadamente un 4%, y el riesgo de una hemorragia grave fue de aproximadamente 0,6%, en comparación con el 6% y el 0,8%, respectivamente, en quienes tomaban *amiodarona* [1].

La *amiodarona* inhibe la isoenzima CYP3A4 del citocromo P450 y a la glicoproteína P, que participa en el metabolismo y la eliminación del *apixabán* y el *rivaroxabán*. En contraste, el

*sotalol* y la *fleicanida* no producen interacciones farmacocinéticas con el *apixabán* o el *rivaroxabán* [2].

El resumen de las características del producto de Eliquis advierte únicamente sobre el uso simultáneo de inhibidores fuertes de CYP3A4 y de la glicoproteína P. Sin embargo, este estudio muestra que también existe un riesgo con inhibidores menos potentes, como la *amiodarona* [3].

**En la práctica**, el anticoagulante de referencia para los pacientes con fibrilación auricular tratados con *amiodarona* debería ser la *warfarina* (Coumadin u otras marcas), ya que el nivel de anticoagulación se puede monitorear usando el índice internacional normalizado (INR). La semivida de la *amiodarona* es muy larga, lo que implica que los cambios farmacocinéticos ocurren muy lentamente y puede tardar varios meses en actuar plenamente y en desaparecer después de suspender el medicamento [2,4].

### Referencias

1. Ray WA et al. "Risk for bleeding-related hospitalizations during use of amiodarone with apixaban or rivaroxaban in patients with atrial fibrillation: A retrospective cohort study" *Ann Intern Med* 2023; 176: 769-778 + suppl 24 pages.
2. Prescrire Rédaction "Amiodarone" and "Xabans: apixaban, etc." Interactions Médicamenteuses Prescrire 2024. 3- European Commission "SmPC-Eliquis" 25 May 2023.
3. Prescrire Rédaction "Fibrillation auriculaire" Premiers Choix Prescrire, updated January 2024: 6 pages.

**Anticonceptivos hormonales + AINE: trombosis venosa profunda y embolia pulmonar***(Hormonal contraception + NSAIDs: deep vein thrombosis and pulmonary embolism)**Prescrire International 2024; 33 (264): 275*Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2025; 28 (1)***Tags: AINE, ibuprofeno, diclofenaco, naproxeno, contraceptivos hormonales, etinilestradiol, desogestrel, gestodeno, drospirenona, medroxiprogesterona**

Un estudio que usó los datos de servicios médicos de Dinamarca examinó el riesgo de tromboembolismo venoso (trombosis venosa profunda y embolia pulmonar) en las mujeres que usaban un anticonceptivo hormonal al mismo tiempo que un antiinflamatorio no esteroide (AINE) que no fuera *aspirina*. Se sabe que ambos tratamientos conllevan un riesgo de este tipo de efecto adverso [1].

Los AINE usados con más frecuencia fueron *ibuprofeno*, *diclofenaco* y *naproxeno*. Los anticonceptivos se clasificaron según su riesgo tromboembólico conocido. Los anticonceptivos de alto riesgo eran los productos que combinaban estrógeno-progestágeno en forma de parches cutáneos o anillos vaginales, los comprimidos de 50 microgramos de *etinilestradiol* o los de entre 20 microgramos o 40 microgramos de *etinilestradiol* combinados con un progestágeno como *desogestrel*, *gestodeno* o *drospirenona*. Se consideró que todos los demás anticonceptivos combinados, al igual que la *medroxiprogesterona* inyectable, presentaban un riesgo medio. Los anticonceptivos que solo tienen progestágenos y los implantes o dispositivos intrauterinos (DIU) que liberan hormonas se clasificaron como de bajo riesgo [1].

Este estudio incluyó aproximadamente 2 millones de mujeres de entre 15 y 49 años que vivían en Dinamarca entre 1996 y 2017 y que no tenían antecedentes de trombosis venosa o arterial, cáncer, trombofilia, histerectomía, ooforectomía bilateral, esterilización o tratamiento por infertilidad. El análisis excluyó los períodos posparto y posaborto [1].

Las mujeres que usaron un anticonceptivo hormonal y un AINE al mismo tiempo fueron 529.704. Ocurrieron 8710 episodios de trombosis venosa profunda o de embolia pulmonar [1].

En las mujeres que no usaban anticonceptivos hormonales, el uso de un AINE se asoció a un riesgo 7 veces mayor de padecer trombosis venosa profunda o embolia pulmonar en comparación con las que no se expusieron a un AINE (razón de tasas de incidencia [IRR] 7,2; intervalo de confianza del 95% [IC95] 6,0-8,5). En las mujeres que usaban anticonceptivos hormonales de alto riesgo, el uso de un AINE se asoció a un riesgo 11 veces mayor que el observado en mujeres que no usaban ni un AINE ni anticonceptivos hormonales (IRR 11; IC95 9,6-12,6). En las que usaban anticonceptivos hormonales de riesgo medio y un AINE, el riesgo era 8 veces mayor que en las que no usaban ni un AINE ni anticonceptivos hormonales (IRR 7,9; IC95 5,9-10,6) [1]. El riesgo de tromboembolismo con el uso de un AINE pareció aumentar con el nivel de riesgo del anticonceptivo. Según los autores, añadir un AINE a un anticonceptivo de alto riesgo provocaría 23 eventos tromboembólicos más durante la primera semana por cada 100.000 mujeres que tomen estos medicamentos [1].

**En la práctica**, es importante informar a las mujeres sobre el riesgo de tromboembolismo venoso asociado a los AINE que no sean *aspirina*, sobre todo a las que usan anticonceptivos hormonales.

**Referencias**

- Meaidi A et al. "Venous thromboembolism with use of hormonal contraception and non-steroidal anti-inflammatory drugs: nationwide cohort study" *BMJ* 2023; 382 (online) + suppl.: 63 pages.

**Antidepresivos ISRS y anticoagulantes orales: hemorragias (SSRI antidepressants and oral anticoagulants: bleeding)***Prescrire International 2024; 33 (265): 300*Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2025; 28 (1)***Tags: apixabán, dabigatrán, edoxabán, rivaroxabán, Warfarina, citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina**

En 2024, un estudio examinó el riesgo de hemorragias graves en pacientes que tomaban un antidepresivo inhibidor "selectivo" de la recaptación de serotonina (ISRS) al mismo tiempo que un anticoagulante oral directo o un antagonista de la vitamina K [1]. Este estudio de casos y controles se realizó con una base de datos de atención primaria británica vinculada a los datos de hospitalizaciones y de certificados de defunción.

El estudio identificó a 331.305 pacientes con fibrilación auricular que habían empezado un tratamiento con un anticoagulante oral: *apixabán*, *dabigatrán*, *edoxabán*, *rivaroxabán* o *warfarina*. De estos pacientes, 42.190, definidos como los "casos", padecieron hemorragias graves durante el período de seguimiento (media de 4,6 años). La media de la incidencia anual de hemorragias graves, es decir, que provocaron la hospitalización o la muerte,

fue del 2,8%. La media de la edad de estos pacientes fue de 74 años, y el 60% eran hombres [1].

Para cada caso, se seleccionaron de la misma población de 331.305 pacientes a aproximadamente 30 controles que no padecieron una hemorragia grave. Se los emparejó principalmente por la edad y el sexo, y se los seleccionó de tal manera que la duración del seguimiento fuera similar para los casos y los controles [1].

El uso simultáneo de un antidepresivo ISRS (*citalopram*, *escitalopram*, *fluoxetina*, *fluvoxamina*, *paroxetina* o *sertralina*) se determinó teniendo en cuenta si se había registrado una prescripción para un ISRS durante los 30 días previos. Los resultados se ajustaron por comorbilidades, otros tratamientos farmacológicos simultáneos y características socioeconómicas que pudieran influir en el riesgo de hemorragias [1].

En comparación con los pacientes que tomaban solo un anticoagulante oral, el riesgo de hemorragias graves fue mayor en los pacientes expuestos a un antidepresivo ISRS y a un anticoagulante oral al mismo tiempo (riesgo relativo estimado del cociente de tasas de incidencia [IRR] 1,3; intervalo de confianza del 95% [IC95] 1,2-1,4). El riesgo pareció ser mayor durante los primeros 30 días en que tomaron ambos medicamentos (IRR 1,7; IC95 1,4-2,2) [1].

Este aumento del riesgo de hemorragias graves se observó tanto con un anticoagulante de acción directa como con un xabán o con *dabigatrán* (IRR 1,2; IC95 1,1-1,4), y también con los antagonistas de la vitamina K (IRR 1,4; IC95 1,2-1,5) [1].

Varios mecanismos pueden explicar estas interacciones farmacológicas que ocasionan una hemorragia. Incluyen la interferencia de los ISRS en la agregación plaquetaria, que es dependiente de la serotonina, y las interacciones

farmacocinéticas asociadas los efectos inhibidores de los ISRS sobre las enzimas que participan en el metabolismo de los antagonistas de la vitamina K [2].

**En la práctica**, el uso simultáneo de un antidepresivo ISRS y un anticoagulante oral aumenta el riesgo de hemorragias graves. En estos casos, la ventaja del tratamiento con un antagonista de la vitamina K es que la dosis se puede ajustar de acuerdo con el índice internacional normalizado (INR), aunque tal vez no sea suficiente para prevenir la hemorragia.

#### Referencias

1. Rahman AA et al. "Concomitant use of selective serotonin reuptake inhibitors with oral anticoagulants and risk of major bleeding" + Suppl. *JAMA Network Open* 2024; 7 (3): 17 pages.
2. Prescrire Rédaction "Antidépresseurs inhibiteurs dits sélectifs de la recapture de la sérotonine (IRS): fluoxétine, etc." Interactions Médicamenteuses Prescrire 2024.

### Riesgo de hemorragia grave por el uso concomitante de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y anticoagulantes orales

(*Concomitant Use of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors With Oral Anticoagulants and Risk of Major Bleeding*)

Rahman AA, Platt RW, Beradid S, Boivin JF, Rej S, Renoux C.

*JAMA Netw Open*. 2024 Mar 4;7(3):e243208. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2024.3208.

<https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2816687> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2025; 28 (1)

**Tags:** apixabán, dabigatrán, edoxabán, rivaroxabán, Warfarina, citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina

#### Puntos clave

**Pregunta:** En los pacientes con fibrilación auricular ¿El uso concomitante de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y anticoagulantes orales (ACO) se asocia con un mayor riesgo de sangrado que cuando se utiliza solo un ACO?

**Hallazgos:** En este estudio anidado de casos y controles que incluye 42.190 casos de sangrado grave emparejados con 1,156.641 controles, el uso concomitante de ISRS y ACO se asoció con un aumento del 33% en el riesgo de sangrado grave en comparación con el uso de ACO solo; el riesgo más alto se presentó en los primeros meses de uso concomitante y fue sustancialmente menor después de 6 meses.

**Significado:** Este estudio sugiere que el uso concomitante de ISRS y ACO puede ser un factor de riesgo de sangrado y debe controlarse de cerca, particularmente durante los primeros meses de tratamiento.

#### Resumen

**Importancia:** Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) son antidepresivos que se recetan con frecuencia y se han asociado con un pequeño aumento del riesgo de sangrado grave. Sin embargo, el riesgo de sangrado asociado con el uso concomitante de ISRS y anticoagulantes orales (ACO) no está bien caracterizado.

**Objetivos:** Evaluar si el uso concomitante de ISRS con ACO se asocia con un mayor riesgo de sangrado grave en comparación con el uso de ACO solo, describir cómo el riesgo varía con la

duración de su uso, e identificar las características clínicas clave que modifican este riesgo.

**Diseño, entorno y participantes:** Se realizó un estudio anidado de casos y controles, basado en población, que incluyó a pacientes con fibrilación auricular que iniciaron ACO entre el 2 de enero de 1998 y el 29 de marzo de 2021. Los pacientes procedían de aproximadamente 2.000 consultorios generales del Reino Unido que contribuyen información al Clinical Practice Research Datalink. Utilizando un muestreo de conjuntos de riesgo, para cada caso de sangrado grave durante el seguimiento, se seleccionaron hasta 30 controles de conjuntos de riesgo definidos por el tipo de caso y emparejados por edad, sexo, fecha de ingreso a la cohorte y duración del seguimiento.

**Exposiciones:** Uso concomitante de ISRS y ACO (ACO directos y antagonistas de la vitamina K [AVK]) en comparación con el uso de ACO solo.

**Mediciones y resultados principales:** El resultado principal fueron las razones de tasas de incidencia (IRR) de hospitalización por sangrado o muerte debido a sangrado.

**Resultados:** Hubo 42.190 pacientes con sangrado grave (edad media [DE], 74,2 [9,3] años; 59,8% hombres) emparejados con 1,156.641 controles (edad media [DE], 74,2 [9,3] años; 59,8% hombres). El uso concomitante de ISRS y ACO se asoció con un mayor riesgo de sangrado grave en comparación con los ACO solos (IRR, 1,33; IC del 95%, 1,24-1,42). El riesgo alcanzó su punto máximo durante los primeros meses de tratamiento (primeros 30 días de uso: IRR, 1,74; IC del 95 %, 1,37-2,22) y persistió hasta los 6 meses.

El riesgo no varió con la edad, el sexo, los antecedentes de sangrado, la enfermedad renal crónica y la potencia de los ISRS. Se observó una asociación tanto con el uso concomitante de ISRS y ACO directos comparación con el uso directo de ACO solo (IRR, 1,25; IC del 95 %, 1,12-1,40) como con el uso concomitante de ISRS y AVK en comparación con el uso de AVK solo (IRR, 1,36; IC del 95 %, 1,25-1,47).

**Conclusiones y relevancia:** Este estudio sugiere que, entre los pacientes con fibrilación auricular, el uso concomitante de ISRS y ACO se asoció con un mayor riesgo de sangrado grave en comparación con el uso de ACO solo, por lo que se requiere una estrecha monitorización y gestión de los factores de riesgo de sangrado, en particular durante los primeros meses de uso.

**Nota de Salud y Fármacos:** El DTB [1] añadió los siguientes detalles sobre este estudio.

Se dio seguimiento a un total de 331.305 pacientes (edad media 74 años; 57% hombres) que acababan de ser diagnosticados con fibrilación auricular y que iniciaron tratamiento con un anticoagulante oral (apixabán, dabigatrán, edoxabán, rivaroxabán o warfarina) hasta que experimentaron un primer evento de sangrado grave. Los casos fueron personas hospitalizadas con un sangrado grave (categorizado como gastrointestinal [GI], intracraneal u otro) o muerte, cuya causa primaria se registró como sangrado. Cada caso, se emparejó con hasta 30 controles seleccionados aleatoriamente de la cohorte. Las prescripciones de ISRS (citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina o sertralina) y anticoagulantes orales se identificaron para todos los casos y controles, desde su ingreso a la cohorte hasta la fecha índice (fecha de ingreso hospitalario). Los autores ajustaron según diversas covariables (p. ej., tabaquismo, abuso de alcohol, índice de masa corporal, depresión, hipertensión, diabetes, accidente cerebrovascular, enfermedad de la arteria coronaria e insuficiencia cardíaca congestiva) y el uso de otros medicamentos (p. ej., antidepresivos no ISRS, antiinflamatorios

no esteroides [AINE], inhibidores de la bomba de protones y bloqueadores del receptor H2).

