

Boletín Fármacos: *Farmacovigilancia*

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



SALUD
Y FÁRMACOS

Volumen 27, número 2, mayo 2024



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

Editores

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

Asesores en Farmacología

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

Corresponsales

Rafaela Sierra, Centro América
Raquel Abrantes, Brasil

Webmaster

People Walking

Equipo de Traductores

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

Comunicadora

Andrea Carolina Reyes Rojas, Colombia

Editores Asociados

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

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

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

Los materiales que se envíen para publicarse en uno de los números deben ser recibidos con treinta días de anticipación a su publicación. El envío debe hacerse preferiblemente por correo electrónico, a ser posible en Word o en RTF, a Núria Homedes (nhomedes@hotmail.com). 632 Skydale Dr, El Paso Tx 79912. Teléfono: (202) 999 9079. ISSN 2833-1281 (formato: en línea). DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.11390079>

Índice

BF: Farmacovigilancia 2024; 27 (2)

Novedades sobre la Covid

- Vacunas covid-19 y eventos adversos de especial interés: Un estudio multinacional de cohortes de la Red Mundial de Datos sobre Vacunas (GVDN) con 99 millones de individuos vacunados.** 1
Faksova K, Walsh D, Jiang Y, et al.
- Paxlovid: recordatorio de reacciones adversas graves cuando se toma junto con ciertos inmunosupresores** 2
EMA, 9 de febrero de 2024

Medicamentos a Evitar

- Cambios principales en la actualización de 2024 de medicamentos que se deben evitar** 2
Prescrire International, 2024; 33 (256): 50(3)
- Para ofrecer una mejor atención al paciente: medicamentos a evitar en 2024** 3
Prescrire International, 2024; 33 (256): 50(1)-50(11)
- Pregabalina: evite su uso para tratar las convulsiones focales, el trastorno de ansiedad generalizada y el dolor neuropático** 13
Prescrire International 2024; 33 (257): 73

Solicitudes y Retiros del Mercado

- Aducanunab. Para sorpresa de nadie, Biogen abandona controvertido fármaco contra enfermedad de Alzheimer** 14
Megan Brooks
- Crizanlizumab (Adakveo): revocación de un permiso de comercialización que se otorgó precipitadamente** 14
Prescrire International 2024; 33 (257): 70
- Se retiran pomadas oftálmicas por riesgo de infección** 15
Yan Zhuang
- Melfalán flufenamida. La FDA comunica la decisión final de retirar la aprobación de Pepaxto (melfalán flufenamida)** 16
FDA, 23 de febrero de 2024
- Valisure descubre que los productos para el tratamiento del acné con peróxido de benzoilo son inestables y forman benceno** 16
Valisure, 6 de marzo de 2024

Solicitudes y Cambios al Etiquetado/Ficha Técnica

- Ezetrol (ezetimiba) y los riesgos de lesión hepática inducida por fármacos y de reacciones adversas cutáneas graves** 18
Health Canada, 27 de marzo de 2024
- La FDA exige una advertencia de recuadro para alertar sobre las neoplasias malignas de células T tras el tratamiento con inmunoterapias autólogas de células T con receptores de antígenos quiméricos (CAR) dirigidas a BCMA o CD19** 19
FDA, 18 de abril de 2024
- La MHRA introduce nuevas restricciones para las fluoroquinolonas** 20
MHRA, 22 de enero de 2024

Reacciones Adversas

Fármacos que aumentan el riesgo de osteoporosis y fracturas relacionadas Worst Pills, Best Pills. Enero 2024	21
Medicamentos que interfieren con la placenta y afectan al feto Prescrire International, 2024; 33 (256): 47	23
Incidencia, características y factores de riesgo de las reacciones adversas musculares asociadas a fármacos: un estudio retrospectivo de pacientes hospitalizados en condiciones habituales. Zhao A, Guo D, Zhu M, Gao A, Li P, Fu A.	24
Enterocolitis y otras manifestaciones de toxicidad gastrointestinal asociada a inmunoterapia y terapia blanco: una revisión para el gastroenterólogo O. Gómez Escudero	25
Autoridades niponas inspeccionan fábrica de la farmacéutica vinculada a problemas de salud Forbes, 30 de marzo de 2024	25
Amivantanab. Un estudio de farmacovigilancia de acontecimientos adversos cardiovasculares relacionados con amivantamab que utiliza la base de datos del sistema de notificación de acontecimientos adversos de la FDA (FAERS) Sun, R., Ning, Z., Qin, H. et al.	26
Anticonceptivos. Comparación del riesgo de trombosis venosa profunda al utilizar una combinación de dos anticonceptivos orales: Noretindrona/etinilestradiol y drospirenona/etinilestradiol. Stalas J, Morris R, Bu K, von Bargen K, Largmann R, Sanford K, Vandeventer J, Han W, Cheng F.	26
Antiinflamatorios no esteroideos. Efectos adversos de los fármacos antiinflamatorios no esteroideos: artículo de revisión Maldonado Maldonado D A, Segovia Cañar L C, Fuel Quimbiulco ED et al.	27
Antipsicóticos. Múltiples eventos adversos asociados con el uso de antipsicóticos por personas con demencia: estudio de cohortes emparejadas basado en la población Mok P L H, Carr M J, Guthrie B, Morales D R, Sheikh A, Elliott R A et al.	27
Baricitinib o tofacitinib: aumento del riesgo de trombosis venosa o arterial (continuación) Prescrire International 2024; 33 (258): 105	28
Clomifeno: alteraciones visuales graves y, en ocasiones, irreversibles Prescrire International, 2024; 33 (256): 48	28
Inhibidores de la bomba de protones. Riesgos a largo plazo del uso de inhibidores de la bomba de protones Worst Pills, Best Pills. Febrero 2024	29
Mianserina, mirtazapina: hipersexualidad Prescrire International 2024; 33 (258): 106	31
Lecciones sobre la seguridad del paciente a partir del caso del Montelukast, medicamento para el asma y la alergia (SINGULAIR y genéricos) Worst Pills, Best Pills. Abril, 2024	32
Nitrofurantoína: hepatitis aguda e insuficiencia respiratoria aguda Prescrire International 2024; 33 (255):18	33
Pregabalina y gabapentina: en ocasiones, sobredosis mortales Prescrire International 2024; 33 (257): 72-74	33
Progestágenos. Uso de progestágenos y riesgo de meningioma intracraneal: estudio nacional de casos y controles Roland N, Neumann A, Hoisnard L, Duranteau L, Froelich S, Zureik M et al.	35
La FDA advierte a los consumidores que eviten ciertos productos tópicos para aliviar el dolor debido a posibles efectos peligrosos para la salud FDA, 26 de marzo de 2024	36
Reacciones adversas de tipo cutáneo a los medicamentos oftalmológicos Maria Fernanda de Oliveira Filardi, Izabella Meireles Souza, Lívia Laender Dupin et al	37

DIU con levonorgestrel: aumento de la frecuencia de embarazos ectópicos Prescrire International 2024; 33 (257): 75	37
Prevalencia de hospitalizaciones urgentes causadas por reacciones adversas a medicamentos: un estudio transversal Komagamine, J	38

Interacciones

Crizotinib y sofosbuvir + velpatasvir: aumento del riesgo de insuficiencia cardíaca y bradicardia Prescrire International, 2024; 33 (256): 48	38
Uso concomitante de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y anticoagulantes orales y riesgo de hemorragia grave Rahman AA, Platt RW, Beradid S, Boivin J, Rej S, Renoux C.	39
Interacción del tramadol con la warfarina Drug and Therapeutics Bulletin 2024;62:36.	40
¿Pueden los antidepresivos empeorar la enfermedad pulmonar obstructiva crónica? Drug and Therapeutics Bulletin 2024;62:20.	41
Interacciones farmacológicas importantes de la metformina, un fármaco para la diabetes tipo 2 Worst Pills, Best Pills. Marzo, 2024	42
Impacto de la polifarmacia y el uso de medicamentos que se asocian al riesgo de caídas de los ancianos Soares CR, Okuno MFP	44

Precauciones

Agonistas de GLP-1: ¿Depresión y pensamientos o comportamientos suicidas? Prescrire International 2024; 33 (258): 103-105	44
Algunos ISRS podrían aumentar el riesgo de arritmia en pacientes de edad avanzada Worst Pills, Best Pills. Abril, 2024	47
Riesgo de autismo tras la exposición prenatal a topiramato, valproato o lamotrigina Hernández-Díaz S, Straub L, Bateman BT et al	48
Niacina, Un metabolito terminal de la niacina favorece la inflamación vascular y contribuye al riesgo de enfermedad cardiovascular. Ferrell M, Wang Z, Anderson JT et al.	49
Productos contaminados para la artritis y el dolor FDA, 17 de abril de 2024	50
Anticonceptivos orales en adolescentes: un estudio poblacional retrospectivo sobre la presión arterial y la desregulación metabólica de Araújo, P.X., Moreira, P., de Almeida, D.C. et al	51
Riesgo de recurrencia del herpes zóster oftálmico tras recibir la vacuna recombinante contra el herpes zóster. Walia A, Sun Y, Acharya NR.	51

Otros Temas de Farmacovigilancia

Revisión de los estudios que evalúan la eficacia de las medidas de minimización de riesgos evaluadas por la Agencia Europea de Medicamentos entre 2016 y 2021 Grupstra RJ, Goedecke T, Scheffers J, Strassmann V, Gardarsdottir H.	52
--	----

Sobre el sistema para monitorear las reacciones adversas a vacunas - VAERS	
Salud y Fármacos, 23 de mayo de 2026	53
Un desliz científico resultó en el uso inadecuado de un medicamento para prevenir los partos prematuros	
Salud y Fármacos, 23 de mayo de 2024	54
Argentina. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT)	
Disposición 3031/2024	55
Guatemala y El Salvador firman convenio de cooperación en materia de vigilancia, análisis y control de productos farmacéuticos y afines	
Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social -MSPAS-12 de enero de 2024	56
Panamá fortalece sistema de farmacovigilancia con su integración a herramientas internacionales	
Ministerio de la Presidencia, 11 de abril de 2024	56

Novedades sobre la Covid

Vacunas covid-19 y eventos adversos de especial interés: Un estudio multinacional de cohortes de la Red Mundial de Datos sobre Vacunas (GVDN) con 99 millones de individuos vacunados. (*Covid-19 vaccines and adverse events of special interest: A multinational Global Vaccine Data Network (GVDN) cohort study of 99 million vaccinated individuals*).

Faksova K, Walsh D, Jiang Y, et al.

Vaccine 2024:S0264-410X(24)00127-0. doi:10.1016/j.vaccine.2024.01.100

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

Tags: seguridad de las vacunas, vacunas covid, eventos adversos vacuna covid, ARNm, BNT162b2, mRNA-1273, ChAdOx1

Resumen

Antecedentes. El proyecto Global COVID Vaccine Safety (GCoVS), establecido en 2021 y gestionado por la red multinacional Global Vaccine Data Network™ (GVDN®), facilita la realización de una evaluación exhaustiva de la seguridad de las vacunas. El objetivo de este estudio fue evaluar el riesgo de experimentar eventos adversos de especial interés (en inglés AESI) tras recibir las vacunas covid-19 en 10 centros de ocho países.

Métodos. Utilizando el mismo protocolo, este estudio observacional de cohortes comparó las tasas observadas con las esperadas de 13 AESI seleccionados, incluyendo eventos adversos neurológicos, hematológicos y cardíacos. Los centros participantes obtuvieron las tasas esperadas a partir de los datos de salud previos a la vacunación covid-19 estratificados por edad y sexo. Las tasas observadas se obtuvieron a partir de las mismas bases de datos de salud después de la puesta en marcha del programa de vacunación covid-19. En el análisis primario se incluyeron las AESI ocurridas hasta 42 días después de la administración de las vacunas de ARNm (BNT162b2 y ARNm-1273) y las que utilizaban un adenovirus como vector (ChAdOx1). Los riesgos se evaluaron calculando los cocientes observados frente a los esperados (OE) con intervalos de confianza del 95%. Se priorizaron las posibles señales de seguridad cuyo límite inferior del intervalo de confianza del 95% (LIIC) fue superior a 1,5.

Resultados. La muestra de participantes consistió en 99.068.901 personas vacunadas. En total, en los centros participantes y durante el periodo de estudio se administraron 183.559.462 dosis de BNT162b2, 36.178.442 dosis de ARNm-1273 y 23.093.399 dosis de ChAdOx1. Los periodos de riesgo posteriores a la vacunación con dosis homólogas de la vacuna aportaron 23.168.335 personas-año de seguimiento. Se observaron ratios de OE con LIIC > 1,5 para el síndrome de Guillain-Barré (2,49; IC del 95%: 2,15; 2,87) y la trombosis del seno venoso cerebral (3,23; IC del 95%: 2,51; 4,09) tras la primera dosis de la vacuna ChAdOx1. La encefalomiелitis aguda diseminada mostró un cociente OE de 3,78 (IC del 95%: 1,52; 7,78) tras la primera dosis de la vacuna ARNm-1273. Los cocientes de EO para miocarditis y pericarditis tras BNT162b2, mRNA-1273 y ChAdOx1 aumentaron significativamente con LIIC > 1,5.

Conclusión. Este análisis multinacional confirmó las señales de seguridad preestablecidas para la miocarditis, la pericarditis, el

síndrome de Guillain-Barré y la trombosis del seno venoso cerebral. Se identificaron otras posibles señales de seguridad que requirieran más investigación.

Nota de Salud y Fármacos. Un comentario a este artículo en el mismo BMJ [1] dice que se trata del mayor estudio sobre la seguridad de las vacunas covid que se ha realizado hasta la fecha, y afirma que identificado dos efectos secundarios nuevos, aunque muy poco frecuentes, asociados a las vacunas contra el covid-19: la mielitis transversal y la encefalomiелitis aguda diseminada,

El estudio también confirmó riesgos significativamente mayores de miocarditis tras la primera, segunda y tercera dosis de las vacunas Pfizer y Moderna, así como de pericarditis tras la primera y cuarta dosis de la vacuna Moderna, y la tercera dosis de la vacuna AstraZeneca en los 42 días siguientes a la vacunación.

Además de estos riesgos conocidos, los investigadores también identificaron una posible señal de seguridad para la encefalomiелitis aguda diseminada (EADM) y la mielitis transversal, tanto con vacunas de vectores virales como de ARNm. Estos eventos adversos se estudiaron en un segundo estudio, también publicado en Vaccine, que analizó una base de datos independiente con 6,7 millones de personas en Australia [2].

Este estudio encontró un mayor riesgo de (incidencia relativa de todas las dosis 3,74; IC del 95%: 1,02 a 13,70) y mielitis transversa (dosis 1 RI 2,49; IC del 95%: 1,07 a 5,79) asociado con la vacuna de AstraZeneca. No se observaron asociaciones entre las vacunas de ARNm covid-19 y ninguno de los dos efectos secundarios.

Los investigadores señalaron que los hallazgos se traducen en "un riesgo absoluto muy pequeño" de encefalomiелitis aguda diseminada (0,78 por millón de dosis de vacuna) y de mielitis transversa (1,82 por millón de dosis de vacuna). "

Referencias

1. Wise, Jacqui. Covid-19: Two rare vaccine side effects detected in large global study BMJ 2024;384:q488: <https://doi.org/10.1136/bmj.q488> (Published 26 February 2024)
2. Morgan H, Clothier H, Kattan G, et al. Acute disseminated encephalomyelitis and transverse myelitis following covid-19 vaccination—a self controlled case series analysis. Vaccine 2024 Feb 12:S0264-410X(24)00126-9.

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

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

EMA, 9 de febrero de 2024

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

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

Tags: interacciones del Paxlovid, tratamiento covid, nirmatrelvir/ritonavir, seguridad del tratamiento covid, inmunosupresores y antivirales

Puntos principales de la reunión del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) 5-8 de febrero de 2024.

El comité de seguridad (PRAC) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) recuerda a los profesionales sanitarios el riesgo de reacciones adversas graves y potencialmente mortales del Paxlovid (nirmatrelvir/ritonavir) cuando se utiliza en combinación con ciertos inmunosupresores con un margen terapéutico estrecho (es decir que pequeños cambios en la dosis pueden conllevar reacciones adversas), pues las interacciones entre los medicamentos reducen la capacidad del cuerpo para eliminar los fármacos.

El medicamento de Pfizer para la covid-19, Paxlovid, está indicado para tratar a adultos que no necesitan oxígeno suplementario y tienen un mayor riesgo de que la enfermedad se agrave. La EMA señala el riesgo de que se administre a pacientes que reciben los inmunosupresores conocidos como inhibidores de la calcineurina (tacrolimus, ciclosporina) e inhibidores de mTOR (everolimus, sirolimus), que se utilizan en pacientes trasplantados para prevenir el rechazo y en el tratamiento de algunas enfermedades autoinmunes.

El antiviral solo se debe administrar con tacrolimus, ciclosporina, everolimus o sirolimus cuando se puede controlar su nivel en sangre con frecuencia, para reducir el riesgo de que las interacciones entre estos medicamentos resulten en reacciones adversas graves. Los profesionales de la salud deben consultar con un grupo multidisciplinario de especialistas para gestionar la

compleja situación que resulta de consumir estos medicamentos simultáneamente.

El antiviral no se debe administrar en combinación con medicamentos cuya eliminación dependa en gran medida en enzimas hepáticas conocidas como citocromo CYP3A, que también tengan un estrecho margen terapéutico, entre los que está el inmunosupresor voclosporina. Antes de iniciar el tratamiento con el antiviral, los prescriptores deben "ponderar cuidadosamente los beneficios potenciales del tratamiento con Paxlovid frente a los riesgos de reacciones adversas graves en el caso de su administración conjunta con inmunosupresores".

El PRAC ha revisado toda la evidencia disponible, incluyendo los informes de reacciones adversas graves y fatales como resultado de la interacción del antiviral con inmunosupresores. En varios de estos casos los niveles sanguíneos de los inmunosupresores aumentaron rápidamente hasta alcanzar niveles tóxicos, lo que provocó enfermedades potencialmente mortales.

A raíz de estos riesgos, el PRAC ha decidido emitir una comunicación directa a los profesionales de la salud para recordarles el riesgo de estas interacciones, un riesgo ya conocido y descrito en la información del producto de este medicamento.

Esta comunicación directa se enviará al comité de medicamentos humanos de la EMA. Cuando se adopte, será el titular del permiso de comercialización quién lo difundirá entre los profesionales de la salud, de acuerdo con un plan de comunicación acordado y publicado en la página de comunicaciones dirigidas a los profesionales de la salud y en los registros nacionales de los Estados miembro de la Unión Europea

Medicamentos a Evitar

Cambios principales en la actualización de 2024 de medicamentos que se deben evitar

(Main changes in the 2024 update of *Prescrire's* drugs to avoid)

Prescrire International, 2024; 33 (256): 50(3)

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

Tags: evitar medicamentos inseguros, evitar medicamentos ineficaces, balance riesgo-beneficio de los medicamentos, calidad de la atención médica, prescripción adecuada, medicina basada en la evidencia

Prescrire actualiza su revisión de medicamentos que se deben evitar cada año, en el interés de mejorar el cuidado del paciente.

No se añadieron nuevos medicamentos a la revisión de 2024. Sin embargo, todavía incluye un gran número de medicamentos que son más perjudiciales que beneficiosos, lo que indica que las autoridades de salud no están haciendo lo suficiente para

proteger a los pacientes. Al encontrarnos con esta situación, esta revisión procura proporcionar información crucial para ayudar a los profesionales de la salud a evitar exponer a los pacientes a medicamentos que conllevan riesgos desproporcionados. También sugiere opciones terapéuticas más seguras, si existe alguna.

La revisión de *Prescrire* de los medicamentos que se deben evitar si se quiere proporcionar una atención de buena calidad puede ser una base sólida para algunos análisis. Por ejemplo, los académicos australianos usaron la lista de *Prescrire* de medicamentos que se deben evitar para analizar los

medicamentos autorizados en el mercado australiano en 2019. Nuestra revisión también permite que se identifiquen fácilmente los medicamentos que no justifican su lugar en la lista de medicamentos “esenciales” que publicó el Ministerio de Salud francés a mediados de 2023.

Debajo se detallan las diferencias principales entre las revisiones de 2023 y 2024

La teriflunomida, nuevamente en la lista de Prescrire de medicamentos que se deben evitar. La *teriflunomida* es un inmunosupresor autorizado para tratar la esclerosis múltiple. Se la quitó de la lista mientras evaluábamos su balance riesgo-beneficio para una nueva indicación: niños de 10 años y mayores. El análisis de los datos de las evaluaciones clínicas mostró que el balance riesgo-beneficio de la *teriflunomida* también es desfavorable para los niños. Por lo tanto, vuelve a formar parte de la lista de *Prescrire* de medicamentos que se deben evitar para dar una atención de gran calidad.

Tres medicamentos ya no están en la lista de Prescrire de medicamentos que se deben evitar: la fenfluramina, la folcodina y el tixocortol en spray bucal. La *fenfluramina* es una anfetamina que no está en esta lista porque estamos evaluando su balance riesgo-beneficio para una nueva indicación que ya está autorizada: el síndrome de Lennox-Gastaut en niños. Todavía se

debe evitar usarla como complemento del tratamiento antiepiléptico para tratar el síndrome de Dravet, una forma rara y grave de epilepsia infantil (*Prescrire Int* n° 233).

Dos medicamentos no están en esta lista porque ya no se comercializan en Francia (ni en Bélgica o Suiza) y no se les otorgó el permiso de comercialización en ningún otro país europeo mediante el procedimiento centralizado: la *folcodina*, un opioide que se usa como antitusivo, y el *tixocortol* en spray bucal, un corticoesteroide que se usa en combinación con la *clorhexedina* para el dolor de garganta.

La idebenona sigue fuera de la lista después de la reevaluación en 2023. La *idebenona*, un análogo de la coenzima Q10 que aseguran actúa como antioxidante, ya no estaba entre los medicamentos que se debían evitar en 2023 porque estábamos reevaluando su balance riesgo-beneficio para la neuropatía óptica hereditaria de Leber, ya que había surgido nueva información. Después de su reevaluación en 2023, *Prescrire* llegó a la conclusión de que su balance riesgo-beneficio era incierto en lugar de desfavorable. Estos nuevos datos de baja calidad sugieren que la *idebenona* aumenta levemente el número de pacientes cuya agudeza visual mejora o se estabiliza, a costa del riesgo de efectos adversos hepáticos graves. Por lo tanto, la *idebenona* sigue fuera de la lista.

Para ofrecer una mejor atención al paciente: medicamentos a evitar en 2024

(Towards better patient care: drugs to avoid in 2024)

Prescrire International, 2024; 33 (256): 50(1)-50(11)

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

Tags: atención médica de calidad, medicamentos con balance riesgo-beneficio negativo, medicamentos ineficaces, medicamentos inseguros, efectos adversos de medicamentos, evaluación independiente de medicamentos

- Para facilitar la elección de una atención de gran calidad y para prevenir que el paciente sufra daños desproporcionados, *Prescrire* ha publicado su actualización anual de medicamentos a evitar.

- *Prescrire* evalúa el balance riesgo-beneficio de un medicamento para tratar un problema clínico específico a través de un procedimiento riguroso que se basa en una búsqueda bibliográfica sistemática reproducible y datos sobre resultados relevantes para los pacientes; se prioriza la evidencia de gran calidad, se compara con el tratamiento de referencia (si lo hay) y se evalúan los efectos adversos del medicamento (los conocidos, los que se pueden esperar y los que se sospechan).

- Nuestra revisión de medicamentos a evitar de 2024 incluye a todos los que fueron analizados por *Prescrire* entre 2010 y 2023 y que están autorizados en la UE o en Francia. Consiste en 105 medicamentos que son más perjudiciales que beneficiosos para todas las indicaciones para las que fueron aprobados.

- En la mayoría de los casos, cuando parece que un tratamiento farmacológico es el mejor tratamiento disponible, existen otros con un balance riesgo-beneficio más favorable. Y, en algunos casos, lo mejor es evitar el uso de un medicamento.

- Incluso cuando se han agotado todas las opciones para tratar a un paciente gravemente enfermo, no se justifica exponerlos a medicamentos con efectos adversos graves cuando no se ha demostrado que mejoren los resultados clínicos. En ocasiones, es aceptable probarlos en ensayos clínicos, siempre que los pacientes entiendan bien que hay incertidumbre sobre su balance riesgo-beneficio y conozcan los objetivos del ensayo clínico; esta información se debe comunicar de forma que el paciente la entienda. Cuando los pacientes deciden no participar en un ensayo clínico, se debe ofrecer un tratamiento sintomático y de apoyo apropiado, para ayudarlos a sobreponerse a la falta de tratamientos farmacológicos eficaces que pudieran mejorar su pronóstico o su calidad de vida.

Esta es la duodécima revisión anual consecutiva de *Prescrire* de medicamentos a evitar [1,2]. En ella, se identifican medicamentos que son más perjudiciales que beneficiosos y se proporcionan las referencias pertinentes. El objetivo es facilitar la elección de tratamientos de gran calidad y prevenir que se dañe a los pacientes o se los exponga a riesgos desproporcionados. Los medicamentos incluidos en la lista (en algunos casos, solo una de sus formas farmacéuticas o una dosis específica) no se deberían usar para ninguna de las indicaciones para las que fueron autorizadas en Francia o en la UE.

Una metodología confiable, rigurosa e independiente

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

Nuestra revisión de medicamentos a evitar de 2024 se basa en los medicamentos y las indicaciones que analizamos en nuestra edición en francés entre 2010 y 2023. Algunos fueron analizados por primera vez, mientras que otros fueron reevaluados tras obtener nuevos datos sobre su eficacia o sus efectos adversos.

Uno de los objetivos principales de nuestras publicaciones es proporcionar a los profesionales de la salud (y, por tanto, a sus pacientes) la información clara, independiente, confiable y actualizada que necesitan, libre de conflictos de interés y de presión comercial o empresarial.

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

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

Comparación con los tratamientos de referencia. El balance riesgo-beneficio de un medicamento y la elección del tratamiento se deben reevaluar continuamente, a medida que emergen nuevos datos sobre su eficacia o sus efectos adversos.

Algunos medicamentos son beneficiosos para algunos problemas y ofrecen ventajas sobre otros tratamientos disponibles, mientras que otros son más perjudiciales que beneficiosos y no se deberían utilizar bajo ninguna circunstancia [3].

Prescrire evalúa los medicamentos y sus indicaciones basándose en una revisión bibliográfica sistemática y reproducible, y en el análisis colectivo de los datos obtenidos por el equipo editorial usando un procedimiento establecido:

- se priorizan los datos de eficacia para dar más importancia a los estudios que se sustentan en evidencia sólida, es decir, los ensayos clínicos aleatorizados, de doble ciego y controlados;
- el medicamento se compara con el tratamiento de referencia (puede no ser un medicamento), si existe alguno, después de haber determinado cuidadosamente cuál es el mejor comparador;
- se analizan los resultados que utilizan los criterios de valoración clínica más relevantes para los pacientes y no los criterios intermedios o subrogados, como los valores de las pruebas de laboratorio, que no tienen una correlación demostrada con la mejora de la calidad de vida del paciente [4,5].

Análisis cuidadoso de los efectos adversos. Los efectos adversos de un medicamento pueden ser más difíciles de analizar, ya que no se documentan con tanto detalle como la

eficacia. Esta discrepancia se debe tomar en cuenta cuando se determina el balance riesgo-beneficio de un medicamento.

El perfil de efectos adversos de cada medicamento se evalúa analizando las señales de seguridad que emergieron durante los ensayos clínicos y los estudios de farmacotoxicología en animales, y considerando su afiliación farmacológica.

Cuando se aprueba un nuevo medicamento, aún existe incertidumbre. Puede ser que, durante los ensayos clínicos, se hayan pasado por alto algunos efectos adversos raros graves, que pueden emerger después de que un número mayor de pacientes lo use durante varios años [3].

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

La mejor manera de minimizar el sesgo subjetivo causado por las evaluaciones no comparativas que se obtienen simplemente observando a un número reducido de pacientes es priorizar los datos experimentales obtenidos de los pacientes que hayan aceptado participar en ensayos clínicos, en especial si son aleatorizados, de doble ciego y usan el tratamiento de referencia como comparador [3,4].

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

Pero los pacientes que se encuentran en esta situación no deben ser tratados como conejillos de indias. Los “ensayos” de medicamentos pertenecen al ámbito de la investigación clínica formal y ejecutada apropiadamente, no al cuidado de la salud. Por supuesto, es útil inscribir a pacientes en ensayos clínicos, siempre que estén al tanto de los riesgos conocidos o previsibles, y de que los posibles beneficios son inciertos. Y los resultados de estos ensayos clínicos se deben publicar en detalle (ya sean positivos, negativos o no concluyentes) para avanzar el conocimiento médico.

Sin embargo, siempre se les debe explicar a los pacientes que se pueden negar a participar en ensayos clínicos o a recibir un tratamiento de “última oportunidad” con un balance riesgo-beneficio incierto. Se les debe asegurar que estas opciones son

genuinas y que, si las rechazan, continuarán recibiendo el mejor tratamiento disponible. Aunque el cuidado paliativo, la atención y el tratamiento sintomático no pueden curar o detener el progreso de la enfermedad subyacente, son elementos útiles para el cuidado del paciente.

Si bien los medicamentos que están siendo evaluados en ensayos clínicos tienen un balance riesgo-beneficio bastante incierto, los medicamentos que se usan habitualmente deben tener un balance riesgo-beneficio favorable. Por el interés de todos, se deberían otorgar permisos de comercialización a los medicamentos que han demostrado ser efectivos al compararlos con el tratamiento de referencia y que tienen un perfil de efectos adversos aceptable en el contexto correspondiente, ya que, en general, una vez que se ha otorgado un permiso de comercialización se recopila poco o nada de información adicional sobre su eficacia [3].

105 medicamentos autorizados que son más peligrosos que beneficiosos

A comienzos de 2024, 105 de los medicamentos analizados por *Prescrire* entre 2010 y 2023 —que están autorizados en Francia o en la UE— son más peligrosos que beneficiosos para todas las indicaciones autorizadas (a).

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

Los 105 medicamentos incluyen:

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

Se explican las razones principales por las que se considera que estos medicamentos tienen un balance riesgo-beneficio desfavorable, junto con una o más referencias de *Prescrire* donde los suscriptores pueden encontrar más detalles, y las referencias externas en las que se basó nuestro análisis. Cuando existen mejores opciones, se mencionan brevemente, así como los problemas (graves o no) para los que no existe un tratamiento adecuado.