Durante un seguimiento medio de 4,6 años, 42.391 pacientes fueron hospitalizados con hemorragia grave (tasa de incidencia de 27,9 por 1000 personas-año). Un total de 42.190 casos se emparejaron con 1,156.641 controles para el análisis. En comparación con el uso de anticoagulantes orales solos, el uso concomitante de un anticoagulante oral y un ISRS aumentó el riesgo de sangrado grave en un 33% (cociente de tasas de incidencia [IRR] 1,33; IC del 95%: 1,24 a 1,42), lo que equivalió a un exceso de riesgo absoluto de nueve eventos por 1000 personas-año. El IRR para sangrado gastrointestinal fue de 1,38 (IC del 95%: 1,24 a 1,53) y el IRR para hemorragia intracraneal fue de 1,56 (IC del 95%: 1,32 a 1,85).

Los ISRS pueden impedir que las plaquetas capten la serotonina, y como la liberación de serotonina por parte de las plaquetas aumenta su agregación, el uso de ISRS podría provocar trastornos hemorrágicos. Estudios observacionales previos han sugerido que las personas que toman ISRS tienen un pequeño aumento del riesgo absoluto de hemorragia gastrointestinal en comparación con las personas que no toman ISRS, y que el aumento relativo del riesgo es similar al de la aspirina u otros AINE. El Resumen de las Características del Producto de citalopram afirma que ha habido informes de tiempos de sangrado prolongados y/o anomalías hemorrágicas asociadas al consumo de ISRS y que "*se recomienda precaución en pacientes que toman ISRS, particularmente con el uso concomitante de principios activos que se sabe que afectan la función plaquetaria u otros principios activos que pueden aumentar el riesgo de hemorragia, así como en pacientes con antecedentes de trastornos hemorrágicos*".

#### Referencia

1. DTB. Bleeding risk with oral anticoagulant plus SSRI. DTB 2024; 62:164. <https://doi.org/10.1136/dtb.2024.000061>

### ¿Sabía usted que el consumo de cannabis o sus productos derivados en combinación con diferentes medicamentos puede potenciar los efectos adversos?

Centro de Información de Medicamentos de la Universidad Nacional. Agosto de 2024. DOI: 10.5281/zenodo.13175781  
<https://zenodo.org/records/13175782>

Los productos de origen natural también pueden afectar su salud. En el caso del cannabis, cuando se usa con medicamentos tan comunes como los antihistamínicos, antidepresivos o el acetaminofén, hay riesgo de que aumenten los efectos adversos, como mareo, somnolencia, confusión, dificultad para concentrarse, entre otros.

Las afectaciones pueden ser aún peores cuando se combinan con opioides. Hay varios medicamentos cuyo uso concomitante con

cannabis es riesgoso. En este artículo (disponible en el enlace que aparece en el encabezado, hay una lista de los productos con los que frecuentemente interactúa el cannabis.

Es recomendable que los profesionales de la salud indaguen si el paciente consume cannabis. De ser afirmativo, además de ofrecer la educación sanitaria, se recomienda verificar la efectividad de la terapia en el paciente y las interacciones que se pueden presentar con los medicamentos concomitantes.

**Hierba de San Juan: seis interacciones con otros medicamentos que debes conocer***(St John's wort: six drug interactions you should know about)*

Dipa Kamdar

*The Conversation*, 13 de diciembre de 2024<https://theconversation.com/st-johns-wort-six-drug-interactions-you-should-know-about-245409>Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2025; 28 (1)*

**Tags:** hipérico, efectos adversos de hierbas, antidepresivos, anticonceptivos hormonales, triptanos, anticonvulsivos, warfarina, antiepilépticos, antirretrovirales

La hierba de San Juan (también conocida como hipérico) es un suplemento herbal que se ha utilizado durante siglos para mejorar el estado de ánimo. Hoy en día, muchas personas la emplean como tratamiento natural para la depresión leve o moderada [1, 2]. La hierba de San Juan contiene varios compuestos activos, como la hipericina y la hiperforina [3], que se cree que influyen en el estado de ánimo.

Los estudios que han investigado la eficacia de la hierba de San Juan han arrojado resultados contradictorios sobre su efectividad para tratar los síntomas de la depresión [4]. Aunque las autoridades de salud del Reino Unido no recomiendan actualmente este tratamiento [5], muchas personas siguen comprando el suplemento en farmacias y tiendas de alimentos naturales, pues lo consideran una alternativa más natural a los antidepresivos.

Pero lo que la gente no sabe es que, aunque procede de una fuente natural, la hierba de San Juan puede tener interacciones potencialmente graves con otros medicamentos de venta con receta.

A continuación, te presentamos seis interacciones que debes conocer si utilizas este suplemento:

**1. Anticonceptivos hormonales.** Se sabe que la hierba de San Juan afecta a ciertas enzimas hepáticas que descomponen los medicamentos [6]. El derivado de la planta puede actuar como inductor enzimático, aumentando la depuración de los anticonceptivos hormonales [7]. Esto reduce su eficacia y aumenta las probabilidades de embarazo.

Se recomienda que las personas que utilicen píldoras anticonceptivas orales combinadas, píldoras de progestágeno solo, o el implante anticonceptivo, eviten el uso de inductores enzimáticos, como la hierba de San Juan [8]. La Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios (MHRA o Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency) también ha reportado algunos casos de embarazos no deseados en mujeres que utilizan el implante y la hierba de San Juan [9].

No se ha encontrado que la hierba de San Juan disminuya la eficacia de los anticonceptivos inyectables de progestágeno [10], el DIU (Dispositivo Intrauterino) hormonal ni de las opciones sin hormonas, como el DIU de cobre [11, 12].

**2. Antidepresivos.** Existen distintos tipos de antidepresivos. Los más recetados son los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), como el citalopram y la sertralina [13, 14]. Otros antidepresivos son los inhibidores de la

monoaminoxidasa (MAO), como la fenelzina, que se recetan con menos frecuencia [15].

Se cree que ambos tipos de antidepresivos actúan aumentando los niveles de unas sustancias químicas del cerebro llamadas neurotransmisores [16]. En particular, se cree que aumentan los niveles de los neurotransmisores serotonina y noradrenalina (norepinefrina), que están asociados al estado de ánimo [17, 18].

No se sabe con certeza cómo actúa la hierba de San Juan, pero se cree que actúa de forma similar a los antidepresivos, aumentando los niveles de los mismos neurotransmisores [19].

La combinación de la hierba de San Juan con estos antidepresivos puede resultar en niveles excesivos de serotonina, lo que aumenta el riesgo de sufrir el síndrome de la serotonina [20, 21]. Este síndrome es una reacción relativamente poco frecuente pero grave [22]. Puede causar síntomas leves —como confusión, espasmos musculares y sudoración—, así como síntomas que pueden poner en riesgo la vida, como convulsiones y latidos irregulares del corazón.

**3. Medicamentos antimigrañosos.** Los triptanes, como el sumatriptán, se utilizan frecuentemente como alternativa a los analgésicos, en el tratamiento de las migrañas [23-25].

La causa exacta de las migrañas no se entiende del todo, pero puede estar relacionada en parte con el ensanchamiento temporal de los vasos sanguíneos del cerebro [26, 27]. Los triptanes actúan sobre los receptores de serotonina de estos vasos sanguíneos, provocando su contracción [28]. Esto puede ayudar a aliviar los síntomas de la migraña.

Dado que los triptanes actúan imitando a la serotonina, combinarlos con la hierba de San Juan puede provocar niveles excesivos de serotonina, lo que aumenta el riesgo de sufrir el síndrome de la serotonina [29, 30].

**4. Anticonvulsivos.** Dado que la hierba de San Juan es un inductor de enzimas hepáticas, teóricamente puede provocar la descomposición de los anticonvulsivos, como la carbamazepina y la fenitoína [31, 32]. Esto significa que podrían ser menos eficaces y exponer a las personas al riesgo de sufrir convulsiones.

También se ha reportado un caso en el que un paciente experimentó convulsiones más frecuentes y graves al tomar hierba de San Juan junto con un tipo de anticonvulsivo que inicialmente no se pensaba que tuviera interacciones con el suplemento a base de hierbas [33]. Por ello, actualmente la MHRA sugiere evitar el uso de la hierba de San Juan cuando se tome algún anticonvulsivo [34].

**5. Warfarina.** La warfarina es el anticoagulante más recetado en el Reino Unido. Se suele utilizar para prevenir la formación de

coágulos en personas con arritmias cardíacas (como fibrilación auricular o trombosis venosa profunda) [35-37].

Pero algunas evidencias clínicas sugieren que la hierba de San Juan induce las mismas enzimas hepáticas que descomponen la warfarina [38]. Esto podría reducir la eficacia de dicho medicamento y aumentar el riesgo de coagulación.

Lo más recomendable es que los pacientes eviten tomar hierba de San Juan si están en tratamiento con warfarina. Si los toman juntos, se deben revisar periódicamente el INR (cociente internacional normalizado o international normalised ratio, que es el tiempo que tarda la sangre en coagularse), para reducir el riesgo de que se produzcan coágulos o hemorragias [39].

**6. Antirretrovirales.** Algunos antirretrovirales que se utilizan para tratar el VIH (como el lopinavir/ritonavir y el efavirenz) son metabolizados por enzimas hepáticas [40, 41]. Muchos también son transportados dentro y fuera de las células por unas bombas denominadas glicoproteína-P [42]. Sin embargo, la hierba de San Juan puede inducir las mismas enzimas hepáticas y bombas que estos fármacos, lo cual reduce la cantidad de estos antirretrovirales en el organismo [43]. Esto puede aumentar la carga viral en la sangre de una persona infectada [44].

Aunque un pequeño estudio no mostró ninguna interacción significativa entre la hierba de San Juan y las enzimas hepáticas implicadas en el metabolismo de estos fármacos, este hallazgo se basó en un preparado de hierba de San Juan que contenía bajos niveles de hiperforina [45, 46]. Dado que algunos preparados tienen niveles más altos de hiperforina, es importante que en el futuro se investigue si tienen algún efecto significativo. Si tomas antirretrovirales y decides utilizar la hierba de San Juan, es importante que revises periódicamente tus niveles de carga viral [47].

Hay otros medicamentos que también pueden interactuar con la hierba de San Juan [48]. Estos incluyen fármacos para la disfunción eréctil, algunos analgésicos opiáceos y los inmunosupresores. Es importante que consultes a tu médico o farmacéutico antes de tomar hierba de San Juan, sobre todo si tomas otros medicamentos de venta con receta.

## Referencias

- Di Carlo, G., Borrellia, F., et al. St John's wort: Prozac from the plant kingdom. *Trends in Pharmacological Sciences*. June 01, 2001. [https://www.cell.com/ajhg/abstract/S0165-6147\(00\)01716-8](https://www.cell.com/ajhg/abstract/S0165-6147(00)01716-8)
- Depression. *Mind*. (n. d.). <https://www.mind.org.uk/information-support/types-of-mental-health-problems/depression/>
- Barnes, J., Anderson, L. A., & Phillipson, J. D. St John's wort (*Hypericum perforatum* L.): a review of its chemistry, pharmacology and clinical properties. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. February 18, 2010; 53(5), 583–600. <https://doi.org/10.1211/0022357011775910>
- Ernst, E. Review: St John's wort superior to placebo and similar to antidepressants for major depression but with fewer side effects. *Evidence-Based Mental Health*. 2009; 12(3), 78. <https://doi.org/10.1136/ebmh.12.3.78>
- NICE. Recommendations | Depression in adults: treatment and management | Guidance | NICE. June 29, 2022. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng222/chapter/Recommendations#choice-of-treatments>
- Komorowski, B. J., Zhang, S., Cai, H., Hutzler, J. M., et al. Induction and Inhibition of Cytochromes P450 by the St. John's Wort Constituent Hyperforin in Human Hepatocyte Cultures. *Drug Metabolism and Disposition*. 2004; 32(5), 512–518. <https://doi.org/10.1124/dmd.32.5.512>
- St John's Wort and Hormonal Contraception. Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare Statement from the Clinical Effectiveness Unit. March 2014. <https://www.fsrh.org/Common/Uploaded%20files/documents/cec-ceu-statement-stjohnswort-mar-2014.pdf>
- Clinical Guidance: Drug Interactions with Hormonal Contraception. Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare Statement from the Clinical Effectiveness Unit. May 2022. <https://www.fsrh.org/Common/Uploaded%20files/documents/drug-interactions-with-hormonal-contraception-5may2022.pdf>
- Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. St John's wort: interaction with hormonal contraceptives, including implants. GOV.UK. December 11, 2014. <https://www.gov.uk/drug-safety-update/st-john-s-wort-interaction-with-hormonal-contraceptives-including-implants>
- About medroxyprogesterone contraceptive injections. nhs.uk. (n. d.). <https://www.nhs.uk/medicines/contraceptive-injections-medroxyprogesterone/about-medroxyprogesterone-contraceptive-injections/>
- IUS (intrauterine system) or hormonal coil. nhs.uk. (n. d.). <https://www.nhs.uk/contraception/methods-of-contraception/ius-hormonal-coil/>
- What is an IUD (intrauterine device) or copper coil? nhs.uk. (n. d.). <https://www.nhs.uk/contraception/methods-of-contraception/iud-coil/what-is-it/>
- Lalji, H. M., McGrogan, A., & Bailey, S. 'An analysis of antidepressant prescribing trends in England 2015-2019', *Journal of Affective Disorders Reports*. 2021; vol. 6, 100205. <https://doi.org/10.1016/j.jadr.2021.100205>
- Overview - Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs). nhs.uk. (n. d.). <https://www.nhs.uk/mental-health/talking-therapies-medicine-treatments/medicines-and-psychiatry/ssri-antidepressants/overview/>
- Laban, T. S., & Saadabadi, A. Monoamine oxidase inhibitors (MAOI). *StatPearls - NCBI Bookshelf*. July 17, 2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539848/>
- Overview - Antidepressants. nhs.uk. (n. d.). <https://www.nhs.uk/mental-health/talking-therapies-medicine-treatments/medicines-and-psychiatry/antidepressants/overview/>
- Bamalan, O. A., Moore, M. J., & Khalili, Y. A. Physiology, serotonin. *StatPearls - NCBI Bookshelf*. July 30, 2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545168/>
- The Editors of Encyclopaedia Britannica. Sympathetic nervous system | Definition & Function. *Encyclopedia Britannica*. November 12, 2024. <https://www.britannica.com/science/sympathetic-nervous-system>
- Peterson, B., Nguyen H. St. John's Wort. *National Library of Medicine*. May 16, 2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557465/>
- Hammerness, P., Basch, E., Foppa, I., et al. St. John's Wort: A Systematic Review of Adverse Effects and Drug Interactions for the Consultation Psychiatrist. Elsevier. July-August, 2003. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0033318203702680>
- Side effects - Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs). nhs.uk. (n. d.). <https://www.nhs.uk/mental-health/talking-therapies-medicine-treatments/medicines-and-psychiatry/ssri-antidepressants/side-effects/>
- Serotonin syndrome - Symptoms, diagnosis and treatment | BMJ Best Practice. (n.d.). <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/991>
- About sumatriptan. nhs.uk. (n. d.). <https://www.nhs.uk/medicines/sumatriptan/about-sumatriptan/>
- Karlsson, W. K., Ostinelli, E. G., Zhuang, Z. A., et al. Comparative effects of drug interventions for the acute management of migraine episodes in adults: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. September 18, 2024; e080107. <https://doi.org/10.1136/bmj-2024-080107>