Cardiología

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

• El *bezafibrato*, el *ciprofibrato* y el *fenofibrato* son medicamentos que se usan para reducir el colesterol y que no

tienen una eficacia probada para prevenir los episodios cardiovasculares. Sin embargo, tienen numerosos efectos adversos, incluyendo trastornos cutáneos, hematológicos y renales (*Prescrire Int* n° 85, 117, 174). Cuando se justifica el uso de un fibrato, el *gemfibrozil* es el único que tiene cierta eficacia probada contra las complicaciones de la hipercolesterolemia, siempre que se controlen cuidadosamente la función renal y los niveles de creatinfosfoquinasa sérica.

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

• La *ivabradina*, un inhibidor de la corriente If cardíaca, puede provocar alteraciones visuales, trastornos cardiovasculares (incluyendo infarto del miocardio), bradicardia posiblemente grave y otras arritmias. No ofrece ninguna ventaja sobre otras opciones disponibles para la angina de pecho o la insuficiencia cardíaca (*Prescrire Int* n° 88, 110, 111, 118, 155, 165; *Rev Prescrire* n° 403, 413). Los tratamientos establecidos que han demostrado ser eficaces para la angina de pecho incluyen a los betabloqueantes o, como alternativa, a los bloqueantes de los canales de calcio, como el *amlodipino* y el *verapamilo*. También hay opciones mejores para la insuficiencia cardíaca: una es abstenerse de agregar otro medicamento a un tratamiento optimizado; otra es usar un betabloqueante que tenga un efecto demostrado sobre la mortalidad.

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

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

• La *ranolazina*, un antianginoso con un mecanismo poco comprendido, provoca efectos adversos que son desproporcionados en relación con su ínfima eficacia para reducir la frecuencia de las crisis anginosas, incluyendo: trastornos gastrointestinales, trastornos neuropsiquiátricos, palpitaciones, bradicardia, hipotensión, prolongación del intervalo QT y edema periférico (*Prescrire Int* n° 102; *Rev Prescrire* n° 350; *Interactions Médicamenteuses Prescrire*).

• La *trimetazidina*, un medicamento con propiedades inciertas, se usa para tratar la angina de pecho a pesar de que tiene un efecto modesto sobre los síntomas (que se observan principalmente en las pruebas de esfuerzo). Sin embargo, puede causar

parkinsonismo, alucinaciones y trombocitopenia (*Prescrire Int* n° 84, 100, 106; *Rev Prescrire* n° 342, 357, 404, 457). Es mejor elegir tratamientos para la angina de pecho que tengan un balance riesgo-beneficio mejor establecido, como algunos betabloqueantes o, como alternativa, bloqueantes del canal de calcio como el *amlodipino* o el *verapamilo*.

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

Dermatología

Alergias

- La *finasterida* de 1 mg, un inhibidor de la 5 alfa reductasa, tiene una eficacia modesta para tratar la alopecia androgénica: aumenta levemente la densidad capilar en la coronilla de la cabeza (en aproximadamente un 10%), pero solo mientras se continúa el tratamiento. Entre los efectos adversos importantes se encuentran la disfunción sexual (disfunción eréctil, trastornos de la eyaculación, disminución de la libido), depresión, pensamientos suicidas y cáncer de mama (*Prescrire Int* n° 175, 196, 248; *Rev Prescrire* n° 335). Cuando se elige un tratamiento farmacológico, el *minoxidil* tópico es menos riesgoso, aunque se deben tomar algunas precauciones (**b**).

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

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

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

- El polvo de semillas de cacahuete, que contiene *proteína de cacahuete* y se toma por vía oral para desensibilizar a los pacientes alérgicos, redujo la incidencia y la intensidad de las reacciones alérgicas provocadas por los cacahuets en las

pruebas que se hicieron en un hospital. Sin embargo, aumenta la incidencia de las reacciones alérgicas en la vida diaria del paciente, incluyendo reacciones que requirieron que se administrara *adrenalina* (*Prescrire Int* n° 238). A falta de una alternativa mejor, las medidas principales son seguir una dieta libre de cacahuets, tener acceso a plumas para inyectar *adrenalina*, y asegurarse de que tanto los pacientes como los cuidadores sepan usarlas correctamente.

Diabetes

Nutrición

Diabetes. Varios hipoglucemiantes tienen un balance riesgo-beneficio desfavorable. Reducen levemente la glucosa en sangre, pero no tienen una eficacia probada contra las complicaciones de la diabetes (episodios cardiovasculares, insuficiencia renal, trastornos neurológicos) y tienen muchos efectos adversos. El hipoglucemiante de elección para la diabetes tipo 2 es la *metformina*. Si la *metformina* sola no tiene suficiente eficacia, se pueden considerar las siguientes opciones: seguir usando *metformina* y añadir un agonista del receptor GLP-1, como *liraglutida* o *semaglutida* (en inyecciones subcutáneas); añadir una gliflozina como la *dapagliflozina* para los pacientes con insuficiencia cardíaca o insuficiencia renal moderada con proteinuria; añadir una insulina cuando evitar el aumento de peso no es una prioridad; o, alternativamente, aumentar ligeramente el nivel deseable de la HbA1c.

- Las gliptinas (inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 [DPP4], es decir, la *alogliptina*, la *linagliptina*, la *saxagliptina*, la *sitagliptina* y la *vildagliptina*, tienen un perfil de efectos adversos gravoso que incluye reacciones de hipersensibilidad graves (anafilaxis y reacciones cutáneas como síndrome de Stevens-Johnson), infecciones (de las vías urinarias y de las vías respiratorias altas en particular), pancreatitis, penfigoide ampollar o bulloso y obstrucción intestinal (*Prescrire Int* n° 121, 135, 138, 152, 158, 167, 186, 216; *Rev Prescrire* n° 349, 352, 354, 362, 365, 379, 473, 478).

- La *pioglitazona* también tiene un perfil de efectos adversos molesto, que incluye insuficiencia cardíaca, cáncer de vejiga y fracturas.

Pérdida de peso. A principios de 2024, no hay medicamentos que puedan inducir una pérdida de peso permanente sin provocar daños. Es mejor enfocarse en hacer cambios en la dieta, hacer actividad física y, de ser necesario, recibir apoyo psicológico.

- La combinación de *bupropión* + *naltrexona* contiene una sustancia que se relaciona químicamente con algunas anfetaminas (*bupropión*) y un antagonista del receptor opioide (*Prescrire Int* n° 164).

- El *orlistat* solo tiene un efecto modesto y pasajero sobre el peso: los pacientes perdieron alrededor de 3,5 kg, en comparación con un grupo placebo, durante un período de 12-24 meses, sin evidencia de que sea eficaz a largo plazo. Los trastornos gastrointestinales son muy frecuentes, mientras que otros efectos adversos incluyen daño hepático, hiperoxaluria y fracturas en adolescentes. El *orlistat* modifica la absorción gastrointestinal de varios nutrientes (vitaminas A, D, E y K liposolubles), lo que conlleva un riesgo de hipovitaminosis y, también, reduce la eficacia de algunos medicamentos (hormona

tiroidea, algunos antiepilépticos). La diarrea grave que provoca el *orlistat* puede reducir la eficacia de los anticonceptivos que se toman por vía oral (*Prescrire Int* n° 57, 71, 107, 110; *Interacciones Medicamenteuses Prescrire*).

Gastroenterología

- El *ácido obeticólico*, un derivado del ácido biliar autorizado para tratar la colangitis biliar primaria, no mejora el estado de salud de los pacientes, ya sea que se use solo o en combinación con *ácido ursodeoxicólico*. Suele empeorar los síntomas principales de la enfermedad (prurito y fatiga), y parece provocar efectos adversos hepáticos graves y, en ocasiones, mortales. Incluso cuando otros medicamentos hayan fracasado el *ácido obeticólico* es un medicamento a evitar (*Prescrire Int* n° 197).

- Las arcillas medicinales, es decir, la *montmorillonita beidellita*, la *diosmectita*, la *hidrotalcita* y el *caolín*, solas o en productos que las combinan con varios ingredientes, se usan para tratar diferentes trastornos gastrointestinales, incluyendo diarrea, acidez y enfermedad por reflujo gastroesofágico, pero se deberían evitar porque, de forma natural, están contaminadas con plomo. El plomo tiene toxicidad neurológica, hematológica, renal, cardiovascular y reproductiva, y la gravedad de la mayoría de estos efectos tóxicos aumenta con la dosis a la que se expone al paciente (*Prescrire Int* n° 203; *Rev Prescrire* n° 429, 430). En los casos de diarrea, la arcilla altera la apariencia de las deposiciones sin reducir la pérdida de fluidos ni el riesgo de deshidratación. Para la enfermedad por reflujo gastroesofágico sin complicaciones, cuando el tratamiento farmacológico podría ser beneficioso, hay otros medicamentos con un balance riesgo-beneficio favorable, como los tratamientos cortos con dosis moderadas de antiácidos sin arcilla, por ejemplo, el *bicarbonato de sodio + alginato de sodio*.

- Los neurolepticos *domperidona*, *droperidol* y *metopimazina* pueden provocar arritmias y muerte súbita; la *domperidona* y la *metopimazina* aumentan el riesgo de ictus isquémico. Estos efectos adversos son desproporcionados si se consideran los síntomas que deben tratar (náuseas y vómitos, y reflujo gastroesofágico en el caso de la *domperidona*) y su poca eficacia (*Prescrire Int* n° 129, 144, 175, 176, 179, 193, 230, 243; *Rev Prescrire* n° 403, 404). Existen otros medicamentos con un balance riesgo-beneficio favorable para la enfermedad por reflujo gastroesofágico, como los antiácidos sin arcilla o, cuando los síntomas son graves o persistentes, el *omeprazol*, como máximo durante algunas semanas, siempre que se planee cómo discontinuarlo antes de iniciar el tratamiento, explicándole al paciente la importancia de cambiar de tratamiento si experimenta síntomas de abstinencia. Para los casos raros en los que el tratamiento con un neuroleptico antiemético parece justificado, la *metoclopramida* tiene un balance riesgo-beneficio más favorable. La *metoclopramida* también provoca episodios cardíacos graves, pero tiene una eficacia probada para tratar las náuseas y los vómitos. Sin embargo, es esencial mantener la exposición al mínimo (usando dosis diarias bajas y evitando el uso continuo), controlar a los pacientes cuidadosamente y tomar en cuenta las interacciones.

- La *prucaloprida*, un medicamento relacionado químicamente con los neurolepticos, está autorizada para tratar el estreñimiento crónico, pero solo tiene una eficacia modesta y únicamente en uno de cada seis pacientes. Su perfil de efectos adversos no está

bien documentado e incluye, en particular, trastornos cardiovasculares (palpitaciones, episodios cardiovasculares isquémicos, posible prolongación del intervalo QT), depresión, pensamientos suicidas y teratogénesis (*Prescrire Int* n° 116, 137, 175). No hay justificación para exponer a los pacientes con un simple estreñimiento a tales riesgos. Si las medidas dietéticas no tienen suficiente eficacia, los laxantes formadores de bolo, los osmóticos o, muy ocasionalmente, otros laxantes (lubricantes, estimulantes o preparados rectales), usados con cuidado y paciencia, son opciones más seguras que la *prucaloprida*.

- La *tintura de opio*, un “caldo” que contiene varios compuestos de la amapola *Papaver somniferum* L., está autorizada para tratar la diarrea grave. El opioide *loperamida* solo, como complemento de la rehidratación, es una elección más prudente para tratar este problema que el uso de una multitud de sustancias derivadas de la amapola (*Rev Prescrire* n° 466).

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

Ginecología

Endocrinología

- La *tibolona*, una hormona esteroide sintética autorizada para el tratamiento de reemplazo hormonal, tiene propiedades androgénicas, estrogénicas y progestagénicas. Conlleva un riesgo de trastornos cardiovasculares, cáncer de mama y cáncer de endometrio (*Prescrire Int* n° 83, 111, 137; *Rev Prescrire* n° 427). Cuando se elige un tratamiento hormonal a pesar de sus efectos adversos, la opción más razonable en una combinación de estrógeno y progestágeno, en la dosis más baja posible y durante la menor cantidad de tiempo posible.

- El *ulipristal* de 5 mg, un antagonista y agonista parcial de los receptores de progesterona, autorizado para tratar miomas uterinos, tiene un balance riesgo-beneficio desfavorable porque puede provocar lesión hepática grave que, en ocasiones, requiere un trasplante de hígado (d). Cuando se piensa que hay que seguir un tratamiento farmacológico hasta que llegue la menopausia o cuando la cirugía no es una opción, hay otras opciones menos riesgosas disponibles, a saber: la inserción de un dispositivo intrauterino (DIU) de *levonorgestrel*, como primera elección; una alternativa es tomar un progestágeno por vía oral durante un tiempo limitado, debido a su incierto balance riesgo-beneficio cuando el tratamiento se prolonga más de algunos meses (*Prescrire Int* n° 198, 225, 231; *Rev Prescrire* n° 418).

Enfermedades infecciosas

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

Neurología

Enfermedad de Alzheimer. Los medicamentos disponibles en 2024 para tratar la enfermedad de Alzheimer solo tienen una eficacia mínima y pasajera. También es difícil gestionarlos debido a sus efectos adversos desproporcionados y a sus múltiples interacciones con otros medicamentos. No se ha demostrado que ninguno de los medicamentos disponibles enlentezca la progresión hacia la dependencia, pero todos conllevan un riesgo de efectos adversos que ponen en riesgo la vida e interacciones farmacológicas peligrosas (*Prescrire Int* n° 128, 150; *Rev Prescrire* n° 363). Para manejar los casos de Alzheimer, lo prioritario es ayudar a organizar la vida diaria del paciente, mantenerlo activo y proporcionar apoyo y ayuda a sus cuidadores y a los miembros de su familia. En Francia, cuando el seguro médico nacional dejó de reembolsar los medicamentos para tratar esta enfermedad, no se observó un aumento del número de consultas ni de las tasas de exposición a psicotrópicos entre los pacientes que habían sido expuestos regularmente a alguno de estos medicamentos a los que se retiró la cobertura (*Prescrire Int* n° 228).

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

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

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

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

- El *natalizumab*, otro anticuerpo monoclonal, puede provocar infecciones oportunistas posiblemente mortales, incluyendo leucoencefalopatía multifocal progresiva, reacciones de

hipersensibilidad que pueden ser graves y daño hepático (*Prescrire Int* n° 122, 158, 182; 183; *Rev Prescrire* n° 330, 464).

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

Misceláneos. Se deben evitar algunos medicamentos usados en particular para tratar una forma grave de epilepsia, migraña, alteración cognitiva, vértigo, claudicación intermitente y enfermedad de Parkinson.

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

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

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

- El *piracetam*, un “psicoestimulante”, está autorizado para tratar varios problemas clínicos, incluyendo vértigo, alteraciones cognitivas o neurosensoriales en adultos mayores, dislexia en niños y mioclonía de origen cortical. No se ha establecido la eficacia del *piracetam* para estos problemas, pero puede provocar hemorragias, nerviosismo, agitación y aumento de peso (*Rev Prescrire* n° 294, 342, 443). No se conoce ningún medicamento que tenga un balance riesgo-beneficio favorable para tratar el vértigo, las alteraciones cognitivas o neurosensoriales, o la dislexia. Los antiepilépticos *ácido valproico* y *clonazepam* son buenas opciones para tratar la mioclonía cortical.

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

Oncología – Trasplante Hematología

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

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

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

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

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

• El *roxadustat*, autorizado para tratar la anemia asociada a la enfermedad renal crónica, no es más eficaz para corregir la anemia que las epoetinas, en general, pero parece aumentar la mortalidad, sobre todo en pacientes que se dializan. Su perfil de efectos adversos parece ser similar al de las epoetinas, pero es posible que algunos efectos adversos que pueden ser graves sean más frecuentes, en particular, la trombosis de acceso vascular (esencial para la diálisis), la sepsis y los trastornos hepáticos (*Prescrire Int* n° 425; *Rev Prescrire* n° 475). La mejor opción sigue siendo una epoetina.

• En los ensayos clínicos comparativos, la *trabectedina* no mostró una eficacia tangible para tratar el cáncer de ovario o el sarcoma de tejidos blandos, pero tiene efectos adversos gastrointestinales, hematológicos, hepáticos y musculares muy frecuentes y graves (*Prescrire Int* n° 102, 115, 229; *Rev Prescrire* n° 360, 426). No es razonable añadir *trabectedina* a la quimioterapia basada en platino para tratar el cáncer de ovario.

Cuando la quimioterapia no es eficaz en los pacientes que padecen sarcoma de tejidos blandos, es mejor concentrarse en el tratamiento sintomático para limitar las consecuencias clínicas de la enfermedad.

• No se ha demostrado que el *vandetanib* alargue la supervivencia de los pacientes con cáncer medular de tiroides metastásico o inoperable. En los ensayos clínicos controlados con placebo, se perdieron demasiados pacientes durante la fase de seguimiento como para detectar un aumento en la supervivencia libre de progresión. Los efectos adversos graves (diarrea, neumonía, hipertensión) ocurren en alrededor de un tercio de los pacientes. También existe un riesgo de enfermedad pulmonar intersticial, *torsades de pointes* y muerte súbita (*Prescrire Int* n° 131; *Rev Prescrire* n° 408).

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

Dolor

Reumatología

Algunos antiinflamatorios no esteroides. Aunque los antiinflamatorios no esteroides (AINE) comparten un perfil similar de efectos adversos, algunos exponen a los pacientes a menos riesgo que otros. Cuando el *paracetamol* no es adecuado, las opciones menos riesgosas son el *ibuprofeno* y el *naproxeno*, siempre que la exposición del paciente sea limitada (usando dosis diarias bajas y evitando el uso continuo).

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

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

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

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

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

- La *mefenesina* por vía oral puede causar somnolencia, náuseas, vómitos, reacciones de hipersensibilidad (incluyendo erupciones y shock anafiláctico), abuso y adicción. La pomada de *mefenesina* puede provocar reacciones adversas cutáneas graves, incluyendo eritema multiforme y pustulosis exantemática generalizada (*Prescrire Int* n° 125, 138; *Rev Prescrire* n° 414, 430).
- El *metocarbamol* tiene muchos efectos adversos, en particular trastornos gastrointestinales y cutáneos (incluyendo angioedema) (*Rev Prescrire* n° 282, 338, 468, 480).
- El *tiocolchicósido*, que se relaciona con la *colchicina*, puede provocar diarrea, dolor abdominal, fotodermatosis y, posiblemente, convulsiones. Además, es genotóxico y teratogénico (*Prescrire Int* n° 168; *Rev Prescrire* n° 282, 313, 321, 367, 400, 412).

Artrosis. Se deberían evitar algunos medicamentos autorizados por su supuesto efecto sobre el proceso que resulta en la artrosis, ya que tienen efectos adversos significativos y su eficacia no supera la de un placebo. A comienzos de 2024, no hay medicamentos eficaces para tratar la degeneración articular y que tengan un balance riesgo-beneficio favorable.

- La *diacereína* puede provocar trastornos gastrointestinales (incluyendo hemorragia digestiva y melanosis coli), angioedema y hepatitis (*Prescrire Int* n° 159; *Rev Prescrire* n° 282, 321).
- La *glucosamina* puede provocar reacciones alérgicas (angioedema, nefritis intersticial aguda) y hepatitis (*Prescrire Int* n° 84, 137; *Rev Prescrire* n° 380).

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

- El *denosumab* de 60 mg tiene una eficacia muy modesta para prevenir las fracturas osteoporóticas y no es eficaz para tratar la “pérdida ósea” cuando hay cáncer de próstata (e). Este anticuerpo monoclonal conlleva un riesgo desproporcionado de efectos adversos, incluyendo dolor de espalda, dolor muscular y óseo, fracturas múltiples después de suspender el tratamiento, osteonecrosis, inmunodeficiencia e infecciones graves (incluyendo endocarditis) debido a sus efectos inmunosupresores (*Prescrire Int* n° 117, 130, 168, 198).
- El *romosozumab* está autorizado para tratar la osteoporosis en las mujeres posmenopáusicas con base en un ensayo clínico que incluyó a varios miles de mujeres y mostró un riesgo un poco

menor de fracturas que con el *ácido alendrónico*. Esta pequeña ganancia se debe sopesar contra un posible aumento del riesgo de eventos cardiovasculares, con un aumento de la mortalidad entre las pacientes mayores de 75 años (*Prescrire Int* n° 223).

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

- La *capsaicina*, un extracto del chile picante autorizado en forma de parches (Qutenza) para tratar el dolor neuropático, es apenas más eficaz que un placebo, pero puede provocar irritación, dolor grave y quemaduras de segundo grado (*Prescrire Int* n° 108, 180; *Rev Prescrire* n° 425, 455). La *capsaicina* sigue siendo una elección irrazonable incluso cuando los analgésicos sistémicos o locales, como los parches con *lidocaína*, no proveen un alivio adecuado.
- La combinación de *colchicina* + *opio en polvo* + *tiemonio* tiene un balance riesgo-beneficio desfavorable, sobre todo para los ataques de gota y la pericarditis aguda, ya que la acción del *opio en polvo* y el *tiemonio* puede enmascarar el inicio de la diarrea, una de las primeras señales de sobredosis de *colchicina*, que puede ser mortal (*Prescrire Int* n° 147, 211). La mejor opción para los ataques de gota es un antiinflamatorio no esteroide o, como alternativa, un corticoesteroide.
- La *quinina*, autorizada para tratar los calambres, puede tener efectos adversos que ponen en riesgo la vida, incluyendo reacciones anafilácticas, efectos hematológicos (incluyendo trombocitopenia, anemia hemolítica, agranulocitosis y pancitopenia) y arritmias. Estos efectos adversos son desproporcionados en vista de su mínima eficacia (*Prescrire Int* n° 188; *Rev Prescrire* n° 337, 344). No existen medicamentos con un balance riesgo-beneficio favorable para los pacientes que padecen calambres. El estiramiento regular puede ser beneficioso (*Rev Prescrire* n° 362) (f).

Psiquiatría

Adicción

Medicamentos para la depresión. Algunos medicamentos autorizados para tratar la depresión conllevan un riesgo mayor de efectos adversos graves que otros, pero no son más eficaces. Por lo general, los antidepresivos tienen una eficacia modesta y suelen tardar en hacer efecto. Es mejor elegir uno de los antidepresivos con un historial más largo de uso y un perfil de efectos adversos mejor documentado.

- La *agomelatina* no tiene eficacia probada más allá de su efecto placebo, pero puede causar hepatitis y pancreatitis, suicidio y comportamiento agresivo, rabdomiólisis y reacciones adversas cutáneas, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson (*Prescrire Int* n° 104, 136; *Rev Prescrire* n° 397, 419, 432).
- El *citalopram* y el *escitalopram*, llamados antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS), exponen a los pacientes a una incidencia mayor de prolongación del intervalo QT, *torsades de pointes* y muerte súbita que otros ISRS, así como a peores desenlaces en el caso de sobredosis (*Prescrire Int* n° 170, 174, 221; *Rev Prescrire* n° 369).
- La *duloxetina*, el *milnaciprán* y la *venlafaxina* son inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina y la noradrenalina

(norepinefrina) que, además de provocar los efectos adversos de los antidepresivos ISRS, conllevan un riesgo de trastornos cardíacos debido a su actividad noradrenérgica, incluyendo hipertensión, taquicardia, arritmia y prolongación del intervalo QT. Además, la sobredosis de *venlafaxina* se asocia a un riesgo mayor de paro cardíaco (*Prescrire Int* n° 131, 170, 206, 250; *Rev Prescrire* n° 338; *Interactions Médicamenteuses Prescrire*). La *duloxetine* también puede causar hepatitis y reacciones de hipersensibilidad con efectos adversos de tipo cutáneo, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson (*Prescrire Int* n° 85, 100, 111, 142; *Rev Prescrire* n° 384).

- La *esketamina* en aerosol nasal está autorizada para tratar la depresión “resistente al tratamiento” y la depresión con riesgo alto de suicidio, pero su eficacia es muy incierta. Sus efectos adversos neuropsiquiátricos son frecuentes e incluyen síntomas disociativos. Se notificó un aumento del riesgo de suicidio en las semanas posteriores al tratamiento. La adicción y el uso indebido son probables (*Prescrire Int* n° 222, 238). Para ambos problemas clínicos, es más prudente considerar otras opciones menos riesgosas, incluso cuando su eficacia es incierta. Por ejemplo, la psicoterapia, en ocasiones con hospitalización, aumentar la dosis del antidepresivo o cambiar el tratamiento a un antidepresivo de otra clase farmacológica.

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

Otros psicotrópicos. Otros psicotrópicos tienen efectos adversos inaceptables:

- La *dapoxetine*, un antidepresivo llamado inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS), se usa para la insatisfacción sexual por eyaculación precoz. Sus efectos adversos son desproporcionados en relación con su modesta eficacia e incluyen agresividad, síndrome serotoninérgico y síncope (*Prescrire Int* n° 105; *Rev Prescrire* n° 355). Para tratar este problema, el tratamiento psicológico y conductual o la aplicación de la combinación de los anestésicos *lidocaína* + *prilocaína* son mejores opciones (*Prescrire Int* n° 197).

- La *etifoxina* no tiene una eficacia probada contra la ansiedad más allá de su efecto placebo, pero puede provocar hepatitis y reacciones de hipersensibilidad graves, incluyendo reacciones de sensibilidad a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome DRESS), síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica (*Prescrire Int* n° 136, 242; *Rev Prescrire* n° 349, 376, 445, 458). Cuando se justifica el uso de un ansiolítico, una benzodiacepina, usada durante la menor cantidad de tiempo posible, es una mejor opción. Es aconsejable conversar con el paciente sobre cuándo y cómo se discontinuará el medicamento en el momento en el que se prescribe, para reducir los riesgos asociados al uso prolongado.

Neumología

Otorrinolaringología

Tos. Algunos medicamentos que se usan para aliviar la tos, un problema que suele ser molesto pero leve, tienen efectos adversos desproporcionados. Cuando parece que se justifica el

tratamiento para la tos, el opioide *dextrometorfano* es una opción, a pesar de sus limitaciones.

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

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

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

Dolor de garganta. Cuando parece necesario usar un medicamento para aliviar el dolor de garganta, en conjunto con medidas no farmacológicas, como tomar agua o comer caramelos, la mejor opción es el *paracetamol* en una dosis apropiada.

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

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

- Los anticongestivos orales o nasales *efedrina*, *nafazolina*, *oximetazolina*, *pseudoefedrina* y *tuaminoheptano*, al igual que la *fenilefrina* y la *xilometazolina*, son vasoconstrictores simpaticomiméticos (g). Pueden provocar trastornos cardiovasculares graves, que incluso pueden poner en riesgo la vida (crisis hipertensiva, ictus y arritmias, incluyendo fibrilación auricular), así como colitis isquémica y neuropatía óptica isquémica. Estos efectos adversos son inaceptables para medicamentos que se utilizan para tratar síntomas leves y que se resuelven rápidamente como los asociados al resfrío común (*Prescrire Int* n° 136, 172, 178, 183, 208, 231; *Rev Prescrire* n° 312, 342, 345, 348, 361, 424).

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

- No se ha demostrado que el *nintedanib*, un inhibidor de la tirosina cinasa con actividad antiangiogénica, mejore los resultados clínicos en ninguna de las indicaciones para las que se lo autorizó, a saber: varios tipos de fibrosis pulmonar y

enfermedad pulmonar intersticial asociada a la esclerosis sistémica. Puede provocar lesión hepática y muchos efectos adversos graves que se deben a su efecto inhibitorio de la angiogénesis, incluyendo tromboembolismo venoso, hemorragias, hipertensión, perforación gastrointestinal y trastornos de la cicatrización (*Prescrire Int* n° 173, 231, 237). Es mejor enfocarse en tratamientos sintomáticos, a pesar de sus limitaciones.

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

Dejar de fumar

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

Urología

- El *pentosano polisulfato*, un derivado de la heparina autorizado para tratar el síndrome de dolor vesical (cistitis intersticial) tiene una eficacia incierta para aliviar los síntomas de este trastorno, y sus efectos adversos son graves, incluyendo maculopatía pigmentaria con alteraciones visuales y trombocitopenia inmune, que puede provocar trombosis arterial (*Prescrire Int* n° 204; *Rev Prescrire* n° 443, 477). A falta de una alternativa mejor, es más prudente ofrecer a los pacientes analgésicos y medidas no farmacológicas con un riesgo bajo de efectos adversos, como aplicar calor o frío sobre la vejiga o el perineo, y evitar alimentos y actividades que exacerben los síntomas.

Poner al paciente primero

Nuestro análisis mostró que el balance riesgo-beneficio de los medicamentos en esta lista es desfavorable para todas las indicaciones para las que fueron autorizados (Salvo algunas excepciones explicadas en las notas). Aun así, se los ha comercializado durante muchos años y se usan habitualmente. Desde la perspectiva del paciente, ¿qué justificación existe para exponerlos a medicamentos que tienen más efectos adversos que otros que pertenecen a la misma clase farmacológica, u otros que son igual de eficaces? ¿Y cómo se puede justificar que se exponga al paciente a un medicamento con efectos adversos graves si no se ha demostrado que sea más eficaz que un placebo

o que mejore los resultados clínicos que son relevantes para el paciente?

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

No existen motivos válidos por los que estos medicamentos, que son más peligrosos que beneficiosos, conserven sus permisos de comercialización.

Notas

a- En esta revisión, se menciona al *nintedanib* dos veces, para tratar el cáncer pulmonar (*Vargetef*) y para la fibrosis pulmonar idiopática (*Ofev*), pero se lo cuenta como uno de los 105 medicamentos que se deben evitar.

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

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

d- Para la anticoncepción poscoital, el *ulipristal* se toma en una dosis única de 30 mg (*EllaOne*). A pesar de que no existe evidencia de que haya riesgo de hepatitis cuando se usa de esta manera, el *levonorgestrel* sería una opción más prudente en esta situación, sobre todo porque las interacciones entre el *ulipristal* y los anticonceptivos hormonales pueden reducir la eficacia del *ulipristal* o del anticonceptivo (*Prescrire Int* n° 198, 212).

e- Existe un producto con 120 mg de *denosumab* autorizado para tratar diferentes problemas, incluyendo a pacientes con metástasis ósea de tumores sólidos. Para este problema, el *denosumab* es una de varias opciones, pero sus daños superan claramente sus beneficios (*Prescrire Int* n°130).