25. Migraine. nhs.uk. (n.d.). <https://www.nhs.uk/conditions/migraine/>
26. NICE. (n.d.). CKS is only available in the UK. <https://www.nice.org.uk/cks-uk-only>
27. Mason, B. N., & Russo, A. F. Vascular contributions to migraine: time to revisit? *Frontiers in Cellular Neuroscience*. August 02, 2018; 12. <https://doi.org/10.3389/fncel.2018.00233>
28. Nicolas, S., & Nicolas, D. Triptans. *StatPearls - NCBI Bookshelf*. February 25, 2024. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554507/>
29. Taking sumatriptan with other medicines and herbal supplements. nhs.uk. (n.d.). <https://www.nhs.uk/medicines/sumatriptan/taking-sumatriptan-with-other-medicines-and-herbal-supplements/>
30. Side effects - Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs). nhs.uk. (n.d.). <https://www.nhs.uk/mental-health/talking-therapies-medicine-treatments/medicines-and-psychiatry/ssri-antidepressants/side-effects/>
31. Komoroski, B. J., Zhang, S., Cai, H., Hutzler, J. M., et al. Induction and Inhibition of Cytochromes P450 by the St. John's Wort Constituent Hyperforin in Human Hepatocyte Cultures. *Drug Metabolism and Disposition*. 2004b; 32(5), 512–518. <https://doi.org/10.1124/dmd.32.5.512>
32. Williamson, E. M. (2003). Drug interactions between herbal and prescription medicines. *Drug Safety*. November 20, 2012; 26(15), 1075–1092. <https://doi.org/10.2165/00002018-200326150-00002>
33. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Herbal ingredient St John's wort may interact with antiepileptics. GOV.UK. December 11, 2014. <https://www.gov.uk/drug-safety-update/herbal-ingredient-st-john-s-wort-may-interact-with-antiepileptics>
34. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Herbal ingredient St John's wort may interact with antiepileptics. GOV.UK. December 11, 2014b. <https://www.gov.uk/drug-safety-update/herbal-ingredient-st-john-s-wort-may-interact-with-antiepileptics>
35. British Heart Foundation. Warfarin. What It Does and Alternative Treatments - BHF. (n.d.). <https://www.bhf.org.uk/informationsupport/heart-matters-magazine/medical/drug-cabinet/warfarin#monitoring>
36. Atrial fibrillation (AF). British Heart Foundation. (n.d.). <https://www.bhf.org.uk/informationsupport/conditions/atrial-fibrillation>
37. DVT (deep vein thrombosis). nhs.uk. (n.d.). <https://www.nhs.uk/conditions/deep-vein-thrombosis-dvt/>
38. Drug Interactions between St. John's wort and warfarin. Drugs.com. (n.d.). <https://www.drugs.com/drug-interactions/st-john-s-wort-with-warfarin-2106-0-2311-0.html?professional=1>
39. How and when to take warfarin. nhs.uk. (n.d.). <https://www.nhs.uk/medicines/warfarin/how-and-when-to-take-warfarin/>
40. Liverpool HIV interactions. (n.d.). <https://hiv-druginteractions.org/checker>
41. Liverpool HIV interactions. (n.d.-b). <https://hiv-druginteractions.org/interactions/67932>
42. Finch, A., & Pillans, P. P-glycoprotein and its role in drug-drug interactions. *Australian Prescriber*. August 04, 2014; 37(4), 137–139. <https://doi.org/10.18773/austprescr.2014.050>
43. Mannel, M. Drug Interactions with St John's Wort. *Drug Safety*. 2004; 27(11), 773–797. <https://doi.org/10.2165/00002018-200427110-00003>
44. Viral Load – International Association of Providers of AIDS Care. (n.d.). <https://www.iapac.org/fact-sheet/viral-load/>
45. Zahner, C., Kruttschnitt, E., Uricher, J., Lissy, M., et al. No clinically relevant interactions of St. John's Wort extract ZE 117 low in hyperforin with cytochrome P450 enzymes and P-glycoprotein. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. August, 2019; 106(2), 432–440. <https://doi.org/10.1002/cpt.1392>
46. Barnes, J., Anderson, L. A., & Phillipson, J. D. St John's wort (*Hypericum perforatum* L.): a review of its chemistry, pharmacology and clinical properties. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. February 18, 2010; 53(5), 583–600. <https://doi.org/10.1211/0022357011775910>
47. Liverpool HIV interactions. (n.d.-c). <https://hiv-druginteractions.org/interactions/67932>
48. BNF via NICE is only available in the UK. NICE. (n.d.). <https://www.nice.org.uk/bnf-uk-only>

## Precauciones

### Los tratamientos para el acné que se venden directamente en el supermercado tenían niveles altos de benceno — Los hallazgos de un estudio sugieren que el almacenamiento en frío puede prevenir su descomposición en carcinógenos

*(Acne Treatments Taken Right Off the Shelf Had High Levels of Benzene — Study findings suggest cold storage may prevent breakdown into carcinogen)*

Kristina Fiore,

*MedPage Today*, 8 de octubre de 2024

<https://www.medpagetoday.com/dermatology/generaldermatology/112292>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2025; 28 (1)

**Tags:** peróxido de benzoilo, seguridad del benceno, Acanya, Benzamycin, Cabtreo, Duac, Epiduo, Epsolay, Onexton, Twyneo

Investigadores descubrieron que decenas de productos de venta libre para el acné contenían niveles muy altos de benceno, un carcinógeno conocido, incluso los que se obtuvieron directamente de las estanterías de las tiendas.

Entre 111 productos de peróxido de benzoilo (BPO) comprados a varios minoristas en diversas partes de EE UU, aproximadamente un tercio (34%) tenía niveles de benceno superiores al límite que la FDA "restringe de forma condicionada" a 2 ppm, informó Kaury Kucera de Valisure, un laboratorio independiente ubicado en New Haven, Connecticut, y sus colegas.

Las concentraciones oscilaron ampliamente, desde 0,16 ppm a 35,3 ppm, y los estudios han demostrado que "no hay un nivel seguro de exposición al benceno", señalaron en el *Journal of Investigative Dermatology* [1].

Además, los investigadores descubrieron que los productos se degradaban rápidamente a benceno al exponerse a niveles de UV similares a los de la luz solar, a una velocidad de aproximadamente 4,36 ppb por hora. "Esto sugiere que niveles razonables de exposición a los rayos UV de la luz solar pueden generar sustancialmente más benceno que la temperatura elevada que es razonable esperar durante el transporte", escribieron.

También realizaron pruebas de frío en un producto de venta con receta, la crema de peróxido de benzoilo al 5% (Epsolay), la

primera crema de BPO aprobada por la FDA para tratar la rosácea [2], lo que "confirma la expectativa de que el almacenamiento en frío estabiliza las formulaciones de BPO y respalda la guía provisional de la Sociedad Estadounidense del Acné y la Rosácea que sugiere el almacenamiento refrigerado de los productos BPO" [3].

"Nuestra investigación demuestra que los productos BPO pueden generar benceno a temperatura ambiente y a la temperatura que suelen estar en las estanterías típicas, mientras que el almacenamiento en frío reduce significativamente esta formación", dijo en una declaración el coautor Christopher Bunick de la Universidad de Yale en New Haven, Connecticut.

"Estos hallazgos sugieren la necesidad de recomendar la refrigeración de los productos BPO a lo largo de la cadena de suministro, desde su fabricación hasta el uso por parte del paciente, para limitar la exposición al benceno", continuó Bunick. "Hasta que se desarrollen fórmulas que impidan la formación de benceno, la refrigeración puede ser una solución práctica para minimizar la exposición innecesaria".

Añadió que los dermatólogos "deberían seguir aconsejando a los pacientes sobre el uso adecuado de BPO, incluyendo los posibles riesgos asociados con la exposición a los rayos UV".

Valisure había informado previamente que había encontrado benceno en productos BPO a temperatura corporal y a temperaturas más altas de las previstas durante su almacenamiento y transporte [4]. Basándose en esos hallazgos, la empresa envió una petición ciudadana a la FDA [5] solicitando que la agencia tomara medidas, por ejemplo revisar las guías para la industria, solicitar retiradas del mercado y suspender las ventas.

Este estudio da un paso más, y hace un análisis a temperatura ambiente y en diversas condiciones de luz ultravioleta. También descubrió que, con la crema de venta con receta, el benceno se iba formando linealmente a lo largo del tiempo al hacerse pruebas con una temperatura de 50 °C (122 °F).

Eso es a pesar de que este producto está encapsulado (un método utilizado para estabilizar los productos BPO), sugiriendo que puede no funcionar, informaron.

La inestabilidad de los productos BPO es similar al caso de los productos de ranitidina, dijeron los investigadores, que Valisure había demostrado anteriormente que degradaban altos niveles de nitrosodimetilamina (NDMA) tanto en los estantes de las tiendas como después de ser expuestos al calor [6].

Valisure también descubrió que algunos productos de metformina se degradaban en NDMA, lo que provocó retiradas del mercado [7]. Ha detectado benceno en otros productos de salud para el consumidor, incluyendo los desinfectantes para manos [8], protectores solares [9], desodorantes [10] y champús secos [11].

Richard Gallo, de la Universidad de California en San Diego, que no participó en el estudio, dijo en un comunicado de prensa que la investigación se "realizó con cuidado" y "debería poner fin a la cuestión de si el benceno está presente en los productos para el cuidado de la piel que contienen BPO".

"Ahora es importante que se realicen más estudios para determinar si la presencia de este posible carcinógeno en medicamentos con BPO se traduce en un mayor riesgo de cáncer", afirmó Gallo.

## Referencias

1. Kucera K, Zenzola N, Hudspeth A, Dubnicka M, Hinz W, Bunick CG, Girardi M, Dabestani A, Light DY. Evaluation of Benzene Presence and Formation in Benzoyl Peroxide Drug Products. *J Invest Dermatol*. 2024 Oct 7:S0022-202X(24)02155-9. doi: 10.1016/j.jid.2024.09.009
2. Ian Ingram, FDA OKs New Topical for Inflammatory Rosacea—Almost half of patients clear of lesions or nearly so with benzoyl peroxide 5% cream (Epsolay). *Medpage Today*, 25 de abril de 2022 <https://www.medpagetoday.com/dermatology/generaldermatology/98387>
3. American Acne and Rosacea Society. Response Statement from the American Acne & Rosacea Society to the Valisure Citizen Petition on Benzene in Benzoyl Peroxide Drug Products. Mar 20, 2024 <https://acneandrosacea.org/uncategorized/american-acne-rosacea-society-aars-responds-to-citizen-petition-submitted-by-valisure-regarding-benzene-in-benzoyl-peroxide-drug-products/>
4. Kucera K, Zenzola N, Hudspeth A, Dubnicka M, Hinz W, Bunick CG, Dabestani A, Light DY. Benzoyl Peroxide Drug Products Form Benzene. *Environ Health Perspect*. 2024 Mar;132(3):37702. doi: 10.1289/EHP13984. <https://ehp.niehs.nih.gov/doi/10.1289/EHP13984>
5. Jennifer Henderson. Benzene Can Form in Acne Treatments, Lab Finds — Benzoyl peroxide formulations can break down into the carcinogen. *MedPage Today*, March 7, 2024 <https://www.medpagetoday.com/special-reports/features/109071>
6. Kristina Fiore. Does Zantac Break Down Into a Carcinogen? — Rather than contamination, "the fundamental problem is that it's an unstable molecule" *MedPage Today*, October 3, 2019 <https://www.medpagetoday.com/special-reports/exclusives/82550>
7. Kristen Monaco. NDMA Prompts Metformin Recall — FDA finds certain products with excessive levels of potential carcinogen. *MedPage Today*, May 29, 2020 <https://www.medpagetoday.com/primarycare/diabetes/86757>
8. Jennifer Henderson. Benzene Found in Multiple Hand Sanitizer Brands — Known human carcinogen can be absorbed through the skin. *MedPage Today*, March 25, 2021 <https://www.medpagetoday.com/special-reports/exclusives/91806>
9. Ryan Basen. Bad Day Sunshine: Benzene Found in Many Sun Care Products — Valisure also detected the carcinogen in hand sanitizers earlier this year. *Medpage Today*, 26 de mayo de 2021. <https://www.medpagetoday.com/special-reports/exclusives/92799>
10. Jennifer Henderson. Benzene Found in Spray Deodorants Now Too, Valisure Says — Online pharmacy has previously petitioned FDA regarding contaminated hand sanitizers, sunscreens. *MedPage Today*, November 5, 2021 <https://www.medpagetoday.com/special-reports/exclusives/95481>
11. Amanda D'Ambrosio. Dry Shampoo Added to List of Products Contaminated With Benzene — Findings represent the highest levels found in a consumer product to date, according to Valisure. *MedPage Today*, November 2, 2022 <https://www.medpagetoday.com/special-reports/features/101550>

**Resumen de noticia: Los medicamentos para el acné con peróxido de benzoilo pueden formar el carcinógeno humano benceno***(News Brief: Benzoyl Peroxide Acne Drugs Can Form the Human Carcinogen Benzene)**Worst Pills, Best Pills. Diciembre de 2024*Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2025; 28 (1)***Tags:** Tags: peróxido de benzoilo, seguridad del benceno, Acanya, Benzamycin, Cabtreo, Duac, Epiduo, Epsolay, Onexton, Twyneo

En marzo de 2024, Valisure [1], un laboratorio independiente con sede en Connecticut, comunicó que había encontrado altos niveles de benceno —un conocido carcinógeno humano— en medicamentos tópicos de venta con receta y de venta libre que contienen peróxido de benzoilo. Estos fármacos se utilizan habitualmente para tratar el acné, ya que tienen acción bactericida. Algunos ejemplos son Acanya, Benzamycin, Cabtreo, Duac, Epiduo, Epsolay, Onexton, Twyneo y genéricos.

Por ello, Valisure solicitó a la FDA que retirara del mercado y suspendiera las ventas de productos de peróxido de benzoilo en EE UU, entre otras medidas [2].

El benceno se ha relacionado con la leucemia y otros cánceres de células sanguíneas [3]. Puede entrar en el organismo por inhalación o ingestión (o contacto con la piel o los ojos) de productos que contengan esta sustancia. Por ello, la FDA ha determinado que los productos farmacéuticos no deben contener benceno [4]. Sin embargo, la agencia ha estipulado que si el uso de benceno es inevitable en la producción de un medicamento “con un avance terapéutico significativo”, su contenido de benceno no debe superar las dos partes por millón.