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

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

Referencias seleccionadas de la búsqueda bibliográfica de Prescrire

1. Prescrire Editorial Staff “Towards better patient care: drugs to avoid in 2023” *Prescrire Int* 2023; 32 (245): 50-53 (full version: 11 pages), free to download at english.prescrire.org.
2. Prescrire Editorial Staff “Towards better patient care: drugs to avoid” *Prescrire Int* 2013; 22 (137): 108-111.
3. Prescrire Rédaction “Des médicaments à écarter pour mieux soigner: pourquoi?” *Rev Prescrire* 2013; 33 (360): 792-795.
4. Prescrire Editorial Staff “Determining the harm-benefit balance of an intervention: for each patient” *Prescrire Int* 2014; 23 (154): 274-277.
5. Prescrire Editorial Staff “Treatment goals: discuss them with the patient” *Prescrire Int* 2012; 21 (132): 276-278.

Pregabalina: evite su uso para tratar las convulsiones focales, el trastorno de ansiedad generalizada y el dolor neuropático*(Pregabalin: avoid its use for focal seizures and generalised anxiety disorder, just as for neuropathic pain)**Prescrire International 2024; 33 (257): 73*Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2024; 27 (2)***Tags: tratamiento de la epilepsia, tratamiento convulsiones focales, tratar la ansiedad, dolor neuropático, gabapentina**

• Teniendo en cuenta los datos disponibles en 2023, hay opciones mejores que la *pregabalina* para tratar las convulsiones focales, el trastorno de ansiedad generalizada y el dolor neuropático.

Cuando se empezó a comercializar la *pregabalina* en la década de 2000, parecía tratarse básicamente de la respuesta de Pfizer a la llegada inminente de las versiones genéricas de la *gabapentina*, que tiene una estructura química similar [1].

En 2023, la *pregabalina* no parecía ser más eficaz que la *gabapentina* para aliviar el dolor neurogénico (neuropático), pero su perfil de efectos adversos parece ser más complicado. Por lo tanto, se debería evitar su uso para tratar este problema [2]. En Francia, desde 2021 se ha clasificado a la *pregabalina* como narcótico, principalmente por el riesgo de abuso y dependencia [3]. En la UE, la *pregabalina* también está autorizada para tratar el trastorno de ansiedad generalizada en adultos, y, en combinación con otros medicamentos, para tratar las convulsiones focales [4]. En 2023, ¿de qué datos se dispone para evaluar la eficacia de la *pregabalina* en comparación con la *gabapentina* para tratar las convulsiones focales, o, en comparación con otros medicamentos bien establecidos, para tratar el trastorno de ansiedad generalizada?

Convulsiones focales: no demostró su superioridad sobre la gabapentina. La *gabapentina* es un tratamiento de segunda línea para tratar a pacientes con convulsiones focales, ya sea en monoterapia o en combinación con otros medicamentos [5]. Nuestra búsqueda bibliográfica identificó únicamente un ensayo clínico aleatorizado y de doble ciego que comparó a la *pregabalina* con la *gabapentina*, usadas en combinación con un tratamiento en curso. El ensayo clínico incluyó a 484 pacientes que seguían padeciendo convulsiones focales a pesar de recibir al menos un antiepiléptico de primera línea. Después de aproximadamente seis meses de tratamiento, no hubo una diferencia estadísticamente significativa en la eficacia de los dos tratamientos [6].

Trastorno de ansiedad generalizada: no demostró su superioridad sobre una benzodiacepina o un antidepresivo. El tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada se basa primordialmente en la psicoterapia [7]. A comienzos de 2024, los tratamientos farmacológicos conocidos tienen poca eficacia para tratar este problema. Sin embargo, cuando parece necesario usar un medicamento, las opciones incluyen algunos antidepresivos o un tratamiento a corto plazo con una benzodiacepina [7-10].

Una revisión sistemática publicada en 2019 identificó ensayos clínicos aleatorizados que evaluaron el uso de diferentes

psicotrópicos para tratar el trastorno de ansiedad generalizada. Se seleccionaron cinco ensayos clínicos que compararon la *pregabalina* con una benzodiacepina, que incluyeron a un total de 1587 pacientes, y tres ensayos clínicos que compararon la *pregabalina* con un antidepresivo, que incluyeron a un total de 673 pacientes [10]. Estos ensayos clínicos —la mayoría de los cuales fueron de doble ciego— no mostraron que la *pregabalina* tuviera una eficacia clínica mayor para tratar este problema. Nuestra búsqueda bibliográfica actualizada después de esa revisión no identificó ningún ensayo clínico publicado que la comparara con una benzodiacepina o un antidepresivo.

En 2017, la Autoridad de Salud de Francia (HAS) enfatizó que Pfizer nunca había solicitado que se reembolsara la *pregabalina* como tratamiento para el trastorno de ansiedad generalizada. La HAS consideró que, para este problema, el beneficio terapéutico de la *pregabalina* era bajo [7].

En la práctica, para 2023, la *pregabalina* no parece tener una eficacia mayor que la *gabapentina* para tratar las convulsiones focales o el dolor neuropático. En cuanto al trastorno de ansiedad generalizada, cuando parece necesario un tratamiento farmacológico a pesar de que se prevé que tendrá una eficacia baja, la *pregabalina* no parece ser más eficaz que una benzodiacepina o un antidepresivo. Para todos estos problemas, dado su molesto perfil de efectos adversos, es preferible evitar el uso de la *pregabalina*, ya que se dispone de mejores opciones para estos pacientes.

Revisión de la literatura hasta el 20 de septiembre de 2023

1. Prescrire Editorial Staff “Pregabalin: very similar to gabapentin” *Prescrire Int* 2005; **14** (80): 203-206.
2. Prescrire Rédaction “Gabapentine et prégabaline dans les douleurs neuro gènes. La gabapentine en alternative aux antidépresseurs imipraminiques” *Rev Prescrire* 2023; **43** (472): 131-133.
3. Prescrire Rédaction “Prégabaline: assimilée stupéfiant” *Rev Prescrire* 2021; **41** (451): 348.
4. European Commission “SmPC-Lyrica” 21 September 2022.
5. Prescrire Rédaction “Patients épileptiques” Interactions médicamenteuses *Prescrire* 2023.
6. French J et al. “Adjunctive pregabalin vs gabapentin for focal seizures. Interpretation of comparative outcomes” *Neurology* 2016; **87** (12): 1242-1249.
7. HAS - Commission de la Transparence “Avis-Lyrica” 3 May 2017: 21 pages.
8. Craske M et al. “Generalized anxiety disorder in adults: Management” UpToDate. www.uptodate.com accessed 20 September 2023: 25 pages.
9. Prescrire Rédaction “Prégabaline: une place limitée dans les douleurs neuro pathiques” *Rev Prescrire* 2016; **36** (387): 17.
10. Slee A et al. “Pharmacological treatments for generalised anxiety disorder: a systematic review and network meta-analysis” *Lancet* 2019; **393** (10173): 768-777 + supplementary appendix 43 pages.

Solicitudes y Retiros del Mercado

Aducanunab. Para sorpresa de nadie, Biogen abandona controvertido fármaco contra enfermedad de Alzheimer

Megan Brooks

Medscape, 12 de febrero de 2024

<https://espanol.medscape.com/verarticulo/5912025>

Editado por Salud y Fármacos

El anuncio de Biogen el 31 de enero de que suspenderá el desarrollo y la comercialización del agente antiamilóide aducanumab para la enfermedad de Alzheimer no sorprendió a muchos expertos en el campo [1].

"Claramente, el fármaco fue un fracaso comercial", dijo a Medscape Noticias Médicas el Dr. Dave Knopman, profesor de neurología de la Mayo Clinic en Rochester, EE UU. "A pesar de la aprobación acelerada, la incertidumbre sobre los beneficios clínicos era evidente, y el público no se entusiasmó con el fármaco".

Como informó Medscape Noticias Médicas, aducanumab recibió la aprobación acelerada de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de EE UU en junio de 2021, a pesar de su propio panel asesor recomendó que no se aprobara el medicamento. El Dr. Knopman era miembro de ese panel y uno de los tres miembros que dimitieron tras la decisión de la agencia de aprobar el medicamento.

"La decisión de Biogen de cancelar el programa de aducanumab no fue sorpresa, pues la compañía retiró paulatinamente su participación en el programa durante el año pasado", señaló el Dr. Knopman.

"Esta fue una decisión comercial, no tanto una decisión científica", dijo a Medscape Noticias Médicas el Dr. Howard Fillit, director ejecutivo fundador de la Alzheimer's Drug Discovery Foundation.

"El proceso mediante el cual se manejó el programa [aducanumab] y algunas de las opiniones contradictorias de la FDA de EE UU generaron incertidumbre sobre la eficacia del medicamento, y no se recetaba", afirmó el Dr. Fillit.

Después de su aprobación, los Centros de Servicios de Medicare y Medicaid restringieron la cobertura de aducanumab a pacientes

inscritos en ensayos clínicos, lo que, según especialistas, probablemente contribuyó a la decisión de Biogen de deshacerse del medicamento.

También limitó el número de personas con enfermedad de Alzheimer que podían acceder al tratamiento y "generó una confusión significativa para los pacientes y los médicos", dijo la Alzheimer's Association en un comunicado sobre la decisión de Biogen.

Biogen también finalizará el ensayo clínico posterior a la aprobación conocido como ENVISION, que se inició para confirmar los beneficios de aducanumab en pacientes en fase temprana de la enfermedad de Alzheimer.

De cara al futuro, Biogen dijo que ahora se centrará en el avance de lecanemab, el primer antiamilóide en recibir la aprobación tradicional de la FDA de EE UU.

"Hemos aprendido mucho de los errores y juicios erróneos que plagaron aducanumab, pero el campo ha avanzado y es un poco más sabio", afirmó Knopman. "Con la aprobación estándar de lecanemab, que mostró beneficios clínicos claros, aunque modestos, nos estamos centrando en proporcionar un acceso seguro y eficaz a lecanemab".

Biogen planea acelerar el desarrollo de otras modalidades de tratamiento. Estos incluyen BIIB080, una terapia con oligonucleótidos antisentido dirigidos a tau, y BIIB113, un inhibidor oral de moléculas pequeñas de la agregación de tau.

El Dr. Fillit dijo que está "muy entusiasmado" con la actual cartera de fármacos para la enfermedad de Alzheimer, comenzando con donanemab, que la FDA de EE UU está revisando, y "parece que tiene datos de eficacia algo mejores que lecanemab".

Crizanlizumab (Adakveo): revocación de un permiso de comercialización que se otorgó precipitadamente

(Crizanlizumab (ADAKVEO®): revocation of a marketing authorisation granted too hastily)

Prescrire International 2024; 33 (257): 70

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

Tags: ensayo Stand, crisis vaso-oclusivas, células falciformes, hidroxycarbamida, tratamiento de la drepanocitosis, anemia falciforme

- El ensayo clínico Stand —que justificó que el *crizanlizumab* retuviera su permiso de comercialización para prevenir las crisis vasooclusivas recurrentes en la enfermedad de células falciformes— mostró que este anticuerpo monoclonal no es más eficaz que un placebo, pero expone a los pacientes al riesgo de efectos adversos graves.

En agosto de 2023, la Comisión Europea revocó el permiso de comercialización que se había otorgado al anticuerpo monoclonal *crizanlizumab* (Adakveo) para prevenir las crisis vasooclusivas recurrentes en pacientes con enfermedad de células falciformes de 16 años y mayores (a) [1].

El *crizanlizumab* obtuvo el permiso de comercialización condicional en la UE en 2020; en base a un único ensayo clínico aleatorizado, de doble ciego y controlado con placebo llamado "Sustain". Según la EMA, en este ensayo clínico, el

crizanlizumab mostró un “beneficio clínico” para prevenir las crisis vasooclusivas recurrentes en la enfermedad de células falciformes. Pero los datos estaban incompletos: existía “*algo de incertidumbre sobre la magnitud del efecto de Adakveo*”. Según nuestro propio análisis, los resultados de este ensayo clínico no fueron convincentes debido a sus fallas metodológicas, y no pudo demostrar que el *crizanlizumab* tuviera una eficacia tangible para tratar este problema [2,3].

Por lo tanto, el *crizanlizumab* recibió el permiso de comercialización con la condición de que se ejecutara otro ensayo clínico controlado con placebo (el ensayo clínico “Stand”) [2,3]. Los resultados de este ensayo clínico se publicaron en 2023. En este estudio aleatorizado y de doble ciego que incluyó a 252 pacientes, no se demostró que el *crizanlizumab* fuera más eficaz que un placebo para reducir el número de crisis vasooclusivas que requirieron una consulta médica; se notificaron aproximadamente 2,5 crisis por año en ambos grupos. La proporción de pacientes que experimentaron eventos adversos graves fue más alta en el grupo *crizanlizumab* (42%) que en el placebo (31%). Esta diferencia entre los grupos fue más marcada que en el primer ensayo clínico. Basándose en estos resultados, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) llegó a la conclusión de que el balance riesgo-beneficio del *crizanlizumab* es desfavorable [1,2].

En 2023, a falta de una mejor alternativa, el tratamiento de elección para los pacientes que experimentan crisis vasooclusivas frecuentes provocadas por la enfermedad de células falciformes sigue siendo la *hidroxicarbamida* (conocida también como *hidroxiurea*) y, como alternativa, las transfusiones de sangre o las exanguinotransfusiones [3].

Se retiran pomadas oftálmicas por riesgo de infección

Yan Zhuang

The New York Times, 12 de marzo de 2024

<https://www.nytimes.com/es/2024/02/29/espanol/gotas-pomadas-oftalmicas-retiradas-recall.html>

Los productos se retiraron por falta de garantía de esterilidad en las instalaciones donde los fabrican. El año pasado hubo una advertencia similar con otras marcas de colirio.

Cuatro pomadas oftálmicas vendidas en tiendas como Walmart y CVS han sido retiradas del mercado por el riesgo potencial de infecciones oculares o daños relacionados, después de que investigadores de EE UU expresaran su preocupación por la posible falta de esterilidad.

La retirada voluntaria incluye a cuatro productos de venta libre fabricados por Brassica Pharma, según anunció el lunes la FDA.

Dos son de Equate, una marca de Walmart; uno es una marca de CVS Health; y otro es una marca de AACE Pharmaceuticals. Tienen fechas de caducidad que van de febrero de 2024 a septiembre de 2025.

Brassica Pharma es una empresa de desarrollo y fabricación de medicamentos con sede en el estado indio de Maharashtra que suministra productos a EE UU, Europa, Asia y África, según el sitio web de la empresa. La fábrica de Brassica Pharma está en la ciudad de Tarapur, a unas tres horas al norte de Mumbai.

En resumen, los permisos de comercialización condicionales exponen a los pacientes a medicamentos que tienen un balance riesgo-beneficio particularmente dudoso, con un riesgo alto de que posteriormente se demuestre que eran más dañinos que beneficiosos, como ha sido el caso del *crizanlizumab*. La decisión de otorgar un permiso de comercialización condicional a este medicamento fue más cuestionable que en otros casos porque se disponía de otras opciones con un balance riesgo-beneficio favorable.

Notas

a- *Francia actuó y retiró del mercado todos los lotes de este producto (ref. 4).*

Referencias

1. European Commission “Decision (...) revoking (...) the conditional marketing authorisation (...) for “Adakveo - crizanlizumab”, an orphan medicinal product for human use” + “Annex 1” 3 August 2023: 7 pages.
2. ANSM “Adakveo (crizanlizumab): Phase III study (...) shows no superiority of crizanlizumab over placebo. Direct-healthcare-professional-communication” February 2023: 2 pages + “Adakveo (crizanlizumab): revocation of EU marketing authorisation due to lack of therapeutic efficacy - Direct-healthcare professional-communication” June 2023: 2 pages.
3. “Crizanlizumab (Adakveo^o) to prevent vaso-occlusive crises in sickle-cell disease. No proven clinical advantages, either as an adjunct to or instead of hydroxycarbamide” *Prescrire Int* 2022; 31 (233): 5-8.
4. ANSM “Rappel de produit - médicaments. Adakveo 10 mg/ml, solution à diluer pour perfusion - Novartis Pharma S.A.S” 8 August 2023: 1 page.

“*Los productos se retiraron debido a la falta de garantía de esterilidad en las instalaciones, detectada durante una inspección realizada por la FDA*”, señalaba el comunicado. Añadía que, hasta el 16 de febrero, la empresa no había recibido ninguna notificación de reacciones adversas relacionadas con estos productos.

Los productos deben ser estériles, según la FDA, porque los fármacos aplicados a los ojos eluden algunos de los sistemas de defensa naturales del organismo.

En los últimos meses se han retirado otros productos oftalmológicos.

En octubre, la FDA aconsejó a los consumidores que dejaran de utilizar más de dos decenas de gotas oftálmicas de venta libre en tiendas como Target, CVS y Walmart, después de que los inspectores detectaran condiciones insalubres en una planta de fabricación. Las pruebas bacteriológicas realizadas en zonas críticas de la planta dieron resultados positivos.

El fabricante, Kilitch Healthcare, una empresa india con sede también en el estado de Maharashtra, retiró entonces

voluntariamente los 27 tipos de colirios. Hasta ese momento no se notificaron efectos adversos.

A principios del año pasado, los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) y la FDA advirtieron a los consumidores que dejaran de utilizar dos gotas oftálmicas relacionadas con una cepa bacteriana farmacorresistente que

había causado al menos cuatro muertes y la pérdida de visión en 14 pacientes.

En general, los colirios son seguros, según los expertos, quienes recomiendan a las personas consultar con sus oftalmólogos para que ellos les indiquen productos seguros.

melfalán flufenamida. **La FDA toma la decisión final de retirar la aprobación de Pepaxto (melfalán flufenamida)**

(FDA issues final decision to withdraw approval of Pepaxto [melfalan flufenamide])

FDA, 23 de febrero de 2024

<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-issues-final-decision-withdraw-approval-pepaxto-melphalan-flufenamide>

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

Tags: tratamiento del mieloma múltiple, medicamento inseguro, medicamento ineficaz, fármaco para tratar el mieloma múltiple, Oncopeptides

La FDA ha anunciado hoy su decisión final de retirar el permiso de comercialización de Pepaxto (melfalán flufenamida), cuyo uso se había aprobado en combinación con dexametasona para tratar a determinados pacientes con mieloma múltiple.

La agencia determinó que su retirada estaba justificada por los siguientes motivos (1) el estudio de confirmación realizado como condición para la aprobación acelerada no confirmó el beneficio clínico de Pepaxto, y (2) la evidencia disponible demuestra que en la forma como se utiliza, Pepaxto no es seguro ni eficaz.

La decisión final fue emitida por el director del Centro de Evaluación e Investigación de Productos Biológicos de la FDA, Peter Marks, MD, PhD, como persona designada por el Comisionado. La decisión entra en vigor inmediatamente. La

FDA tiene previsto publicar un aviso en el Registro Federal anunciando la disponibilidad de la decisión de hoy y retirando Pepaxto del Libro Naranja. La FDA tiene entendido que Oncopeptides no comercializa actualmente Pepaxto en EE UU.

Esta es la primera vez que la FDA ha utilizado los procedimientos modificados para retirar la aprobación acelerada que se promulgó en 2023, como parte de la *Food and Drug Omnibus Report Act* de 2022 (FDORA). Según los nuevos procedimientos, la FDA envió un aviso a Oncopeptides sobre la propuesta de retirar la aprobación, una explicación de la retirada propuesta y una oportunidad para reunirse y para presentar una apelación por escrito al Comisionado (o persona designada). Oncopeptides presentó una apelación por escrito y se reunió con la persona designada por el Comisario. Esta decisión es la respuesta de la FDA. Puede leer más información en este enlace <https://www.regulations.gov/docket/FDA-2023-N-3167/document>

Valisure descubre que los productos para el tratamiento del acné con peróxido de benzoilo son inestables y forman benceno

(Valisure discovers benzoyl peroxide acne treatment products are unstable and form benzene)

Valisure, 6 de marzo de 2024

<https://www.valisure.com/valisure-newsroom/valisure-detects-benzene-in-benzoyl-peroxide>

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

Tags: peróxido de benzoilo, tratamiento del acné, medicamento carcinogénico, benceno, laboratorios oficiales de control de medicamentos, almacenado apropiado de medicamentos, transporte adecuado de medicamentos

Se pueden producir dosis inaceptablemente altas de benceno, un conocido carcinógeno humano, en productos de venta libre y de prescripción que contienen peróxido de benzoilo.

Valisure, un pionero en utilizar sistemas independientes de control de calidad para los productos farmacéuticos ha realizado muchas pruebas que se describen detalladamente en una Petición que anexamos a continuación, que revelan que en los tratamientos para el acné que contienen peróxido de benzoilo ("BPO") se puede formar altos niveles de benceno, un conocido carcinógeno humano. El peróxido de benzoilo es un producto farmacéutico regulado por la FDA. Los resultados de las pruebas de Valisure muestran que los productos BPO que se encuentran disponibles en el mercado pueden formar más de 800 veces el límite de concentración condicionalmente restringido de la FDA (de 2 partes por millón (ppm) para benceno), y la evidencia

actual sugiere que este problema se aplica ampliamente a los productos a base de BPO que hay actualmente en el mercado. No solo se detectaron altos niveles de benceno en los productos BPO, sino también en el aire alrededor de los productos BPO incubados, lo que demuestra que el benceno puede escaparse de los paquetes de algunos productos y representar un riesgo potencial de inhalación. La incubación de un producto Proactiv® a la temperatura de un automóvil caliente (70 °C) dio como resultado la detección de benceno en el volumen de aire de un automóvil compacto a ~1270 veces el umbral calculado por la Agencia de Protección Ambiental ("EPA") que se asocia a un mayor riesgo de cáncer por exposición prolongada a benceno por inhalación.

Las pruebas de Valisure en docenas de productos de peróxido de benzoilo de venta con receta y de venta libre sugieren que los medicamentos BPO que se han formulado son fundamentalmente inestables y pueden generar niveles inaceptablemente altos de benceno cuando se manipulan o almacenan a temperaturas más altas a las que los productos pueden estar expuestos durante su

usu por parte de los consumidores. El benceno se puede producir en el propio producto y escaparse al aire circundante. Por lo tanto, Valisure solicita una investigación y la retirada del mercado de los productos que contienen BPO.

Los datos de la petición sugieren que sólo los productos para el tratamiento del acné que contienen BPO tienen el problema de formar altos niveles de benceno, y que otros productos para el tratamiento del acné probados por Valisure, como los que contienen ácido salicílico o adapaleno, no parecen tener este problema.

Estudio científico publicado en la revista Environmental Health Perspectives: Los productos farmacéuticos con peróxido de benzoilo forman benceno <https://ehp.niehs.nih.gov/doi/10.1289/EHP13984>

Petición ciudadana de Valisure a la FDA: Petición ciudadana de la FDA de Valisure sobre productos para el acné con peróxido de benzoilo (Valisure's FDA Citizen Petition on Benzoyl Peroxide Acne Products) https://assets-global.website-files.com/6215052733f8bb8fea016220/65e8560962ed23f744902a7b_Valisure_Citizen_Petition_on_Benzene_in_Benzoyl_Peroxide_Drug_Products.pdf

David Light, cofundador y presidente de Valisure, declaró: “Este descubrimiento de la inestabilidad del peróxido de benzoilo y la formación de benceno es sustancialmente diferente de los hallazgos previos de Valisure sobre el benceno en protectores solares, desinfectantes para manos y otros productos de consumo. El benceno que encontramos en protectores solares y otros productos de consumo eran impurezas provenientes de ingredientes contaminados; sin embargo, el benceno en los productos de peróxido de benzoilo proviene del propio peróxido de benzoilo, a veces en cantidades cientos de veces superiores al límite condicional de la FDA. Esto significa que el problema afecta ampliamente a los productos de peróxido de benzoilo, tanto de venta con receta como de venta libre, y requiere una respuesta urgente”.

Llamados a la acción sobre cuestiones de calidad de los medicamentos:

Los reguladores europeos han reconocido la importancia de las pruebas independientes y han establecido un sistema multiestatal de más de 70 "Laboratorios Oficiales de Control de Medicamentos (en inglés "OMCL") que se analizan en un documento de la Dirección Europea de Medicamentos: "Al probar los medicamentos independientemente de los fabricantes (es decir, sin conflictos de intereses y con imparcialidad garantizada), los OMCL tienen un papel fundamental para garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos. Cuando se trata de medicamentos para Europa, los OMCL desempeñan un papel importante a la hora de contribuir al bienestar general de los pacientes y los animales”.

El Departamento de Defensa de EE UU se ha comprometido recientemente con Valisure para estudiar más de cerca los productos farmacéuticos que utiliza el Sistema de Salud Militar y ayudar a desarrollar sistemas para incorporar de manera significativa pruebas independientes en la compra de medicamentos. El reciente anuncio de este acuerdo dice: “Al incorporar la tan necesaria transparencia sobre la calidad de

los medicamentos, este estudio permitirá que los fabricantes conscientes compitan mejor y que los principales compradores de medicamentos, como el Departamento de Defensa y la Administración de Veteranos, recompensen los buenos productores y excluyan el consumo de medicamentos de calidad inferior por parte de militares y veteranos, y sirvan como modelo para lograr una adopción más amplia en todo EE UU para beneficiar a todos los pacientes estadounidenses”. (Ver en https://www.prnewswire.com/news-releases/valisure-signs-agreement-with-department-of-defense-to-independently-test-quality-score-drugs-301895301.html?tc=eml_cleartime)

El apoyo bipartidista en Washington para tomar medidas para mejorar la calidad de los medicamentos, abordar la escasez de medicamentos ha ido creciendo, y específicamente para hacer análisis químicos independientes de los medicamentos.

"Durante años, he luchado por promover una legislación -la Ley de Retirada de Medicamentos Inseguros- que otorgue a la FDA la autoridad para obligar a retirar medicamentos, de modo que la Agencia pueda utilizar plenamente su autoridad reguladora para proteger la salud pública", declaró la congresista Rosa DeLauro (D-CT). *"El descubrimiento realizado por Valisure en relación con los productos para el tratamiento del acné a base de peróxido de benzoilo es muy preocupante y vuelve a poner de relieve la necesidad de facultar a la FDA para que actúe de inmediato en cuanto se conozcan los peligros de los medicamentos de venta con o sin receta. Los productos a base de peróxido de benzoilo saturan el mercado actual, y millones de consumidores están utilizando sin saberlo un producto que aumenta su exposición a carcinógenos potencialmente mortales. Debemos actuar de inmediato para proteger a los consumidores y garantizar que la FDA tenga el poder para hacerlo”.*

"Los hallazgos de Valisure subrayan la abrumadora necesidad de hacer pruebas de garantía de calidad independientes y sólidas para los productos farmacéuticos", dijo el congresista Neal Dunn, M.D. (R-FL). *"Como médico y congresista, garantizar la seguridad de todos los estadounidenses es de suma importancia. Con más investigación independiente, podemos actuar rápidamente para retirar del mercado los productos nocivos cuando se descubre que no son seguros"*

Nota de Salud y Fármacos. Una nota en Medestetics Magazine añade que la Sociedad Estadounidense de Acné y Rosácea (AARS) recomienda que, hasta que la FDA ofrezca más orientaciones y se verifique la seguridad y estabilidad de los productos BPO, los pacientes hablen con su dermatólogo o proveedor de atención médica para decidir la conducta a seguir. Actualmente no existe un mandato formal para suspender el uso de BPO, aunque cambiar a otro tratamiento puede ser una opción para algunos.

Valisure realizó un análisis inicial de GC-MS (*gas chromatography–mass spectrometry*) en 175 productos para el tratamiento del acné, 99 que contenían BPO y 76 que contenían otros ingredientes, más comúnmente ácido salicílico o adapaleno. Los 76 productos que no eran BPO no tenían benceno detectable o sus valores eran inferiores a 2 ppm, mientras que 94 de 99 productos BPO contenían benceno sin ninguna incubación a temperatura elevada. Por lo tanto, los productos para el

tratamiento del acné, como los que contienen ácido salicílico o adapaleno, no parecen tener este problema.

Un estudio de estabilidad inicial de cinco productos a 37°C, 50°C y 70°C reveló que se pueden formar docenas de ppm de benceno en tan solo unas pocas semanas a 37°C, cientos de ppm a 50°C y a 70°C. C, la aparente degradación del BPO a menudo provocaría que el embalaje del producto explotara.

Además, parece que los fabricantes no advierten que se almacene en refrigeración o sea entre 2 y 8 grados. Así se disminuiría la producción de benceno.

Referencia

1. Scianna T. Valisure Files Citizen Petition for Market Withdrawal of Benzoyl Peroxide Products. Medesthetics Magazine, 25 de marzo de 2024 <https://www.medestheticsmag.com/research/skin-care/news/22891125/valisure-files-citizen-petition-for-market-withdrawal-of-benzoyl-peroxide-products>

Solicitudes y Cambios al Etiquetado/Ficha Técnica

Ezetrol (ezetimiba) y los riesgos de lesión hepática inducida por fármacos y de reacciones adversas cutáneas graves

(Ezetrol [ezetimibe] and the Risks of Drug-Induced Liver Injury and Severe Cutaneous Adverse Reactions)

Health Canada, 27 de marzo de 2024

<https://recalls-rappels.canada.ca/en/alert-recall/ezetrol-ezetimibe-and-risks-drug-induced-liver-injury-and-severe-cutaneous-adverse>

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

Tags: lesión hepática inducida por fármacos, reacciones adversas cutáneas graves, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos, DRESS

Productos afectados

Ezetrol (ezetimiba) comprimidos de 10 mg. Otros productos afectados por esta alerta de riesgo son todos los comprimidos genéricos de ezetimiba de 10 mg.

Asunto

Ezetrol (ezetimiba) puede causar reacciones adversas graves, incluyendo lesión hepática inducida por fármacos (DILI) y reacciones adversas cutáneas graves (SCAR), como el síndrome de Stevens-Johnson (SJS), necrólisis epidérmica tóxica (TEN) y reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS - *drug reaction with eosinophilic and systemic symptoms*).

Dirigido a

Profesionales de la salud, incluyendo médicos generales, médicos de familia, cardiólogos, dermatólogos, pediatras, médicos de urgencias, gastroenterólogos, internistas, endocrinólogos, enfermeras practicantes y farmacéuticos.