Valisure informó que había analizado muestras de 99 productos para el acné con peróxido de benzoilo, y 76 productos para el acné con otros ingredientes activos (como ácido salicílico o adapaleno). Todos los productos se compraron a grandes minoristas o a mayoristas farmacéuticos autorizados. A temperaturas normales, el 95% de los productos con peróxido de benzoilo dieron positivo en benceno, a menudo con valores muy superiores al límite que permite la FDA. En cambio, los otros 76 productos para el acné que se analizaron no contenían niveles

detectables de benceno o estaban por debajo del límite permitido por la FDA.

Además, Valisure informó que, cuando se almacenaban durante dos semanas a menos de 50°C (122°F), algunos medicamentos para el acné con peróxido de benzoilo formaban benceno más de 800 veces por encima del límite permitido por la FDA. Cabe destacar que el benceno formado puede filtrarse fuera de los envases intactos con peróxido de benzoilo al aire circundante, aumentando el alcance tóxico de esta sustancia y generando un grave riesgo de inhalación.

Según Valisure, la presencia de benceno en los medicamentos con peróxido de benzoilo no parece deberse a un problema de contaminación con otros materiales presentes en estos fármacos. Más bien, la causa parece ser la inestabilidad inherente de estos medicamentos, los cuales se descomponen en benceno.

La FDA debería responder rápidamente a la petición de Valisure. La retirada de los productos con peróxido de benzoilo del mercado estadounidense protegería a los consumidores de los riesgos de cáncer relacionados con el benceno.

**Referencias**

1. Valisure. About us. <https://www.valisure.com/about>. Accessed July 9, 2024.
2. Valisure. Valisure Citizen Petition on Benzene in Benzoyl Peroxide Drug Products. March 5, 2024. [https://assets-global.website-files.com/6215052733f8bb8fea016220/65e8560962ed23f744902a7b\\_Valisure%20Citizen%20Petition%20on%20Benzene%20in%20Benzoyl%20Peroxide%20Drug%20Products.pdf](https://assets-global.website-files.com/6215052733f8bb8fea016220/65e8560962ed23f744902a7b_Valisure%20Citizen%20Petition%20on%20Benzene%20in%20Benzoyl%20Peroxide%20Drug%20Products.pdf). Accessed July 9, 2024.
3. *Ibid.*
4. Food and Drug Administration. Q3C — Tables and list: Guidance for industry (revision 4). August 2018. <https://www.fda.gov/media/133650/download>. Accessed July 9, 2024.

**Anticonceptivos hormonales: Un anticonceptivo hormonal cuya popularidad va en aumento se relaciona con el cáncer de mama***(Contraceptivos hormonales. Increasingly Popular Hormonal Contraceptive Linked to Breast Cancer)*

Miriam Davis

*Medpage UK, 22 de octubre de 2024*<https://www.medscape.co.uk/viewarticle/increasingly-popular-hormonal-contraceptive-linked-breast-2024a1000izb>Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2025; 28 (1)*

**Antecedentes:** Según han descubierto investigadores daneses, un anticonceptivo hormonal de uso prolongado cuya popularidad va en aumento, el sistema intrauterino liberador de levonorgestrel, se ha asociado con un aumento del riesgo de cáncer de mama, en comparación con la ausencia de uso de anticonceptivos hormonales [1].

**Metodología:**

• Se realizó un estudio prospectivo de cohorte a nivel nacional, que incluyó a todas las danesas de 15 a 49 años que utilizaron el sistema intrauterino liberador continuo de levonorgestrel (dosis de 52 mg, 19,5 mg y 13,5 mg) por primera vez entre 2000 y 2019.

- Se comparó el riesgo de cáncer de mama, resultado primario, de las usuarias del sistema intrauterino liberador de levonorgestrel (n = 78.595) en comparación con las que no utilizaron anticonceptivos hormonales (n = 78.595).
- El cáncer de mama se determinó a partir de registros daneses.
- Los hallazgos se ajustaron por edad, medicamentos para la fertilidad, paridad y edad en el primer parto, entre otros posibles factores de confusión.

**Conclusión:**

- El seguimiento medio fue de 6,8 años de uso continuo.
- El uso del sistema intrauterino liberador de levonorgestrel se asoció con un exceso de 4 casos de cáncer de mama por cada 10.000 en comparación con las que no utilizaron anticoncepción hormonal (HR, 1,4; IC del 95 %, 1,2-1,5).
- El riesgo de cáncer de mama no aumentó con la duración del uso del sistema intrauterino liberador de levonorgestrel en comparación con las que no utilizaron anticoncepción hormonal.

**En la Práctica:**

Los autores concluyeron que "dado el aumento del [uso del sistema intrauterino liberador de levonorgestrel] entre las mujeres en una edad con cierto riesgo de cáncer de mama, y su probable

uso a largo plazo, las discusiones sobre los beneficios y los riesgos de este método anticonceptivo se deberían acompañar de información sobre el riesgo de cáncer de mama. El HR con el uso a corto plazo fue similar al de las píldoras anticonceptivas (1,2 [IC del 95 %, 1,1-1,3])."

**Limitaciones:** Las limitaciones incluyeron la inclusión de algunas mujeres a las que se les pudo haber retirado el anticonceptivo antes del final del uso recomendado de aproximadamente 6 años, la posibilidad de que no se haya tenido en cuenta ciertos factores de confusión y el diseño observacional.

**Referencia**

1. Mørch LS, Meaidi A, Corn G, Hargreave M, Wessel Skovlund C. Breast Cancer in Users of Levonorgestrel-Releasing Intrauterine Systems. *JAMA*. 2024;332(18):1578–1580. doi:10.1001/jama.2024.18575

Inhibidores del punto de control inmunitario. **Riesgo de psoriasis con el uso de inhibidores de puntos de control inmunitario**  
(*Psoriasis Risk With Immune Checkpoint Inhibitors*)

To SY, Lee CH, Chen YH, Hsu CL, Yang HW, Jiang YS, Wen YL, Chen IW, Kao LT.  
*JAMA Dermatol*. 2025 Jan 1;161(1):31-38. doi: 10.1001/jamadermatol.2024.4129.

<https://jamanetwork.com/journals/jamadermatology/article-abstract/2825850>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2025; 28 (1)

**Puntos clave**

**Pregunta:** ¿Cómo se relaciona el tratamiento con inhibidores de puntos de control inmunitario con la incidencia de psoriasis en pacientes con cáncer?

**Hallazgos:** En este estudio de cohorte con 135.230 pacientes tratados con antineoplásicos, el uso de inhibidores de puntos de control inmunitario se asoció con un riesgo dos veces mayor de desarrollar psoriasis. Los resultados fueron consistentes y sólidos en todos los intervalos de seguimiento y en todos los análisis de sensibilidad.

**Significado:** Estos hallazgos resaltan la importancia de que los médicos y los pacientes sean conscientes de que la inmunoterapia se asocia a un aumento del riesgo de psoriasis, para que puedan garantizar una atención oncológica óptima.

**Resumen**

**Importancia:** Se considera que los inhibidores de puntos de control inmunitario (ICI) son terapias revolucionarias contra el cáncer, pero han suscitado inquietud por los eventos adversos relacionados con el sistema inmunitario, incluyendo el desarrollo de enfermedades autoinmunes.

**Objetivo:** Evaluar el riesgo de psoriasis que se asocia con el uso de ICI en pacientes con cáncer.

**Diseño, entorno y participantes:** Este estudio de cohorte a nivel nacional utilizó un diseño de emulación de ensayo objetivo y se basó en la información de la base de datos del Seguro Nacional de Salud de Taiwán y del Registro de Cáncer de Taiwán. (Nota de SyF: La emulación de un ensayo objetivo es una forma de diseñar y analizar los estudios observacionales que apunta a estimar el efecto causal de las intervenciones. Para cada pregunta causal sobre una intervención, uno puede imaginar el ensayo

aleatorio [el “ensayo objetivo”] que podría haberse realizado para responder esa pregunta).

Se incluyó a pacientes que recibieron antineoplásicos para el cáncer en estadios III y IV entre el 1 de enero de 2019 y el 30 de junio de 2021. Los datos se analizaron entre mayo de 2023 y julio de 2024.

**Exposiciones:** Los pacientes tratados con ICI se clasificaron como usuarios de ICI, mientras que aquellos que recibieron quimioterapia o terapias dirigidas se clasificaron como no usuarios de ICI.

**Mediciones y resultados principales:** El resultado primario fue la incidencia de psoriasis durante el período de seguimiento. Se utilizó la ponderación inversa de la probabilidad del tratamiento (IPTW) estabilizada para mitigar los posibles factores de confusión. Se utilizaron los modelos de riesgo de Cox y Fine-Gray para calcular los cocientes de riesgo (HR) para el riesgo de psoriasis entre los grupos.

**Resultados:** De 135.230 pacientes que recibieron medicamentos antineoplásicos (edad media [DE], 62,94 [13,01] años; 45,1 % mujeres), 3.188 pacientes fueron elegibles para el grupo de usuarios de ICI, mientras que 132.042 pacientes fueron elegibles para formar el grupo de no usuarios de ICI. Los usuarios de ICI experimentaron una mayor incidencia de psoriasis: 5,76 casos por 1.000 personas-año, en comparación con 1,44 casos en el grupo sin ICI. Después de ajustar por demografía y comorbilidades, se encontró que los usuarios de ICI tenían el doble de riesgo de desarrollar psoriasis (HR ajustado por IPTW, 3,31; HR de subdistribución ajustado por IPTW, 2,43). Tanto el diseño de inicio como el diseño durante el tratamiento mostraron hallazgos consistentes, y los resultados fueron consistentes y sólidos en todos los intervalos de seguimiento y todos los análisis de sensibilidad.

**Conclusiones y relevancia:** En este estudio de cohorte, los pacientes oncológicos tratados con ICI tuvieron un mayor riesgo

de psoriasis. Los profesionales médicos deben ser conscientes de los posibles efectos adversos de la inmunoterapia para garantizar una atención oncológica óptima.

**Miltefosina. Perfil de seguridad de la miltefosina en el tratamiento de la leishmaniasis cutánea.**

*(Safety profile of miltefosine in the treatment of cutaneous leishmaniasis).*

Ribeiro LR, Silva SN, Saliba MF, de Pina Carvalho J, Cota G

*PLoS ONE* 2024; 19(12): e0315710.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0315710> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2025; 28 (1)

**Resumen**

La leishmaniasis cutánea (LC) es una enfermedad tropical desatendida que representa un importante desafío de salud pública en Brasil y en todo el mundo. La miltefosina, el único fármaco de administración oral disponible para la LC, se incorporó recientemente a los protocolos de tratamiento de Brasil en concordancia con las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y las revisiones de las autoridades sanitarias nacionales. Si bien esto representa un avance importante, la miltefosina se asocia con frecuentes efectos secundarios gastrointestinales y posibles riesgos teratogénicos, lo que requiere evaluaciones cuidadosas de la elegibilidad del paciente y un seguimiento clínico estrecho durante todo el tratamiento. Además, la ausencia de datos nacionales de efectividad subraya la necesidad de hacer un seguimiento cuidadoso durante la implementación del tratamiento a gran escala.

Este estudio, parte de un proceso más amplio de seguimiento de la implementación de este programa, busca estimar la frecuencia, intensidad y gravedad de los eventos adversos (EA) asociados con la miltefosina. También tiene como objetivo identificar los factores vinculados a la interrupción del tratamiento durante la fase piloto de distribución de miltefosina en el estado de Minas Gerais, Brasil.

Se realizaron análisis descriptivos para presentar medidas de tendencia central y dispersión para las variables. Además, se

realizó un análisis multivariable para explorar la relación entre las variables explicativas y los resultados de interés. Entre 2021 y 2023, el 77,1% de los pacientes tratados con miltefosina experimentaron al menos un EA. La tasa de EA graves relacionados con el tratamiento fue de 1,3%. Los síntomas gastrointestinales fueron los EA notificados con mayor frecuencia, seguidos de las manifestaciones musculoesqueléticas.

La alteración de laboratorio observada con mayor frecuencia fue un aumento de la creatinina sérica, que se asoció significativamente con la hipertensión, la edad y la afectación de las mucosas por la leishmaniasis. No se registraron embarazos durante el período de implementación.

La tasa de interrupción temprana del tratamiento se produjo en el 11,8% de los casos, y la interrupción se asoció con la edad y las alteraciones de la creatinina sérica basal. La mitad de los pacientes requirieron interrupciones temporales del tratamiento o dosis irregulares, lo que extendió la duración del tratamiento más allá de los 28 días planificados.

Este modelo de farmacovigilancia proporciona información valiosa, lo que representa un enfoque potencialmente aplicable a otros programas de control de enfermedades desatendidas, especialmente cuando se introducen nuevas tecnologías de tratamiento.

**Osimertinib. Eventos cardíacos y supervivencia de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas con mutación del gen EGFR tratados con osimertinib**

*(Cardiac Events and Survival in Patients With EGFR-Mutant Non-Small Cell Lung Cancer Treated With Osimertinib).*

Lin C, Chang W, Su P, et al.

*JAMA Netw Open.* 2024;7(12):e2448364. doi:10.1001/jamanetworkopen.2024.48364

<https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2827554> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2025; 28 (1)

**Tags:** inhibidores de la tirosina quinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico, mesilato de osimertinib

**Puntos clave**

**Pregunta:** Los pacientes diagnosticados con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) con mutación del EGFR que reciben osimertinib ¿presentan más eventos cardíacos relacionados con el tratamiento del cáncer (CTRCE) que los tratados con otros inhibidores de la tirosina quinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico (TKI del EGFR)?

**Hallazgos:** En un estudio de cohorte con 401 pacientes que residen en Taiwán, padecen CPCNP con mutación del EGFR y que fueron tratados con TKI del EGFR, los que recibieron osimertinib experimentaron significativamente más eventos cardíacos relacionados con el tratamiento oncológico (CTRCE) que los que recibieron tratamiento con otros TKI del EGFR. Además, se encontró que los CTRCE se asociaban de forma independiente con la supervivencia general.

**Significado:** Estos hallazgos sugieren que se debe someter a los pacientes que reciben tratamiento con osimertinib a un control cardíaco estrecho.

## Resumen

**Importancia:** Aunque se ha informado que el mesilato de osimertinib aporta mayores beneficios de supervivencia en comparación con los inhibidores de la tirosina quinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico (TKI del EGFR) de primera o segunda generación, aún no está claro si el osimertinib se asocia con más eventos cardíacos relacionados con la terapia del cáncer (CTRCE) en comparación con otros TKI del EGFR, como tampoco se conoce el alcance de la asociación que estos efectos adversos pueden tener con la supervivencia general. Esta cuestión es particularmente crítica debido a la alta prevalencia de variantes de EGFR en las poblaciones asiáticas, incluyendo la de Taiwán.

**Objetivo:** Comparar los eventos cardíacos relacionados con el tratamiento del cáncer (CTRCE) y su asociación con la supervivencia de los pacientes tratados con osimertinib frente a los que recibieron otros TKI del EGFR.