Mensajes clave

- Ezetrol (ezetimiba) puede causar lesión hepática inducida por fármacos (DILI) y reacciones adversas cutáneas graves (SCAR), incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson (SJS), necrólisis epidérmica tóxica (TEN) y reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos [DRESS]).

- Se recomienda a los profesionales de la salud que:

- o Consideren realizar pruebas de función hepática al inicio del tratamiento con Ezetrol, ya sea que se administre como monoterapia o en combinación con una estatina o fenofibrato, y posteriormente según sea necesario.

- o Alerten a los pacientes de que si experimentan síntomas de lesión hepática se comuniquen inmediatamente con un profesional de la salud. Hay que evaluar la función hepática si se sospecha lesión hepática.

- o Indiquen a los pacientes que dejen de tomar Ezetrol y busquen ayuda médica inmediata si experimentan síntomas de reacciones adversas cutáneas graves.

- La Monografía de Producto Canadiense (CPM) de Ezetrol se ha actualizado para incluir advertencias sobre estas reacciones adversas graves. Health Canada trabajará con los fabricantes de versiones genéricas de ezetimiba para actualizar sus respectivos CPM.

Antecedentes

Ezetrol está indicado, como complemento de los cambios en la dieta y el estilo de vida cuando la respuesta a estas y otras medidas no farmacológicas por sí solas ha sido inadecuada, para el tratamiento de la hipercolesterolemia primaria (administrado solo, con un inhibidor de la HMG-CoA reductasa (estatina) o en combinación con fenofibrato, dependiendo del objetivo clínico), hipercolesterolemia familiar homocigótica (administrada con una estatina) y sitosterolemia homocigótica (fitosterolemia). Ezetrol está autorizado para su uso en adultos y niños de 10 años o más. No se recomienda el tratamiento con Ezetrol en niños menores de 10 años.

El titular del permiso de comercialización realizó una revisión de los datos de seguridad internacionales y de la literatura científica e identificó 42 casos poscomercialización de DILI en pacientes que tomaban Ezetrol, incluido un caso canadiense de lesión hepática asociada con la monoterapia con ezetimiba. Hubo evidencia suficiente para sugerir una asociación causal entre la ezetimiba en monoterapia y DILI. Por lo tanto, la recomendación vigente de considerar la realización de pruebas de función hepática al inicio o durante el tratamiento con Ezetrol en combinación con una estatina o fenofibrato se ha ampliado para incluir al Ezetrol en monoterapia.

La revisión también identificó casos raros de reacciones adversas cutáneas graves en pacientes que tomaban Ezetrol. Hubo evidencia suficiente para sugerir al menos una posibilidad razonable de que hubiera una asociación causal con algunos casos de síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS).

Información para los consumidores

Ezetrol se usa junto con un cambio en la dieta y el estilo de vida para reducir el nivel de colesterol y otras grasas (como los triglicéridos) en la sangre de niños (a partir de 10 años) y adultos. En estos niños y adultos, la dieta y otros cambios en el estilo de vida por sí solos no fueron eficaces para reducir el colesterol. No se recomienda el uso de Ezetrol en niños menores de 10 años. Ezetrol se puede usar solo o con otros medicamentos para reducir el colesterol, las estatinas o el fenofibrato.

Ezetrol puede causar efectos secundarios graves, incluyendo lesión hepática inducida por fármacos, y reacciones cutáneas graves como síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y reacción farmacológica con síntomas eosinofílicos y sistémicos.

Es posible que los pacientes que toman Ezetrol solo o con una estatina o fenofibrato necesiten realizarse análisis de sangre antes y durante el tratamiento para verificar y controlar la salud de su hígado.

Los pacientes que experimenten síntomas de lesión hepática, como dolor abdominal intenso (especialmente si se siente en la parte superior derecha debajo de las costillas), orina oscura, picazón general, náuseas o vómitos intensos, heces pálidas o color amarillento, de la piel o de los ojos se deben comunicar con su profesional de la salud de inmediato.

Los pacientes deben dejar de tomar Ezetrol y buscar ayuda médica inmediata si experimentan síntomas de reacciones cutáneas graves, que incluyen descamación e hinchazón graves

de la piel, ampollas en la piel, boca, ojos o genitales y fiebre; erupción cutánea con manchas de color rosa rojizo, especialmente en las palmas de las manos o en las plantas de los pies, que pueden formar ampollas; síntomas parecidos a los de la gripe, como fiebre, escalofríos o dolor muscular.

Los pacientes/padres/cuidadores deben discutir cualquier pregunta o inquietud sobre esta información con su profesional de atención médica.

Información para profesionales de la salud.

Se recomienda a los profesionales de la salud:

- Consulten la información de seguridad en el CPM de Ezetrol. Considere los beneficios y riesgos para los pacientes antes de iniciar o mantener el tratamiento con Ezetrol.
- Consideren realizar pruebas de función hepática al inicio del tratamiento con Ezetrol, ya sea administrado como monoterapia o en combinación con una estatina o fenofibrato y posteriormente según sea necesario.
- Indiquen a los pacientes que se comuniquen inmediatamente con un profesional de la salud si experimentan síntomas de lesión hepática. Se debe evaluar la función hepática si se sospecha lesión hepática.
- Indiquen a los pacientes que dejen de tomar Ezetrol y busquen ayuda médica inmediata si experimentan síntomas de reacciones adversas cutáneas graves.

La FDA exige una advertencia de recuadro para alertar sobre las neoplasias malignas de células T tras el tratamiento con inmunoterapias autólogas de células T con receptores de antígenos quiméricos (CAR) dirigidas a BCMA o CD19

(FDA Requires Boxed Warning for T cell Malignancies Following Treatment with BCMA-Directed or CD19-Directed Autologous Chimeric Antigen Receptor (CAR) T cell Immunotherapies)

FDA, 18 de abril de 2024

<https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/safety-availability-biologics/fda-requires-boxed-warning-t-cell-malignancies-following-treatment-bcma-directed-or-cd19-directed>

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

Tags: CAR-T, tratamiento CAR-T, tratamiento carcinogénico, inmunoterapias autólogas de células T con CAR dirigidas a BCMA o CD19, FAERS, Abecma, idecabtagén vicleucel, Breyanzi, lisocabtagene maraleucel, Carvykti, ciltacabtageno autoleucel, Kymriah, tisagenlecleucel, Tecartus, brexucabtagene autoleucel, Yescarta, axicabtagén ciloleucel

Resumen del problema

En noviembre de 2023, la FDA publicó un comunicado de seguridad para proporcionar información sobre reportes de neoplasias malignas de células T, incluyendo el linfoma con receptor de antígeno quimérico CAR positivo en pacientes que recibieron tratamiento con inmunoterapias autólogas de células T con CAR dirigidas a BCMA o CD19. Se recibieron reportes de ensayos clínicos y/o fuentes de datos de eventos adversos posteriores a la comercialización.

Los productos actualmente aprobados en esta clase (enumerados alfabéticamente por nombre comercial) incluyen los siguientes:

- Abecma (idecabtagén vicleucel)

- Breyanzi (lisocabtagene maraleucel)
- Carvykti (ciltacabtageno autoleucel)
- Kymriah (tisagenlecleucel)
- Tecartus (brexucabtagene autoleucel)
- Yescarta (axicabtagén ciloleucel)

La FDA también incluyó la malignidad de células T posterior al tratamiento como una señal potencial de riesgo grave y nueva información de seguridad para esta clase de productos, identificada por el Sistema de notificación de eventos adversos de la FDA (FAERS) en el informe trimestral de julio a septiembre de 2023. La FDA concluyó, basándose en una evaluación de datos de informes de ensayos clínicos y eventos adversos posteriores a la comercialización, que las neoplasias malignas de células T maduras, incluyendo los tumores CAR positivos, pueden presentarse tan pronto como semanas después de la infusión y pueden incluir desenlaces fatales. La FDA ha determinado que el riesgo grave de neoplasias malignas de células T se aplica a todas las inmunoterapias autólogas de células T con CAR modificadas genéticamente dirigidas a

BCMA y CD19 que han sido aprobadas. Por lo tanto, en enero de 2024, la FDA inició cambios en el etiquetado de seguridad de clases (Comunicaciones de seguridad y disponibilidad de 2024). La FDA concluyó que se justifican cambios en la advertencia de recuadro para resaltar el grave riesgo de neoplasias malignas de células T. Además, la FDA ha requerido actualizaciones relacionadas con otras secciones de la etiqueta (Advertencias y precauciones, Experiencia poscomercialización, Información de asesoramiento para el paciente y Guía de medicamentos).

Los pacientes y participantes de ensayos clínicos que reciben tratamiento con estos productos deben ser monitoreados de por

vida para detectar neoplasias malignas secundarias. En caso de que se produzca una nueva neoplasia maligna después del tratamiento con estos productos, comuníquese con el fabricante para informar el evento y obtener instrucciones sobre la recolección de muestras de pacientes para detectar la presencia del transgén CAR. Para informar sospechas de eventos adversos, incluidas neoplasias malignas de células T, comuníquese con la FDA al 1-800-FDA-1088 o www.fda.gov/medwatch.

Nota de Salud y Fármacos: En total, hasta el 31 de enero, la agencia americana había recibido información sobre 22 casos de este tipo de neoplasias tras el tratamiento con CAR-T.

La MHRA introduce nuevas restricciones para las fluoroquinolonas

(MHRA introduces new restrictions for fluoroquinolone antibiotics)

MHRA, 22 de enero de 2024

<https://www.gov.uk/government/news/mhra-introduces-new-restrictions-for-fluoroquinolone-antibiotics>

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

Tags: seguridad de los antibióticos, uso apropiado de fluoroquinolonas, efectos adversos de fluoroquinolona

A partir de hoy, las fluoroquinolonas administradas sistemáticamente (por vía oral, inyección o inhalación) sólo se deben administrar cuando ningún otro antibiótico sea apropiado, anunció la Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios (*Medicines and Healthcare products Regulatory Agency* MHRA). Esto significa que las fluoroquinolonas sólo se deben recetar cuando otros antibióticos recomendados han fallado, no funcionan debido a resistencia o no es seguro usarlos en un paciente individual.

Esto refuerza las regulaciones previas que establecían que las fluoroquinolonas no deberían prescribirse para infecciones leves a moderadas o autolimitadas, ni para afecciones no bacterianas.

La MHRA hizo una revisión exhaustiva de la eficacia de las medidas que se están utilizando para reducir el posible riesgo de reacciones adversas a largo plazo a las fluoroquinolonas y pidió la asesoría de la Comisión de Medicamentos Humanos (en inglés CHM). El proceso de revisión consideró la evidencia disponible, incluyendo los informes de la Tarjeta Amarilla presentados por pacientes y profesionales de la salud, y las experiencias de las personas afectadas por estos efectos secundarios.

Las restricciones se introdujeron tras los informes de Tarjeta Amarilla de pacientes que han experimentado reacciones duraderas o incapacitantes tras el uso de fluoroquinolonas, en algunos casos prescritas para infecciones leves a moderadas o autolimitadas, o para afecciones no bacterianas.

La MHRA se compromete a escuchar las voces de los pacientes y revisar continuamente los datos para mejorar la seguridad del paciente.

La Dra. Alison Cave, directora de seguridad de MHRA, dijo:

“La seguridad del paciente es nuestra principal prioridad. Hemos escuchado la experiencia de los pacientes con respecto a las reacciones adversas duraderas y potencialmente irreversibles tras el uso de fluoroquinolonas, en algunos casos prescritas para

infecciones leves a moderadas. Reconocemos plenamente la importancia de limitar el uso de estos medicamentos.

“Por eso, a partir de hoy, las fluoroquinolonas sólo se deben prescribir cuando el uso de otros antibióticos no sea apropiado. El uso de fluoroquinolonas se debe suspender ante los primeros signos de una reacción adversa grave.

“Los pacientes que usan fluoroquinolonas deben leer atentamente los consejos del folleto de información para el paciente sobre posibles reacciones adversas y buscar atención médica inmediata si experimentan algún efecto secundario que involucre síntomas relacionados con tendones, músculos, articulaciones, nervios o salud mental en cualquier momento durante el tratamiento. Continúe informando cualquier sospecha de reacción adversa a las fluoroquinolonas a través del esquema de la Tarjeta Amarilla”.

Notas para los editores

- Consulte la reciente Actualización sobre seguridad de los medicamentos de la MHRA para obtener más información.
- Se recuerda a los profesionales de la salud que permanezcan alertas ante el riesgo de pensamientos y conductas suicidas con el uso de fluoroquinolonas. En septiembre de 2023 se publicó un recordatorio sobre estos riesgos (Ver <https://www.gov.uk/drug-safety-update/fluoroquinolone-antibiotics-suicidal-thoughts-and-behaviour>).
- Las nuevas restricciones establecen que las fluoroquinolonas sólo se deben prescribir cuando otros antibióticos que se recomiendan comúnmente para la infección sean inapropiados. Esto se aplica a todas las indicaciones que se enumeran a continuación. Las situaciones en las que otros antibióticos se consideran inapropiados son aquellas en las que:
 - existe resistencia a otros antibióticos de primera línea recomendados para la infección;
 - otros antibióticos de primera línea están contraindicados en un paciente individual;

- otros antibióticos de primera línea han causado efectos secundarios que obligaron a suspender el tratamiento;
- el tratamiento con otros antibióticos de primera línea ha fracasado.
- Las reacciones adversas graves a las fluoroquinolonas incluyen tendinitis o rotura de tendón, dolor muscular, debilidad muscular, dolor en las articulaciones, hinchazón de las articulaciones, neuropatía periférica y efectos en el sistema

nervioso central. En el resumen de las características del producto y en el folleto de información para el paciente de estos medicamentos se proporciona una lista de posibles efectos secundarios.

- Al informar a través del esquema de la Tarjeta Amarilla, proporcione tanta información como sea posible, incluyendo información sobre números de lote, historial médico, cualquier medicamento concomitante, momento de inicio, fechas de tratamiento y nombre de marca del producto.

Reacciones Adversas

Fármacos que aumentan el riesgo de osteoporosis y fracturas relacionadas

(Drugs Associated with Osteoporosis and Related Fractures)

Worst Pills, Best Pills. Enero 2024

Traducido por Salud y Fármacos; publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2024; 27(2)*

Tags: osteoporosis, fracturas, pérdida de densidad mineral ósea, efectos secundarios medicamentos, corticosteroides, medicamentos para la diabetes, antiepilépticos, heparina, terapia oncológica hormonal, medroxiprogesterona, inhibidores de la bomba de protones, tratamiento tiroideo hormonal, metotrexato, ciclosporina, tacrolimus, ciclofosfamida, potenciar salud ósea.

La osteoporosis es una disminución de la densidad mineral ósea y de la calidad de los huesos que puede acabar debilitándolos, provocando que se puedan producir fracturas con facilidad. Es un problema silencioso, ya que las personas con huesos osteoporóticos pueden no observar ningún cambio en su salud ósea hasta que sufren una fractura, normalmente de cadera, columna o muñeca [1].

Muchos saben que ciertos factores -como el envejecimiento, los bajos niveles de estrógenos en las mujeres (sobre todo después de la menopausia) y una dieta pobre en calcio, proteínas o vitamina D- aumentan el riesgo de osteoporosis y fracturas.