**Diseño, entorno y participantes:** Este estudio de cohorte se llevó a cabo en el Hospital Universitario Nacional Cheng Kung, un hospital universitario y centro académico de referencia de tercer nivel en Taiwán. La duración media del seguimiento fue de 23,2 meses (rango intercuartílico, 15,2-31,5). Se analizaron retrospectivamente un total de 401 pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) con mutación de EGFR que comenzaron el tratamiento con TKI del EGFR entre el 1 de septiembre de 2019 y el 31 de julio de 2022. Los CTRCE incluyeron arritmias de reciente aparición, enfermedades cardíacas valvulares (moderadas y más graves), infarto de miocardio e insuficiencia cardíaca, y se analizaron después de ajustar por edad, sexo, tabaquismo, consumo de alcohol, índice de masa corporal, comorbilidades cardiovasculares, radioterapia torácica y medicamentos cardiovasculares. El seguimiento se completó el 31 de enero de 2024.

**Exposición:** osimertinib.

**Mediciones y resultados principales:** Se utilizó el modelo de riesgos proporcionales de Cox para estimar los CTRCE en pacientes tratados con osimertinib u otros TKI del EGFR. Teniendo en cuenta que la muerte puede reducir la incidencia de los CTRCE, se utilizó el método de riesgo competitivo para calcular los CTRCE después de ajustar por posibles factores de confusión. Se hizo un análisis multivariable de regresión de riesgos proporcionales de Cox para la supervivencia general, con el fin de explorar si los CTRCE se asociaban de forma independiente con la supervivencia general.

**Resultados:** Entre los 401 pacientes (253 [63,1%] mujeres; edad media [DE], 69,2 [11,3] años), 195 (48,6%) tratados con osimertinib se emparejaron con 206 (51,4%) tratados con otros TKI del EGFR. La incidencia de CTRCE en pacientes que recibieron osimertinib fue significativamente mayor en comparación con los pacientes tratados con otros TKI del EGFR (29 [14,9%] frente a 9 [4,4%]; cociente de riesgos [HR], 3,37; IC del 95%, 1,56-7,26; P = 0,002). Tras ajustar por factores de riesgo cardiovascular relevantes, el HR de los CTRCE fue significativamente mayor en el grupo tratado con osimertinib (HR de subdistribución ajustada, 4,00; IC del 95 %, 1,81-8,85; P < 0,001). Además, los CTRCE se asociaron de forma

independiente con la supervivencia general (HR, 4,02; IC del 95 %, 2,44-6,63; P < 0,001).

**Conclusiones y relevancia:** En este estudio de cohorte de pacientes con CPNM con mutación del EGFR, el osimertinib se asoció con una mayor incidencia de CTRCE en comparación con otros TKI del EGFR; los CTRCE se asociaron de forma independiente con la supervivencia general. Estos hallazgos destacan la necesidad de hacer un seguimiento cardíaco continuo en estos pacientes, independientemente de los factores de riesgo cardíaco preexistentes.

**Nota de Salud y Farmacos.** Un comentario a este artículo en Medpage [1] añade que estos eventos cardiovasculares se presentan también en pacientes con bajo riesgo cardíaco, por lo que:

*"A pesar de que entre los pacientes con variaciones del EGFR tratados con osimertinib se observa una prolongación de la supervivencia en comparación con los tratados con gefitinib [Iressa] o erlotinib [Tarceva], los resultados a largo plazo pueden verse comprometidos por sus riesgos cardíacos, en particular dada la alta prevalencia de variantes del EGFR (alrededor del 50%) en las poblaciones asiáticas", según los autores del estudio.*

En un editorial que acompaña al estudio [2], Nicholas Wilcox y Michael Fradley, ambos del Centro Thalheimer de Cardio-Oncología en el Centro Oncológico Abramson en Filadelfia, dijeron que para *"optimizar la salud cardiovascular de los pacientes con cáncer y minimizar la interrupción de su terapia oncológica, es fundamental comprender la relación entre osimertinib y el riesgo de toxicidad cardiovascular"*.

Los investigadores incluyeron la incidencia de nuevas arritmias, infarto de miocardio (IM), insuficiencia cardíaca y enfermedad cardíaca valvular moderada o grave en su variable compuesta de eventos cardiovasculares relacionados con la terapia, pero el mayor riesgo pareció estar impulsado por arritmias (sHR 3,17, IC del 95% 1,32-7,59, P = 0,01) y quizás de la insuficiencia cardíaca (sHR 3,87, IC del 95% 0,80-18,67, P = 0,09). Ocurrieron pocos eventos de enfermedad cardíaca valvular o IM, lo que limitó la comparación estadística.

Los hallazgos, señalaron Wilcox y Fradley, se suman a la evidencia previa que sugiere un vínculo entre osimertinib y los riesgos cardiovasculares, incluyendo la insuficiencia cardíaca, fibrilación auricular, prolongación del intervalo QT y taquicardia supraventricular [3]. En un análisis post hoc de FLAURA [4], los investigadores descubrieron que una mayor proporción de pacientes que tomaban osimertinib presentaban disminuciones significativas de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo en comparación con el grupo de control (3,1 % frente a 1,2 %).

*"En conjunto, estos datos tienen implicaciones importantes para la vigilancia y el tratamiento de un número cada vez mayor de pacientes con CPNM tratados con osimertinib", escribieron Wilcox y Fradley. "Existe una necesidad urgente de hacer estudios clínicos que aborden estrategias de seguimiento adecuadas que enfatizen tanto la seguridad del paciente como la relación coste-eficacia"*.

El estudio de cohorte de Lin y sus colegas analizó datos de pacientes con CPNM con mutación del EGFR tratados en un solo centro entre septiembre de 2019 y julio de 2022. El análisis incluyó a 401 pacientes emparejados (63 % mujeres, media de 69 años): 195 comenzaron el tratamiento con osimertinib y 206 recibieron tratamiento con otros inhibidores del EGFR.

Durante una mediana de seguimiento de 23,2 meses, se produjeron 29 eventos cardíacos en el grupo tratado con osimertinib, incluyendo 19 arritmias de nueva aparición, ocho casos de insuficiencia cardíaca, un caso de enfermedad cardíaca valvular y un infarto de miocardio. Entre los nueve eventos cardíacos en el grupo de control, hubo seis arritmias de nueva aparición, dos casos de insuficiencia cardíaca y un infarto de miocardio.

Los análisis ajustaron por edad, sexo, tabaquismo, consumo de alcohol, índice de masa corporal, comorbilidades cardiovasculares, radioterapia torácica y uso de medicamentos cardiovasculares.

Entre los pacientes considerados de menor riesgo se incluyeron aquellos con dos o menos factores de riesgo cardiovascular o enfermedad cardiovascular preexistente. No se observó una diferencia significativa en los eventos cardiovasculares relacionados con la terapia entre aquellos con tres o más de

dichos factores, y el riesgo se mantuvo numéricamente elevado en los pacientes tratados con osimertinib (15,8% frente al 8%; sHR ajustado 2,33, IC del 95% 0,65-8,40, P = 0,20).

Las limitaciones del estudio, dijeron Lin y sus colegas, incluyeron su diseño retrospectivo, la disponibilidad inconsistente de monitoreo ecocardiográfico de rutina y que el número limitado de eventos cardíacos "podría restringir conclusiones definitivas".

## Referencias

1. Kate Kneisel. Lung Cancer Drug Osimertinib Tied to Cardiac Events, Even in Low-Risk Patients — Signal largely driven by newly emerging arrhythmias. MedPage Today, December 12, 2024 Ver comentario en Medpage <https://www.medpagetoday.com/hematologyoncology/lungcancer/113358>
2. Wilcox NS, Fradley MG. Are Cardiovascular Complications the Achilles' Heel of Osimertinib? JAMA Netw Open. 2024;7(12):e2448309. doi:10.1001/jamanetworkopen.2024.48309
3. Anand K, Ensor J, Trachtenberg B, Bernicker EH. Osimertinib-Induced Cardiotoxicity: A Retrospective Review of the FDA Adverse Events Reporting System (FAERS). JACC CardioOncol. 2019 Dec 17;1(2):172-178. doi: 10.1016/j.jacc.2019.10.006. PMID: 34396179; PMCID: PMC8352117.
4. Michael S. Ewer et al., Cardiac Safety of Osimertinib: A Review of Data. JCO 39, 328-337(2021).DOI:10.1200/JCO.20.01171

Terapia de reemplazo hormonal. **La terapia hormonal para tratar la menopausia ¿previene la enfermedad de Alzheimer y la demencia?** (*Does menopause hormone therapy prevent Alzheimer's disease and dementia?*)

Mintzes B, Fugh-Berman A

*Drug and Therapeutics Bulletin* 2024;62:179-182.

<https://dtb.bmj.com/content/62/12/179>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2025; 28 (1)

## Puntos clave de aprendizaje

El *Women's Health Initiative Memory Study* (WHIMS) fue un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en el que se evaluó a un subgrupo de mujeres que participaron en el estudio Women's Health Initiative para determinar los efectos de la terapia hormonal TH sobre la demencia y el deterioro cognitivo.

El WHIMS encontró que la TH con estrógenos y progestágenos aumentaba el riesgo de demencia; los estrógenos solos aumentaban el deterioro cognitivo leve.

Una revisión sistemática informa que la evidencia de ECA de alta calidad mostró un mayor riesgo de demencia con la TH, mientras que los estudios observacionales de baja calidad mostraron que la TH se asociaba con un menor riesgo de demencia.

Los hallazgos del estudio observacional no son suficientes para cambiar la práctica clínica.

Ni los estrógenos solos ni las combinaciones de estrógenos y progestágenos deben usarse para prevenir la demencia.

## La presencia del colorante amarillo de tartrazina en medicamentos y sus efectos en la salud: una revisión de la literatura

(*A presença do corante amarelo de tartrazina em medicamentos e seus efeitos à saúde: uma revisão da literatura*)

Quaresma AMP; Silva LDoSV Da; Costa R. De CC Da; Rivera JGB; Quemel G K C.

*A Revista JRG de Estudos Acadêmicos*, Brasil, São Paulo, 2024;7(15):e151487, 2024. DOI: 10.55892/jrg.v7i15.1487.

<https://revistajrg.com/index.php/jrg/article/view/1487/1231> (de libre acceso en portugués)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2025; 28 (1)

**Tags:** tartrazina, excipientes de medicamentos, efectos adversos de excipientes de medicamentos

## Resumen

Los excipientes son sustancias que se incluyen en los medicamentos, pero no tienen función terapéutica, como por ejemplo los colorantes. Sin embargo, la presencia de estos

colorantes ha sido objeto de estudios científicos por sus posibles efectos adversos sobre la salud de la población, incluyendo la aparición de cáncer, como el colorante amarillo de tartrazina.

El objetivo de este estudio fue evaluar, haciendo una revisión de la literatura, los posibles efectos del colorante tartrazina que está presente en medicamentos para la salud humana. La pregunta que

guió el estudio fue: “¿Qué medicamentos contienen el colorante amarillo tartrazina y qué posibles efectos sobre la salud son atribuibles a este colorante?”.

Se realizó una Revisión Integrativa de Literatura (RIL). La selección de los documentos se realizó a través de PUBMED, SCIELO, LILACS y repositorios de instituciones de educación superior, utilizando los descriptores contenidos en las DEC: Pharmaceutical Excipients/Pharmaceutical Aids”, “Toxicity/Toxicity” y “Tartrazina/ Tartrazina” combinada o no con el operador booleano “Y”.

Los criterios de inclusión fueron que estuvieran disponibles en portugués o inglés, publicados entre 2014 y 2024, excluyendo la literatura duplicada y que requería pago. Se seleccionaron trece

artículos que informaron que la dipirona sódica, el paracetamol, el clorhidrato de bencidamina, la brofeniramina, la fenilefrina, el clorhidrato de dropropizina y la defenhidramina contienen amarillo de tartrazina como excipiente, además de la toxicidad, genotoxicidad y reacciones adversas de la tartrazina cuando se ingiere de forma gradual o en grandes cantidades.

Por tanto, se ha constatado que los efectos de este colorante son alarmantes, destacando la necesidad de realizar estudios más detallados, para que posteriormente los órganos competentes puedan tomar las decisiones necesarias. También es importante destacar la importancia de que el farmacéutico aporte información y resuelva dudas sobre el colorante antes mencionado.

## Otros temas de farmacovigilancia

### La seguridad de las vacunas

Salud y Fármacos

*Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2025; 28 (1)*

**Tags: VAERS, FAERS, desconocimiento de la seguridad de las vacunas, ACIP, estudios de seguridad de las vacunas**

Un artículo publicado en el NEJM destaca la importancia de financiar los sistemas para caracterizar el perfil la seguridad de las vacunas después de su comercialización, pues los ensayos clínicos previos a la autorización tienen tamaños de muestra, duraciones de seguimiento y heterogeneidad poblacional limitados [1]. A continuación, resumimos los puntos más importantes.

Se requiere analizar los efectos adversos que surgen después de la vacunación que no se han detectado durante los ensayos clínicos, y determinar si podrían tener una relación causal con las vacunas administradas. Cuando los efectos adversos se vinculan con las vacunas, se debe determinar el riesgo atribuible a la vacunación y el mecanismo biológico. Estos conocimientos ayudarían a desarrollar vacunas más seguras, caracterizar las contraindicaciones de la vacunación y establecer los niveles de compensación para los que se ven afectados por los eventos adversos.

Si bien el Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización (ACIP) reconoce esta necesidad, actualmente hay pocos recursos para hacer estudios de seguridad posteriores a la autorización de las vacunas. Consecuentemente, lo que se sabe sobre la seguridad de las vacunas con frecuencia proviene de evidencia epidemiológica que se recoge tardíamente, que suele ser inadecuada para determinar causalidad y no permite tener un conocimiento completo de los mecanismos biológicos que intervienen. Por ejemplo, aunque finalmente hubo más de una docena de estudios epidemiológicos bien realizados que llevaron al Instituto de Medicina (IOM, ahora la Academia Nacional de Medicina) a concluir que las vacunas contra el sarampión, las paperas y la rubéola y el timerosal que está presente en las vacunas no causaban autismo, los resultados no estuvieron disponibles hasta años después de que estas preocupaciones se plantearan públicamente. La lentitud de la ciencia contribuyó a

generar preocupación y a que disminuyera la cobertura inmunizacional, así como a los brotes de sarampión.

El IOM encontró que la evidencia que aportaron 234 revisiones de vacunas y de sus resultados para la salud que se realizaron entre 1991 y 2012 era inadecuada para probar o refutar la causalidad de 179 (76%) de las relaciones exploradas. En 2024, las Academias Nacionales de Ciencias, Ingeniería y Medicina emitieron un informe sobre los posibles daños de las vacunas contra la covid-19 y no pudieron encontrar evidencia suficiente de relación causal para 65 conclusiones (76%) (solo hubo evidencia suficiente para 20 conclusiones).

El mecanismo biológico sigue sin esclarecerse para la mayoría de las reacciones adversas a las vacunas, en particular, el síndrome de Guillain-Barré después de la administrar la vacuna contra la gripe en 1976-1977 y varias otras vacunas, la miocarditis después de las vacunas contra la covid-19 basadas en ARNm y la invaginación intestinal después de la primera vacuna contra el rotavirus. (véase la tabla).

Históricamente, los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) y la FDA han liderado la vigilancia y la investigación de la seguridad de las vacunas posteriores a la autorización, a través del sistema de vigilancia pasiva del Sistema de Notificación de Reacciones Adversas a las Vacunas (VAERS), que es se utiliza para detectar señales que requieren mayor investigación. Pero, aunque el VAERS es grande y los eventos pueden ser reportados en forma oportuna, pocos informes VAERS incluyen los hallazgos clínicos o de laboratorio específicos para determinar causalidad.

La vigilancia activa mediante bases de datos de atención médica, como Vaccine Safety Datalink y el Sistema de Efectividad y Seguridad de Productos Biológicos (BEST) de la FDA, administrado por los CDC y la FDA, tiene la capacidad de determinar o descartar asociaciones entre las vacunas y los eventos adversos. También se han utilizado otras bases de datos gubernamentales (por ejemplo, la base de datos de Medicare)

para la vigilancia activa, y los CDC realizan una evaluación clínica de los eventos adversos a través de la Red de Evaluación

de la Seguridad de la Inmunización Clínica (*Clinical Immunization Safety Assessment Network*).

Understanding of the Biologic Mechanisms of Vaccine Adverse Reactions.*			
Year Identified	Vaccine	Vaccine Adverse Reaction	Understanding of Biologic Mechanism
1969	Oral polio vaccine	Vaccine-associated paralytic polio	Understood
1976	Swine influenza vaccine	Guillain–Barré syndrome	Not understood
1998	RotaShield	Intussusception	Not understood
2000	Inactivated intranasal influenza vaccine	Bell’s palsy	Hypothesized but uncertain
2009	Pandemic influenza vaccine	Narcolepsy	Not understood
2021	mRNA Covid-19 vaccine	Myopericarditis	Not understood
2021	AZ–J&J Covid-19 vaccine	Thrombosis with thrombocytopenia syndrome	Hypothesized but uncertain
2021	AZ–J&J Covid-19 vaccine	Guillain–Barré syndrome	Not understood
2024	GSK–Pfizer RSV vaccine	Guillain–Barré syndrome	Not understood

\* Updated from Salmon et al.<sup>1</sup> AZ denotes AstraZeneca, GSK GlaxoSmithKline, J&J Johnson & Johnson, and RSV respiratory syncytial virus.

A pesar de que el número de vacunas que se administran rutinariamente a niños y adultos ha ido en aumento, el presupuesto del CDC para dar seguimiento a estas vacunas se ha mantenido estancado en alrededor de US\$20 millones por año.

La investigación sobre la seguridad de las vacunas posterior a la autorización requiere una financiación adecuada y oportuna, directamente vinculada a la introducción de nuevas vacunas. Se podría utilizar el dinero del impuesto especial que se recaba por cada dosis de vacuna rutinaria administrada, que se ha estado

reservando para compensar a los que sufren eventos adversos a causa de las vacunas para hacer estos estudios de seguridad. El 30 de abril de 2023, ese fondo había alcanzado los US\$4.300 millones. El artículo explica como este uso sería consistente con la intención de los legisladores que aprobaron el programa de impuestos a las vacunas que se estableció en 1986.

#### Fuente Original

1. Salmon DA, Orenstein WA, Plotkin SA, Chen RT. Funding Postauthorization Vaccine-Safety Science *N Engl J Med* 2024;391:102-105 DOI: 10.1056/NEJMp2402379

### Nuevos datos después del permiso de comercialización: Consulta de la Comisión Europea (continuación)

(*New data after marketing authorisation: European Commission consultation (continued)*)

*Prescrire International* 2024; 33 (265): 307

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2025; 28 (1)

En septiembre de 2023, *Prescrire* respondió a una consulta organizada por la Comisión Europea antes de revisar el “Reglamento sobre modificaciones”, que establece los procedimientos para actualizar los permisos de comercialización cuando se solicitan nuevas indicaciones o cuando emergen nuevos datos (sobre los efectos adversos, la eficacia, el uso en niños, etc.) [1].

En febrero de 2024, *Prescrire* contribuyó a una consulta sobre el borrador de este reglamento [2]. La “devolución” de *Prescrire* incluyó tres solicitudes para modificar el reglamento:

–Crear la posibilidad de prolongar el período de evaluación de las modificaciones importantes (tipo II) (indicaciones nuevas o modificadas que tengan un impacto significativo sobre la calidad, la eficacia o la seguridad) para permitir que se realicen evaluaciones sólidas;

–Aumentar la transparencia, en particular publicando un informe de evaluación sobre cada modificación tipo II;

–Modificar los procesos para los productos combinados (compuestos de una especialidad farmacéutica y un dispositivo médico) o los dispositivos médicos de diagnóstico in vitro mediante el procedimiento para modificaciones importantes (tipo II).

Apenas dos semanas después del fin del plazo para presentar respuestas a esta consulta, la Comisión Europea publicó la versión final del reglamento delegado... No se tomó en cuenta ninguna de las solicitudes de *Prescrire* [3].

#### Referencias

1. “New data after marketing authorisation: European Commission consultation” *Prescrire Int* 2024; 33 (261): 194-195.

2. "Prescriber's position paper on the proposed revision of the European Commission delegated regulation related to the examination of marketing authorisation variations" 28 February 2024: 6 pages.
3. "Commission Delegated Regulation (EU) 2024/1701 of 11 March 2024 amending Regulation (EC) No 1234/2008 as regards the examination of variations to the terms of marketing authorisations (...)" *Official Journal of the European Union*, 17 June 2024.

## La FDA ignoró fragmentos residuales de ADN en la vacuna Gardasil contra el VPH (FDA ignored residual DNA fragments in the Gardasil HPV vaccine)

Maryanne Demasi, 16 de octubre de 2024

<https://blog.maryannedemasi.com/p/fda-ignored-residual-dna-fragments>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2025; 28 (1)*

**Tags: desempeño de la FDA, contaminación de vacuna contra VPH, seguridad de Gardasil, ADN viral**

La vacuna contra el VPH contiene fragmentos de ADN viral, pero la FDA afirma que no supone un riesgo para los receptores

En los dos últimos años, los expertos en genómica del cáncer han manifestado su preocupación por la presencia de fragmentos residuales de ADN en las vacunas de ARNm contra la covid-19, afirmando que podría aumentar el riesgo de desarrollar cáncer [1].

Esto refleja las preocupaciones planteadas hace varios años sobre la seguridad de la vacuna Gardasil contra el virus del papiloma humano (VPH), fabricada por Merck & Co.

En 2011, Sin Hang Lee, patólogo, y con 30 años de experiencia en análisis de ADN, hizo el alarmante descubrimiento de fragmentos de ADN sintético en varios viales.

"Me sorprendió encontrar fragmentos de ADN en la vacuna contra el VPH, porque se supone que el ADN no tiene por qué estar ahí", relata Lee.

"El ADN se utiliza para fabricar la vacuna, pero luego se supone que se fragmenta y se elimina en el proceso de fabricación", explica.

Lee, experto reconocido internacionalmente en detección molecular de genes, documentó cuidadosamente sus descubrimientos en un informe que se envió a la FDA para que esta lo revisara.

La FDA investigó.

El 23 de septiembre de 2011, el Centro de Evaluación e Investigación Biológica (CBER o Centre for Biological Evaluation and Research) de la FDA respondió diciendo que había evaluado las inquietudes planteadas en el informe de Lee, y determinó que la vacuna Gardasil era "segura y eficaz".

La FDA sí reconoció que Lee había encontrado ADN residual en la vacuna, pero dijo que era "de esperar" e "inevitable" en productos fabricados con tecnología recombinante.

La agencia también dijo que mantenía su confianza en que el ADN residual "no suponía ningún riesgo para los receptores de la vacuna".

"La presencia de ADN residual no es un factor que afecte el nivel de seguridad, tal y como se define en la normativa

estadounidense, y no es obligatorio que se incluya en el etiquetado/ficha técnica de Gardasil", escribió la FDA.

Al mes siguiente (21 de octubre de 2011), la FDA actualizó discretamente su sitio web para reflejar la presencia de fragmentos de ADN en la vacuna, asegurando al público que no había "ningún riesgo para la seguridad" [2].

**Información de la FDA sobre Gardasil:  
La presencia de fragmentos de ADN es de esperar; no hay riesgo en cuanto a la seguridad**

<b>Vaccines</b>	21 de octubre de 2011	<b>Content current as of:</b>
<b>Emergency Use Authorization for</b>	La FDA ha recibido recientemente consultas relativas a la presencia de fragmentos de ADN del virus del papiloma humano (VPH) en Gardasil, y está consciente de que existe información relacionada con este tema en internet.	03/22/2018

"Fue realmente decepcionante", dijo Lee.

"La FDA afirmó que la presencia de fragmentos de ADN no era un problema —sin haber presentado ningún estudio que demostrara que se había investigado o que era seguro—", añadió.

También se notificó el problema a la Agencia Europea de Medicamentos y su respuesta fue la misma: "la presencia de fragmentos de ADN recombinante no representa un caso de contaminación y no se considera un riesgo para los receptores de la vacuna" [3].

Al año siguiente, Sin Hang Lee publicó sus descubrimientos en el *Journal of Inorganic Biochemistry* [4].

Journal of Inorganic Biochemistry 117 (2012) 85–92

Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

**Journal of Inorganic Biochemistry**

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/jinorgbio](http://www.elsevier.com/locate/jinorgbio)

**Detection of human papillomavirus (HPV) L1 gene DNA possibly bound to particulate aluminum adjuvant in the HPV vaccine Gardasil®** (Detección de ADN del gen L1 del virus del papiloma humano [VPH], posiblemente unido a partículas de adyuvante de aluminio, en la vacuna Gardasil contra el VPH)  
**Sin Hang Lee\***

Milford Hospital and Milford Molecular Laboratory, 2044 Bridgeport Avenue, Milford, CT 06460, USA

### Un descubrimiento accidental

El VPH es un virus que se transmite principalmente por contacto sexual y es la principal causa del cáncer de cuello uterino. Las autoridades han pronosticado que el uso generalizado de la vacuna contra el VPH "eliminará" el cáncer de cuello uterino para 2030 [5].

En 2006, cuando se aprobó por primera vez Gardasil, Merck aseguró a la FDA que la vacuna no contenía ADN del VPH [6]. Pero esto quedó en entredicho cuando Lee encontró ADN del VPH en una persona que jamás se había expuesto al virus del VPH.

Todo empezó cuando una niña de 13 años de Toronto desarrolló artritis reumatoide juvenil aguda, a los pocos días de recibir su tercera dosis de Gardasil. Una serie de pruebas revelaron que la joven había dado positivo por ADN del VPH en sangre mediante la prueba de PCR.

Era un misterio para sus médicos porque la niña era ingenua desde el punto de vista sexual y nunca había estado expuesta al virus.

Sus padres se preguntaron si el ADN viral en su sangre se pudo haber originado por la misma vacuna Gardasil. Se pusieron en contacto con un grupo de defensa que se organizó para que se analizaran viales de esta vacuna.

Lee recibió 13 viales de nueve países diferentes y descubrió que todos y cada uno de ellos contenían fragmentos de ADN del VPH [7].

En 2012, Lee testificó en una investigación forense sobre la muerte de Jasmine Renata, neozelandesa de 18 años, quien falleció inesperadamente mientras dormía, seis meses después de recibir su tercera inyección de Gardasil [8].

Se enviaron muestras de tejido post mortem a Lee para que las analizara. La sangre y el bazo dieron positivo en ADN de VPH, lo que, según Lee, no era el resultado de una infección natural por VPH.

"No se trata de ADN de VPH 'natural' y su detección seis meses después de la inyección no es normal", declaró en la investigación, aunque no pudo afirmar con certeza si la vacuna causó su muerte.

#### **Medición del ADN residual en Gardasil**

Desde la década de 1980, diversos estudios han planteado posibles problemas de seguridad en relación con el ADN residual en las vacunas, y han considerado los fragmentos como "impurezas" que se debían eliminar [9].

Pero el límite permitido de ADN residual en las vacunas ha aumentado de forma considerable.

En 1985, la FDA estableció un límite máximo de 10 picogramos por dosis. En 1987, la OMS aumentó su límite recomendado a 100 picogramos, y luego volvió a aumentarlo a 10 nanogramos (es decir, 100 veces mayor) —límite que ahora ha adoptado la FDA— [10].

Sin embargo, Lee afirma que es difícil cuantificar los niveles en Gardasil, porque el ADN del VPH está estrechamente unido al adyuvante de aluminio y forma un precipitado insoluble.

"Mi especialidad es poder detectar el ADN del gen L1 del VPH en el precipitado insoluble, así como el ADN soluble en la

solución, utilizando una técnica llamada PCR anidada con secuenciación de Sanger para su confirmación", explicó Lee.

El experto en genómica, Kevin McKernan, quien fue el primero en descubrir ADN residual en la vacuna covid de Pfizer, da fe de la experiencia de Lee. Coincidió en que el límite permitido por la FDA de 10 nanogramos es inútil en este caso.

"Ese es el truco de la FDA con las directrices", dijo McKernan. "Cuando vayas a medir el ADN residual, pasarás por alto la mayor parte, porque está todo unido al adyuvante de aluminio".

"El límite de 10 nanogramos que han inventado es una cortina de humo. Dicen que si está por debajo de eso, no les importa, pero en este caso nos encontramos con algo que oculta el ADN en el aluminio, y no hacen más que hacerse los locos", dijo McKernan.

#### **Posibles riesgos del ADN del VPH en Gardasil**

Basándonos en los análisis post mortem que Lee ha realizado, sabemos que los fragmentos de ADN del VPH presentes en la vacuna Gardasil llegan a la sangre, al cerebro y al bazo, después de que se inyecta en el músculo deltoide del brazo. Pero, ¿cuáles son las consecuencias?

#### **- Teoría del sistema inmunitario innato**

Lee sugiere que los fragmentos de ADN del VPH de la vacuna son captados por células inmunitarias como los macrófagos, y posteriormente viajan a través del sistema linfático, donde se depositan en diversos tejidos de todo el cuerpo.

Se cree que en este caso, el ADN del VPH, que está fuertemente unido al adyuvante de aluminio, y que no se descompone fácilmente, puede causar reacciones inmunológicas inflamatorias crónicas que dan lugar a enfermedades autoinmunes en algunas personas.

Por cierto, Merck está haciendo frente a múltiples demandas de personas que afirman haber desarrollado enfermedades autoinmunes a causa de Gardasil, como el síndrome de taquicardia ortostática postural (POTS o postural orthostatic tachycardia syndrome), problemas neurológicos o insuficiencia ovárica primaria [11].

#### **- Teoría de la integración del genoma**

Otro riesgo teórico es que los fragmentos residuales de ADN del VPH, presentes en la vacuna, entren en las células y se integren al ADN del huésped.

Esta ha sido la preocupación con los fragmentos residuales de ADN encontrados en las vacunas covid-19 de ARNm, en las que las nanopartículas lipídicas transportan el ARNm —junto con los fragmentos residuales de ADN— a la célula huésped y potencialmente se integran en el genoma humano.

Phillip Buckhaults, experto en genómica del cáncer de la Universidad de Carolina del Sur, declaró ante un Comité del Senado su preocupación por la posibilidad de que fragmentos de ADN extraño en las vacunas de covid-19 de ARNm se puedan insertar en el genoma de una persona y convertirse en un "elemento permanente de la célula" [12].

Por el momento, no hay pruebas de que esto ocurra con Gardasil y nunca se han realizado estudios para comprobar si los fragmentos de ADN del VPH en esta vacuna se pueden integrar en el genoma y alterar genes vitales.

Además, requeriría la presencia de un “agente de transfección” en la vacuna, es decir, algo que permita la entrada de material genético exógeno (ADN o ARN) en las células humanas. Algunos estudios sugieren que los mismos adyuvantes pueden actuar como agentes de transfección [13].

En todo caso, el descubrimiento de fragmentos de ADN del VPH en Gardasil, y su detección en tejidos post mortem, tiempo después de la vacunación, plantea interrogantes importantes sobre las pruebas de seguridad de los fragmentos de ADN residuales en todas las vacunas desarrolladas con tecnología recombinante.

#### Referencias

- Demasi, M. Researchers “alarmed” to find DNA contamination in Pfizer covid-19 vaccine. Maryanne Demasi, reports. September 18, 2023. [https://blog.maryannedemasi.com/p/researchers-alarmed-to-find-dna-contamination?utm\\_source=publication-search&utm\\_medium=email](https://blog.maryannedemasi.com/p/researchers-alarmed-to-find-dna-contamination?utm_source=publication-search&utm_medium=email)
- <https://public4.pagefreezer.com/browse/FDA/01-02-2023T10:30/https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/vaccines/fda-information-gardasil-presence-dna-fragments-expected-no-safety-risk>
- Freda Birrell. Sane Vax Inc. letter concerning Gardasil. European Medicines Agency. September 22, 2011. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/letter-sane-vax-inc-committee-medicinal-products-human-use-chmp-regarding-gardasil\\_en.pdf?utm\\_source=substack&utm\\_medium=email](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/letter-sane-vax-inc-committee-medicinal-products-human-use-chmp-regarding-gardasil_en.pdf?utm_source=substack&utm_medium=email)
- Lee S. H. Detection of human papillomavirus (HPV) L1 gene DNA possibly bound to particulate aluminum adjuvant in the HPV vaccine Gardasil®. Journal of Inorganic Biochemistry. December 2012. [https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S016201341200267X?utm\\_source=substack&utm\\_medium=email](https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S016201341200267X?utm_source=substack&utm_medium=email)
- Reaching 2030 cervical cancer elimination targets - New WHO recommendations for screening and treatment of cervical pre-cancer. World Health Organization. July 6, 2021. [https://www.who.int/news-room/events/detail/2021/07/06/default-calendar/reaching-2030-cervical-cancer-elimination-targets?utm\\_source=substack&utm\\_medium=email](https://www.who.int/news-room/events/detail/2021/07/06/default-calendar/reaching-2030-cervical-cancer-elimination-targets?utm_source=substack&utm_medium=email)
- Bryan, J. T. (2007). Developing an HPV vaccine to prevent cervical cancer and genital warts. Vaccine. April 20, 2007; 25(16), 3001–3006. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2007.01.013>
- Gardasil Vaccine. Lots by country. Sanevax. (n.d.). [https://sanevax.org/wp-content/uploads/2011/09/Gardasil-Vaccine-Lots-by-country.pdf?utm\\_source=substack&utm\\_medium=email](https://sanevax.org/wp-content/uploads/2011/09/Gardasil-Vaccine-Lots-by-country.pdf?utm_source=substack&utm_medium=email)
- Foreign DNA found in teenager's blood. Stuff. August 08, 2012. [https://www.stuff.co.nz/dominion-post/news/7445193/Foreign-DNA-found-in-teenagers-blood?utm\\_source=substack&utm\\_medium=email](https://www.stuff.co.nz/dominion-post/news/7445193/Foreign-DNA-found-in-teenagers-blood?utm_source=substack&utm_medium=email)
- WHO Informal consultation on the application of molecular methods to assure the quality, safety and efficacy of vaccines. World Health Organization. April 7-8, 2005. [https://www.who.int/docs/default-source/biologicals/vaccine-quality/69-molecular-methods-final-mtg-report-april2005.pdf?utm\\_source=substack&utm\\_medium=email](https://www.who.int/docs/default-source/biologicals/vaccine-quality/69-molecular-methods-final-mtg-report-april2005.pdf?utm_source=substack&utm_medium=email)
- Wang, X., Morgan, D. M., Wang, G., et al. Residual DNA analysis in biologics development: Review of measurement and quantitation technologies and future directions. Biotechnology and Bioengineering. September 28, 2011; 109(2), 307–317. <https://doi.org/10.1002/bit.23343>
- Gardasil lawsuit update December 2024. Wisner Baum. (n.d.). [https://www.wisnerbaum.com/prescription-drugs/gardasil-lawsuit/?utm\\_source=substack&utm\\_medium=email](https://www.wisnerbaum.com/prescription-drugs/gardasil-lawsuit/?utm_source=substack&utm_medium=email)
- Demasi, M. Researchers “alarmed” to find DNA contamination in Pfizer covid-19 vaccine. Maryanne Demasi, reports. September 18, 2023-b. [https://blog.maryannedemasi.com/p/researchers-alarmed-to-find-dna-contamination?utm\\_source=publication-search&utm\\_medium=email](https://blog.maryannedemasi.com/p/researchers-alarmed-to-find-dna-contamination?utm_source=publication-search&utm_medium=email)
- Kolster, M., Sonntag, A., Weise, C., Correa, et al. Broadening the scope of sapofection: Cationic Peptide-Saponin conjugates improve gene delivery in vitro and in vivo. ACS Applied Materials & Interfaces. July 17, 2024; 16(28), 36095–36105. <https://doi.org/10.1021/acsami.4c05846>

### Resultados previstos y no previstos tras las advertencias de la FDA sobre los antidepresivos pediátricos: una revisión sistemática (*Intended And Unintended Outcomes After FDA Pediatric Antidepressant Warnings: A Systematic Review*)

Soumerai SB et al.

*Health Affairs* 2024; 43(10): 1360-1369

<https://www.healthaffairs.org/doi/full/10.1377/hlthaff.2023.00263>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2025; 28 (1)

#### Resumen

En 2003, la FDA empezó a alertar sobre la asociación de los antidepresivos con los pensamientos y conductas suicidas que entre los jóvenes. La FDA emitió una advertencia en 2003 y en 2005 una advertencia de recuadro negro, y ambas se centraron en los niños y adolescentes menores de dieciocho años. La FDA amplió la advertencia de recuadro negro en 2007 para incluir a los adultos jóvenes. Ambas advertencias tenían como objetivo aumentar el monitoreo de los pensamientos y conductas suicidas por parte del médico.

Nuestra revisión sistemática identificó treinta y cuatro estudios de depresión que incluían resultados relacionados con el suicidio después de que la FDA emitiera estas advertencias; once de estos estudios cumplieron con los criterios de diseño de investigación establecidos para reducir los sesgos.

Los once estudios analizaron el seguimiento de los pensamientos y conductas suicidas, las visitas al médico por depresión, el diagnóstico de depresión, las visitas a psicoterapia, el tratamiento y el uso de antidepresivos y las intoxicaciones por fármacos psicotrópicos (un indicador de los intentos de suicidio) y las muertes por suicidio.

Evaluamos la posible repercusión en los adultos no destinatarios de las advertencias. El único estudio que midió la intención del médico de dar seguimiento a los pensamientos y conductas suicidas no encontró evidencia de que hubiera habido un aumento. Varios estudios han descubierto reducciones significativas, no deseadas, en los cuidados de la salud mental después de las advertencias. Tras estas reducciones, hubo un marcado aumento de las intoxicaciones por fármacos psicotrópicos y de muertes por suicidio.

Estos hallazgos respaldan la reevaluación de los riesgos y beneficios de las advertencias de recuadro negro que ha recomendado la FDA para los antidepresivos.

### Características de los estudios observacionales sobre la seguridad de las vacunas y actitudes de los autores: una revisión sistemática (*Characteristics of Vaccine Safety Observational Studies and Authors' Attitudes: A Systematic Review*)

Barosa, Mariana, Prasad, Vinay

*The American Journal of Medicine*, 2024 (octubre)

[https://www.amjmed.com/article/S0002-9343\(24\)00644-2/abstract](https://www.amjmed.com/article/S0002-9343(24)00644-2/abstract)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2025; 28 (1)

#### Resumen

**Antecedentes:** Los estudios observacionales posteriores a la autorización son el pilar de la evaluación de la seguridad de las vacunas. Sin embargo, estos estudios tienen limitaciones metodológicas bien conocidas, lo que los hace particularmente vulnerables a factores de confusión no medidos. Quisimos describir los estudios observacionales de alto impacto que abordan la seguridad de las vacunas, investigar las actitudes de los autores respecto a sus hallazgos y las limitaciones de sus estudios, e informar sobre las prácticas de manipulación (exageración) de los datos.

**Métodos:** Realizamos una revisión sistemática en PubMed para identificar los estudios observacionales comparativos sobre la seguridad de las vacunas que se habían publicado en las seis principales revistas médicas, desde su inicio hasta marzo de 2024.

**Resultados:** Se incluyeron 37 estudios, que abarcaron publicaciones desde 1995 hasta 2024. La mayoría de los estudios se centraron en las vacunas contra la covid-19 y la influenza (n = 11, 30%, y n = 10, 27%, respectivamente). Los diseños y las metodologías de los estudios variaron. Las historias clínicas electrónicas (54%), las bases de datos de vigilancia pasiva (32%) y los registros nacionales (27%) fueron las fuentes de datos más comunes. Los resultados de control negativo se utilizaron en solo

uno de los estudios (Nota de SyF: un resultado de control negativo (NCO) es una variable que no se ve afectada directamente por una exposición de interés, pero que comparte las mismas fuentes potenciales de sesgo. Los NCO se utilizan en estudios epidemiológicos para identificar sesgos y factores de confusión no medidos).

En el 54% de los estudios se admitió la existencia de factores de confusión residuales, y en un 24% adicional se admitió que existían factores de confusión implícitos. En el 48,6% de los estudios se observó que los autores de estudios observacionales sobre la seguridad de las vacunas que se publican en revistas médicas de gran impacto suelen reconocer que hay factores de confusión residuales, pero rara vez utilizan métodos como los resultados de control negativos para detectar mejor los factores de confusión no medidos. Además, la existencia de factores de confusión residuales es habitual y se da en aproximadamente el 50% de los estudios.

**Conclusiones:** Aunque nuestros hallazgos están algo limitados por la subjetividad de las evaluaciones de los estudios, sugieren que los editores y revisores de revistas de gran impacto deben asegurarse de que el lenguaje utilizado en los informes de estudios observacionales refleje con precisión los hallazgos y sus limitaciones.

### Mejorar la notificación de los profesionales sanitarios de las reacciones adversas a medicamentos y errores de medicación

(*Improving adverse drug event reporting by healthcare professionals*)

Shalviri G, Mohebbi N, Mirbaha F, Majdzadeh R, Yazdzizadeh B, Gholami K, Grobler L, Rose CJ, Chin WY. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2024; 10. Art. No.: CD012594. DOI: 10.1002/14651858.CD012594.pub2.

[https://www.cochrane.org/es/CD012594/CENTRALED\\_mejorar-la-notificacion-de-los-profesionales-sanitarios-de-reacciones-adversas-medicamentos-y](https://www.cochrane.org/es/CD012594/CENTRALED_mejorar-la-notificacion-de-los-profesionales-sanitarios-de-reacciones-adversas-medicamentos-y)

#### Mensajes clave

- Los profesionales sanitarios tienen la responsabilidad de notificar las respuestas inesperadas y perjudiciales a los medicamentos. Estas respuestas se conocen como "episodios adversos del medicamento", un término que incluye tanto reacciones adversas al medicamento (RAM) como errores de medicación (EM).
- Una sesión formativa (divulgación, talleres presenciales o por teléfono), junto con proporcionar una tarjeta de recordatorio y un formulario de notificación de las RAM, podría aumentar sustancialmente el número de notificaciones de RAM presentadas.
- El uso de un formulario estandarizado de alta con ítems adicionales sobre RAM diseñado para facilitar la notificación de las RAM podría aumentar ligeramente el número de notificaciones de las RAM presentadas.
- Los estudios futuros deben evaluar el beneficio (aumento del número de notificaciones de episodios adversos) y el daño (aumento del número de notificaciones falsas de episodios adversos) de cualquier intervención diseñada para mejorar la notificación de episodios adversos por parte de los profesionales sanitarios.
- Se desarrollará y evaluará rigurosamente intervenciones aptas para su uso en países de ingresos bajos y medios.

**¿Qué se quiso averiguar?**

Esta revisión Cochrane investigó si las intervenciones para los profesionales sanitarios son eficaces para mejorar la notificación de los episodios adversos de los medicamentos. Los episodios adversos del medicamento incluyen cualquier reacción adversa al medicamento (RAM) y cualquier error de medicación (EM).

**¿Qué se hizo?**

Se analizó la evidencia de varios tipos de estudios para determinar si las intervenciones dirigidas a los profesionales sanitarios podrían aumentar el número de notificaciones de episodios adversos relacionados con los medicamentos que realizan. Se comparó el número total de notificaciones de episodios adversos de los medicamentos (que incluyeron notificaciones de las RAM y los EM) presentadas por los profesionales sanitarios. También hubo interés en el número de notificaciones falsas de episodios adversos de los medicamentos que realizaron. Además del número total de notificaciones, se consideró por separado el número de notificaciones presentadas de los episodios adversos de los medicamentos que se categorizaron como graves, de causalidad alta (es decir, muy probable que sean causados por el medicamento), inesperados (es decir, desconocidos anteriormente) o relacionados con medicamentos recientes (es decir, solo utilizados en los últimos cinco años).

**¿Qué se encontró?**

Esta revisión incluyó 15 estudios (62 389 participantes) que compararon el efecto de diversas intervenciones dirigidas a los profesionales sanitarios para aumentar el número de notificaciones de episodios adversos relacionados con los medicamentos que realizan. Todos los estudios se realizaron en países de ingresos altos. Ninguno de los estudios analizó si estas intervenciones dieron lugar a más notificaciones falsas de episodios adversos de los medicamentos.

En comparación con la práctica habitual (notificación espontánea y alguna formación de las unidades regionales que vigilan la seguridad de los medicamentos), una sesión formativa acerca de por qué y cómo notificar los episodios adversos, además de un recordatorio del contenido de la sesión y proporcionar un formulario de notificación de RAM, podrían aumentar el número de notificaciones de RAM realizadas por los profesionales sanitarios.

En comparación con la práctica habitual (notificación espontánea), el uso de un formulario estandarizado de alta con ítems adicionales de RAM acerca de cuándo ocurrió la RAM y cómo se desarrolló también podría mejorar ligeramente el número de notificaciones de RAM realizadas. El formulario estándar probado se basó en el sistema "Grupos relacionados de diagnóstico" para registrar los diagnósticos de los pacientes y las intervenciones médicas y quirúrgicas que reciben los pacientes durante su estancia hospitalaria.

Existen muchas dudas acerca de la efectividad de otras intervenciones analizadas en los estudios, como:

- envío de cartas informativas o correos electrónicos al personal de medicina general y enfermería;

- intervenciones con varios aspectos, incluidos incentivos económicos y no económicos, penalizaciones, formación y tarjetas de recordatorio;
- aplicación de normativas gubernamentales junto con incentivos económicos;
- inclusión de los formularios de notificación de las RAF en boletines trimestrales y talonarios de recetas;
- proporcionar un hipervínculo al formulario de notificación en las historias clínicas electrónicas hospitalarias de los pacientes;
- mejorar el método de notificación mediante la reestructuración del sistema electrónico de notificación de errores por internet;
- presencia de un farmacéutico clínico en el hospital que identifique activamente los episodios adversos de los medicamentos y fomente la identificación y la notificación de los episodios adversos del medicamento.

**¿Qué grado de actualización tiene esta revisión?**

La evidencia de esta revisión se basa en las búsquedas realizadas hasta octubre de 2022.

**Conclusiones de los autores:**

En comparación con la práctica habitual (es decir, la notificación espontánea con o sin alguna capacitación de las unidades regionales de farmacovigilancia), evidencia de certeza baja indica que el número de notificaciones de las RAF presentadas podría aumentar significativamente después de una sesión de educación, junto con la tarjeta de recordatorio y el formulario de notificación de las RAF, y podría aumentar ligeramente con el uso de un método estandarizado de formulario de alta que facilite a los profesionales sanitarios notificar las RAF.

La evidencia de otras intervenciones identificadas en esta revisión, como cartas informativas o correos electrónicos e incentivos económicos, es incierta.

Los estudios futuros deben evaluar los efectos beneficiosos (aumento del número de notificaciones de eventos adversos relacionados con los fármacos) y perjudiciales (aumento del número de notificaciones falsas de eventos adversos relacionados con los fármacos) de cualquier intervención diseñada para mejorar la notificación de los eventos adversos por parte de los profesionales sanitarios. Se deben elaborar y evaluar rigurosamente intervenciones para aumentar el número de notificaciones de eventos adversos apropiadas para ser utilizadas en países de ingresos bajos y medios.

**Antecedentes:**

Los eventos adversos de los fármacos, que abarcan tanto las reacciones adversas a los fármacos como los errores de medicación, representan una amenaza significativa para la salud y provocan enfermedades y, en los casos graves, la muerte. La notificación a tiempo y voluntaria de los eventos adversos de los fármacos por parte de los profesionales sanitarios desempeña una función crucial para mitigar la morbilidad y la mortalidad vinculadas a las reacciones inesperadas y el uso inadecuado de la medicación.

**Objetivos:**

Evaluar la efectividad de diferentes intervenciones dirigidas a los profesionales sanitarios para mejorar la notificación de los eventos adversos de los fármacos.

**Métodos de búsqueda:**

Se hicieron búsquedas en CENTRAL, Embase, MEDLINE y en varias otras bases de datos electrónicas y registros de ensayos, incluidos ClinicalTrials.gov y la ICTRP de la OMS, desde su inicio hasta el 14 de octubre de 2022. También se buscó en las listas de referencias de los estudios incluidos y en revisiones sistemáticas relevantes.

**Criterios de selección:**

Se incluyeron ensayos aleatorizados, estudios controlados no aleatorizados, estudios controlados tipo antes y después (before-after studies), estudios de series temporales interrumpidas (STI) y estudios de medidas repetidas, que evaluaron el efecto de cualquier intervención dirigida a los profesionales sanitarios y diseñada para aumentar la notificación de los eventos adversos de los fármacos. Los comparadores elegibles fueron la práctica habitual de notificación de los profesionales sanitarios o otra intervención o intervenciones diseñadas para mejorar la tasa de notificación de los eventos adversos relacionados con los fármacos. Se excluyeron los estudios de intervenciones dirigidas a la notificación de los eventos adversos después de la inmunización. Las medidas de desenlace principales fueron el número total de notificaciones de eventos adversos del fármaco (incluidas las notificaciones de reacciones adversas al fármaco y las notificaciones de errores de medicación) y el número de notificaciones falsas de eventos adversos del fármaco (que incluyeron notificaciones de reacciones adversas al fármaco y notificaciones de errores de medicación) presentadas por los profesionales sanitarios. Los desenlaces secundarios fueron el número de notificaciones de eventos adversos graves de alta causalidad inesperados o desconocidos anteriormente, y de nuevos eventos adversos relacionados con los fármacos presentadas por los profesionales sanitarios. Para evaluar la certeza de la evidencia se utilizó el sistema GRADE.

**Obtención y análisis de los datos:**

Se siguieron los procedimientos metodológicos estándar recomendados por Cochrane y el Grupo Cochrane para una Práctica y organización sanitaria efectivas (Effective Practice and Organisation of Care Group). Se extrajeron y volvieron a analizar los datos de los estudios de STI y se imputaron las estimaciones del efecto del tratamiento (incluidos los errores estándar o los intervalos de confianza) de los estudios aleatorizados.

**Resultados principales:**

Se incluyeron 15 estudios (ocho ECA, seis STI y un estudio cruzado [cross-over] no aleatorizado) con aproximadamente 62 389 participantes. Todos los estudios se realizaron en países de ingresos altos en grandes hospitales de atención terciaria. Hubo un alto riesgo de sesgo de realización en los estudios controlados debido a la naturaleza de las intervenciones. Ninguno de los estudios de STI tuvo un grupo control, por lo que no fue posible asegurar que los efectos detectados fueran independientes de otros cambios. Ninguno de los estudios informó sobre el número de notificaciones falsas de eventos adversos presentadas.

Hay evidencia de certeza baja que indica que una sesión formativa, junto con una tarjeta de recordatorio y un formulario de notificación de reacciones adversas a los fármacos (RAF), podría mejorar sustancialmente la tasa de notificación de las RAF por parte de los profesionales sanitarios en comparación con la práctica habitual (es decir, notificación espontánea con o sin alguna capacitación proporcionada por las unidades regionales de farmacovigilancia). Estas intervenciones formativas aumentaron el número de notificaciones de RAF en total (RR 3,00; IC del 95%: 1,53 a 5,90; cinco estudios, 21 655 participantes), notificaciones de RAF graves (RR 3,30; IC del 95%: 1,51 a 7,21; cinco estudios, 21 655 participantes), notificaciones de RAF de alta causalidad (RR 2,48; IC del 95%: 1,11 a 5,57; cinco estudios, 21 655 participantes), notificaciones de RAF inesperadas (RR 4,72; IC del 95%: 1,75 a 12,76; cuatro estudios, 15 085 participantes) y nuevas notificaciones de RAF relacionadas con los fármacos (RR 8,68; IC del 95%: 3,40 a 22,13; dos estudios, 7884 participantes).

Además, evidencia de certeza baja indica que, en comparación con la práctica habitual (es decir, la notificación espontánea), facilitar la notificación de las RAF mediante el uso de un formulario estandarizado de alta con ítems de RAF agregados podría mejorar ligeramente el número total de notificaciones de las RAF presentadas (RR 2,06; IC del 95%: 1,11 a 3,83; un estudio, 5967 participantes). El formulario de alta evaluado se basó en el sistema "Diagnosis Related Groups" (DRG, grupos homogéneos o relacionados de diagnóstico) para registrar los diagnósticos de los pacientes y las intervenciones médicas y quirúrgicas recibidos durante su estancia hospitalaria.

Debido a la evidencia de certeza muy baja, no se sabe si las siguientes intervenciones tienen algún efecto sobre el número total de notificaciones de eventos adversos del fármaco (incluidas las notificaciones de RAF y EM [errores de medicación]) presentadas por los profesionales sanitarios:

- envío de cartas informativas o correos electrónicos al personal de medicina general y enfermería;
- intervenciones multifacéticas, incluidos incentivos económicos y no económicos, penalizaciones, formación y tarjetas de recordatorio;
- aplicación de normativas gubernamentales junto con incentivos económicos;
- inclusión de los formularios de notificación de las RAF en boletines trimestrales y talonarios de recetas;
- proporcionar un hipervínculo al formulario de notificación en las historias clínicas electrónicas hospitalarias de los pacientes;
- mejorar el método de notificación mediante la reestructuración del sistema electrónico de notificación de errores por internet;
- la presencia de un farmacéutico clínico en un ámbito hospitalario que identifique activamente los eventos adversos de los fármacos y abogue por la identificación y la notificación de los eventos adversos de los fármacos.

### Notificación de MRONJ como reacción adversa a medicamentos: una encuesta sobre cirugía oral.

(Reporting MRONJ as an adverse drug reaction: an oral surgery survey).

Martin K, Martin S.

*Br Dent J* (2024). <https://doi.org/10.1038/s41415-024-8016-1>

<https://www.nature.com/articles/s41415-024-8016-1#citeas>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2025; 28 (1)

**Introducción:** La osteonecrosis de la mandíbula relacionada con medicamentos (MRONJ) es una reacción adversa a medicamentos significativa, que se asocia con los medicamentos antiangiogénicos y antirresortivos. El objetivo de esta encuesta fue destacar la importancia de informar las reacciones adversas a medicamentos, incluyendo la MRONJ.

**Metodología:** En noviembre de 2021, se distribuyó una encuesta electrónica a los dentistas que trabajan en el departamento de cirugía oral de Birmingham Community Healthcare Trust. La encuesta consistió en 14 preguntas abiertas y cerradas relacionadas con la identificación y notificación de la MRONJ como reacción adversa a medicamentos.

**Resultados:** Aunque el 97% de los participantes había visto a un paciente con MRONJ, solo el 19% había informado una reacción

adversa a medicamentos. Curiosamente, el 27% de los encuestados consideró que la MRONJ debería clasificarse como una "complicación posoperatoria" en lugar de una "reacción adversa a medicamentos". En total, el 22% de los participantes desconocía cómo informar una reacción adversa a medicamentos.

**Conclusión:** Esta encuesta es un recordatorio importante de que conviene alentar tanto a los pacientes como a los profesionales dentales a que notifiquen las reacciones adversas a medicamentos, incluyendo las sospechas de MRONJ, a la Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios. La notificación facilita la recopilación precisa de datos nacionales, destaca el riesgo y respalda la investigación que se está haciendo en esta área.

### Disfunción sexual post-ISRS: barreras para cuantificar la incidencia y la prevalencia.

(Post-SSRI sexual dysfunction: barriers to quantifying incidence and prevalence).

Healy D, Mangin D.

*Epidemiology and Psychiatric Sciences*. 2024;33:e40. doi:10.1017/S2045796024000441

<https://www.cambridge.org/core/journals/epidemiology-and-psychiatric-sciences/article/postssri-sexual-dysfunction-barriers-to-quantifying-incidence-and-prevalence/EF502A763704810C127E2561CFB52FD2>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2025; 28 (1)

#### Resumen

Si bien la disfunción sexual es un efecto colateral bien conocido del tratamiento con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), en un número indeterminado de pacientes, la función sexual no regresa a la condición previa al consumo del fármaco tras suspender los ISRS. La afección se conoce como disfunción sexual post-ISRS (PSSD, por sus siglas en inglés) y se caracteriza más comúnmente por entumecimiento genital, orgasmo débil o sin placer, pérdida de la libido y disfunción eréctil.

Este artículo es un comentario sobre la incidencia y prevalencia de PSSD, se basa en la literatura académica, así como en la experiencia clínica y de investigación. Se describen varios

obstáculos para cuantificar la ocurrencia de PSSD, incluida la dificultad para diseñar un método de estudio adecuado. Otros obstáculos contextuales incluyen la vergüenza del paciente al plantear inquietudes sexuales, la respuesta de los profesionales de la salud, la incapacidad de suspender un antidepresivo en una proporción de pacientes debido a problemas de abstinencia y la falta de conciencia del paciente de que sus dificultades sexuales están relacionadas con la medicación previa, agravada por la variabilidad de la información en línea y la falta de información dirigida a la educación pública. Se ha publicado una definición de PSSD con criterios de diagnóstico. También se ha introducido un código MedDRA para PSSD, pero los reguladores aún no lo han adoptado.

### Notificación selectiva de reacciones adversas renales en ensayos clínicos aleatorizados con inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2

(Relato seletivo de reações adversas renais em ensaios clínicos randomizados de inibidores seletivos da ciclooxigenase-2)

Tayanny Margarida Menezes Almeida Biase, Joao Gabriel Mendes Rocha, Marcus Tolentino Silva, Tais Freire Galvao

JAFF - Anais Congresso REBRATS 2023; v. 9 n. s. 1 (2024):

DOI: <https://doi.org/10.22563/2525-7323.2024.v9.s1.p.73>

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2025; 28 (1)

**Resumen:** La presentación selectiva de resultados socava el conocimiento sobre los efectos de las tecnologías sanitarias, especialmente en las revisiones sistemáticas. La falta de transparencia de los informes puede afectar negativamente la

confianza de los pacientes, los médicos y los profesionales de la salud en la evidencia científica disponible.

**Métodos:** Haciendo una revisión sistemática de los efectos adversos renales de los antiinflamatorios que son inhibidores

selectivos de la ciclooxigenasa-2 (protocolo registrado PROSPERO: CRD42022380227), se evaluó el informe selectivo de resultados en los artículos, identificados utilizando el ítem 6 del Riesgo de Sesgo Cochrane.

Clasificamos con alto riesgo de sesgo a los estudios que (1) adoptaron un umbral de incidencia de eventos (ocurrencia mínima del evento para reportar reacciones adversas) o (2) reportaron solo eventos adversos preespecificados o previamente definidos, sin reportar todos que ocurrieron o (3) no reportaron eventos altamente sospechosos (por ejemplo, reportaron una interrupción del tratamiento debido a una determinada reacción, pero no hicieron un informe específico sobre las reacciones). Calculamos la frecuencia de estudios con informe selectivo, y los eventos renales que no figuraban en estudios que informaron de forma selectiva se consideraron eventos adversos renales no informados.

**Resultados:** En la revisión se incluyeron 50 estudios (reportados en 46 artículos) y se analizaron en este estudio. La mayoría de los estudios (42/50) estuvieron financiados por la industria

farmacéutica. Se observó una notificación selectiva de reacciones adversas en 31 estudios, 19 estudios adoptaron un umbral de incidencia para la notificación de reacciones adversas: 3% (n = 9), 5% (n = 7), 2% (n = 2), 1% (n = 1) y 12 estudios informaron exclusivamente eventos adversos preespecificados. Los siguientes eventos potencialmente fatales no se informaron en los estudios: creatinina (n = 28), trastornos renales o urinarios (n = 31), glucosuria (n = 30), hematuria (n = 30), infección urinaria (n = 28), retención urinaria (n=26), nitrógeno ureico (n=29), eventos renales o hipertensivos (n=31) e interrupción debido a creatinina elevada (n=30).

**Discusión y conclusiones:** Se identificó el reporte selectivo de los ensayos clínicos aleatorizados que investigaron los efectos adversos de tipo renal de los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2. La financiación procedente de la industria farmacéutica posiblemente influyó en la información selectiva. La notificación transparente de los estudios, incluyendo las reacciones adversas, es necesaria para garantizar la obtención de resultados confiables y la seguridad del paciente. La ausencia de esta información puede subestimar los riesgos de consumir estos medicamentos en dosis terapéuticas.