Sin embargo, menos personas son conscientes de que determinados medicamentos -especialmente cuando se toman en las dosis más altas o durante un tiempo prolongado- también se asocian a la osteoporosis y las fracturas. Este aumento del riesgo puede desaparecer o no tras la interrupción del tratamiento. Por lo tanto, conocer los medicamentos que se asocian a estos riesgos es importante, para protegerse a sí mismo y a sus seres queridos.

Corticosteroides

Los corticosteroides sintéticos (también llamados glucocorticoides) son una familia de fármacos esteroideos de origen suprarrenal que se utilizan para tratar muchos problemas de salud, como las enfermedades autoinmunes y ciertas afecciones alérgicas o inflamatorias. Los corticosteroides también se utilizan como terapia inmunosupresora tras los trasplantes de médula ósea y órganos sólidos. Las formulaciones orales de estos medicamentos incluyen dexametasona (Hemady y genéricos), hidrocortisona (Alkindi Sprinkle, Cortef y genéricos), metilprednisolona (Medrol y genéricos) y prednisona (Rayos y genéricos).

Los corticosteroides, que inducen la osteoporosis en función de la dosis y del tiempo, son la causa más frecuente de osteoporosis relacionada con medicamentos [2]. Sin tratamiento, la densidad

mineral ósea empieza a disminuir durante los tres primeros meses tras iniciar el tratamiento con corticosteroides orales, y este efecto adverso alcanza su máximo tras seis meses de uso [3]. Posteriormente, la densidad mineral ósea puede seguir disminuyendo hasta un 3% al año con el uso continuado de estos fármacos.

Es importante destacar que los corticoesteroides inhalados -que se utilizan para tratar el asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica- acarrear un menor riesgo de osteoporosis porque tienden a actuar localmente en las vías respiratorias.

Medicamentos para la diabetes

Dos clases de fármacos que se utilizan para tratar la diabetes tipo 2 se asocian a osteoporosis o fracturas. La primera clase, las tiazolidinedionas -principalmente la pioglitazona (Actos y genéricos)- disminuyen la densidad mineral ósea y aumentan el riesgo de fractura [4]. El aumento en el riesgo de fractura por el uso de estos fármacos se ha producido incluso en mujeres jóvenes sin otros factores de riesgo de osteoporosis.

De otro lado, el uso de inhibidores del cotransportador 2 de sodio-glucosa, a menudo denominados "flozinas" o "gliflozinas", como la canagliflozina (Invokana) y la dapagliflozina (Farxiga), aumenta el riesgo de fracturas [5]. Por ejemplo, en un ensayo clínico pivotal, el uso de canagliflozina provocó un aumento del riesgo de fractura a partir de las 26 semanas de tratamiento y hasta el final del ensayo (unos 6 años) [6]. En ese ensayo, las fracturas eran más probables tras un traumatismo leve (como una caída desde una altura no superior a la de bipedestación) y afectaban a las partes distales de las extremidades superiores e inferiores.

Fármacos para la epilepsia

La epilepsia puede causar fracturas debido a las caídas provocadas por convulsiones o pérdida de conciencia. Además, el uso de cualquiera de los fármacos antiepilépticos -incluyendo la carbamazepina (Carbatrol, Eptol, Equetro, Tegretol, Teril y genéricos), el fenobarbital (Sezaby) y la fenitoína (Dilantin, Phenytek y genéricos)- se ha relacionado con la osteoporosis y el aumento del riesgo de fracturas, tanto en niños como en adultos [7,8].

El riesgo de fractura debido a los fármacos antiepilépticos depende de la dosis acumulada y de la duración del tratamiento. Por lo tanto, los pacientes que toman estos fármacos a largo plazo deben someterse a pruebas de osteoporosis antes y durante el tratamiento.

Heparina

La heparina no fraccionada (sólo genérica) es un anticoagulante inyectable que se utiliza para prevenir y tratar la trombosis venosa profunda (coágulos de sangre en una vena grande) y la embolia pulmonar (coágulos de sangre en el pulmón). El uso prolongado de altas dosis de heparina se asocia a osteoporosis y fracturas [9]. En concreto, hay evidencia de que hasta un tercio de quienes reciben heparina experimentan a largo plazo una reducción de su densidad mineral ósea. Además, fracturas vertebrales sintomáticas han ocurrido en el 2% de las mujeres que tomaban heparina para prevenir coágulos sanguíneos.

Es importante señalar que el uso de heparinas de bajo peso molecular -como la dalteparina (Fragmin) y la enoxaparina (Lovenox y genéricos)- no se ha asociado a una disminución de la densidad mineral ósea ni a un aumento del riesgo de fractura [10].

Terapia hormonal para tratar ciertos tipos de cáncer

Los inhibidores de la aromataza -como el anastrozol (Arimidex y genéricos) y el exemestano (Aromasin y genéricos)- que se utilizan para tratar el cáncer de mama con receptores de estrógenos positivos, disminuyen la densidad mineral ósea y la calidad de los huesos.

Asimismo, el uso de los fármacos inyectables agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina -como la leuprolida (Eligard, Lupron Depot, otras marcas y genéricos) y la triptorelina (Trelstar, Triptodur)-, que se utilizan habitualmente para tratar los cánceres de mama y próstata hormonodependientes, pueden causar pérdida ósea [11]. Concretamente, el uso de estos fármacos se ha relacionado con una disminución de aproximadamente el 6% de la densidad mineral ósea al año.

Medroxiprogesterona

De todos los anticonceptivos hormonales, sólo el fármaco inyectable medroxiprogesterona (Depo-Provera, Depo-Subq Provera y genéricos) se ha asociado con la osteoporosis. Este fármaco puede causar hasta un 8% de pérdida de densidad mineral, especialmente durante los dos primeros años de tratamiento [12].

Por lo tanto, el etiquetado de la medroxiprogesterona lleva una advertencia de recuadro negro - la advertencia más prominente requerida por la FDA - indicando que las mujeres que usan este medicamento pueden perder bastante densidad mineral ósea y que la pérdida ósea es mayor cuanto más largo es el tratamiento [13]. La advertencia también alerta que el uso de medroxiprogesterona durante la adolescencia o la edad adulta temprana disminuye la masa ósea máxima, aumentando el riesgo de futuras fracturas.

Inhibidores de la bomba de protones

El uso de inhibidores de la bomba de protones que bloquean la acidez estomacal, como el dexlansoprazol (Dexilant y genéricos), el esomeprazol (Nexium y genéricos) y el omeprazol (Prilosec y genéricos), se asocia a una disminución de la densidad mineral ósea en la columna lumbar y cadera, así como a un mayor riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales por fragilidad [14].

El riesgo de fractura con el uso de estos fármacos aumenta en pacientes que reciben múltiples dosis diarias de estos fármacos durante al menos un año [15].

Terapia con hormonas tiroideas

Cuando se utilizan en dosis adecuadas, los medicamentos que tratan el hipotiroidismo (tiroides hipoactiva) -como la levotiroxina (Levo-T, Synthroid, Tirosint, otras marcas y genéricos)- no se asocian a una disminución de la densidad mineral ósea [16].

Sin embargo, el uso de dosis de hormonas tiroideas superiores a las necesarias puede causar pérdida ósea [17]. Por lo tanto, se deben realizar análisis de laboratorio de las hormonas tiroideas dos veces al año a todos los que utilizan estos fármacos hormonales a largo plazo, y sus dosis deben ajustarse en consecuencia.

Otros fármacos

Muchos otros fármacos pueden provocar pérdida ósea y fracturas. Entre ellos se encuentran: el fármaco inmunosupresor y oncológico metotrexato (Trexall, Xatmep y genéricos), cuando se utiliza en dosis elevadas. Entre otros ejemplos se incluyen los inmunosupresores que se utilizan en los trasplantes de órganos, como la ciclosporina (Gengraf, Neoral, Sandimmune y genéricos) y el tacrolimus (Astagraf XL, Envarsus XR, Prograf y genéricos).[18]

Además, ciertos fármacos quimioterapéuticos, como la ciclofosfamida (Cytosan y genéricos), se asocian a la osteoporosis.

Qué hacer

Si está tomando un medicamento que puede causar pérdida ósea o fracturas, consulte a su médico para que le cambie el tratamiento por otra alternativa farmacológica segura. Si no es posible, colabore con su médico para utilizar la dosis más baja posible de este medicamento durante el menor tiempo posible.

Cuando se toman estos fármacos, es importante potenciar al máximo la salud ósea consumiendo una dieta equilibrada con cantidades elevadas de calcio y vitamina D, realizando ejercicios diarios de levantamiento de peso -como jardinería, subir escaleras y caminar- y tomando suplementos de calcio o vitamina D, cuando sea necesario [19]. Evitar el consumo de alcohol y el tabaco también es importante.

Consulte a su médico si necesita someterse a pruebas de osteoporosis antes y durante el tratamiento a largo plazo con medicamentos que causan pérdida ósea, como los antiepilépticos y los corticosteroides.

Referencias

- National Institute on Aging. Osteoporosis. November 15, 2022. <https://www.nia.nih.gov/health/osteoporosis>. Accessed October 31, 2023.
- Wang LT, Chen LR, Chen KH. Hormone-related and drug-induced osteoporosis: A cellular and molecular overview. *Int J Mol Sci*. 2023;24(6):5814.
- Hant FN, Bolster MB. Drugs that may harm bone: Mitigating the risk. *Cleve Clin J Med*. 2016;83(4):281-288.
- Panday K, Gona A, Humphrey MB. Medication-induced osteoporosis: Screening and treatment strategies. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2014;6(5):185-202.
- Blau JE, Taylor SI. Adverse effects of SGLT2 inhibitors on bone. *Nat Rev Nephrol*. 2018;14(8):473-474.
- Janssen Pharmaceuticals, Inc. Label: canagliflozin (INVOKANA). July 2023. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/04353s042.205879s0191bl.pdf. Accessed October 31, 2023.
- Nguyen KD, Bagheri B, Bagheri H. Drug-induced bone loss: a major safety concern in Europe. *Expert Opin Drug Saf*. 2018;17(10):1005-1014.
- Panday K, Gona A, Humphrey MB. Medication-induced osteoporosis: Screening and treatment strategies. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2014;6(5):185-202.
- Tannirandom P, Epstein S. Drug-Induced Bone Loss. *Osteoporos Int*. 2000;11(8):637-659.
- Vestergaard P. Drugs causing bone loss. In: Stern PH, ed. *Bone Regulators and Osteoporosis Therapy (Handbook of Experimental Pharmacology, 262)*. Springer; 2020:475-497.
- Nguyen KD, Bagheri B, Bagheri H. Drug-induced bone loss: a major safety concern in Europe. *Expert Opin Drug Saf*. 2018;17(10):1005-1014.
- Ibid*.
- Pfizer Inc. Label: medroxyprogesterone (DEPO-PROVERA). Dec. 2020. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/02046s060s0621bl.pdf. Accessed October 31, 2023.
- Nguyen KD, Bagheri B, Bagheri H. Drug-induced bone loss: a major safety concern in Europe. *Expert Opin Drug Saf*. 2018;17(10):1005-1014.
- Covis Pharma. Label: omeprazole (PRILOSEC). July 2023. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/022056s0261bl.pdf. Accessed October 31, 2023.
- Vestergaard P. Drugs causing bone loss. In: Stern PH, ed. *Bone Regulators and Osteoporosis Therapy (Handbook of Experimental Pharmacology, 262)*. Springer; 2020:475-497.
- Pizzorno J, Pizzorno L. Commonly prescribed and over-the-counter drugs as secondary causes of osteoporosis—part two. *Integr Med*. 2021;20(3):8-14.
- Panday K, Gona A, Humphrey MB. Medication-induced osteoporosis: Screening and treatment strategies. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2014;6(5):185-202.
- Lewiecki EM. Prevention of osteoporosis. *UpToDate*. September 2023.

Medicamentos que interfieren con la placenta y afectan al feto (*Drugs that interfere with the placenta and affect the fetus*) *Prescrire International*, 2024; 33 (256): 47

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

Tags: teratogenia, medicamentos a evitar durante el embarazo, gestación y medicamentos, AINE, anticongestivos, metilfenidato, efedrina, inhibidores de la ECA, diurético, anticoagulante, prostaglandina

- En 2023, los efectos del uso de medicamentos sobre la placenta se han estudiado poco. El conocimiento farmacológico de la sustancia en cuestión ayuda a predecir su impacto sobre el desarrollo y el funcionamiento de la placenta durante todas las etapas del embarazo.

La placenta es un órgano esencial para mantener el embarazo y para el crecimiento intrauterino del feto. Permite el intercambio metabólico entre madre e hijo, secreta hormonas y protege al feto. Cualquier cosa que altere su desarrollo o su funcionamiento puede tener consecuencias clínicas para el feto y la madre, algunas de las cuales son graves, por ejemplo: restricción del crecimiento fetal, parto prematuro o muerte fetal; y aborto espontáneo o complicaciones obstétricas. Hay muchos medicamentos que interfieren con la placenta a través de diversos mecanismos. Sin embargo, en general, se han hecho pocas investigaciones sobre las consecuencias clínicas de los efectos de los medicamentos sobre la placenta. Este artículo se enfoca en los efectos de los medicamentos sobre el desarrollo y el funcionamiento de la placenta, pero no considera otros efectos, como la teratogénesis o la fetotoxicidad.

Antiinflamatorios no esteroides (AINE), como el *ibuprofeno*, el *naproxeno* y el *diclofenaco*, inhiben la síntesis de prostaglandina. Las prostaglandinas son sustancias vasodilatadoras que participan en la implantación del embrión en

el útero. Al principio del embarazo, estos medicamentos acarrear un riesgo de aborto espontáneo por placentación defectuosa.

Diferentes medicamentos disminuyen la perfusión placentaria, en particular: los vasoconstrictores, incluyendo los antiplaquetarios, como los triptanos, los derivados del cornezuelo y los inhibidores del péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), como el *erenumab*; los simpaticomiméticos que se usan como descongestivos nasales, como la *efedrina*, la *nafazolina*, la *fenilefrina*, la *pseudoefedrina*, la *oximetazolina* y el *tuaminoheptano*; y las anfetaminas, como el *metilfenidato*. Por lo tanto, acarrear un riesgo de restricción del crecimiento fetal, que puede llegar a ser mortal, y de infarto placentario, hipertensión gestacional o incluso muerte fetal. Según un estudio realizado en EE UU, la renovación de las recetas de *metilfenidato* entre las semanas 8 y 18 de gestación se asoció a un riesgo más alto de preeclampsia y parto prematuro en comparación con quienes no se expusieron al medicamento.

Los diuréticos y algunos hipotensores como los inhibidores de las enzimas convertidoras de angiotensina (ECA) o los inhibidores o los bloqueadores de los receptores de angiotensina II (BRA), así como el *aliskiren*, un inhibidor de la renina, disminuyen el volumen sanguíneo materno y la perfusión placentaria, y, por tanto, el intercambio entre la madre y el feto. Durante el segundo y el tercer trimestre del embarazo, esta reducción de la perfusión podría afectar el crecimiento fetal y provocar hipotensión fetal.

Algunos medicamentos acarrear un riesgo de trombosis, y si ocurre en la placenta o el cordón umbilical puede afectar el intercambio entre la madre y el feto. Los medicamentos en

cuestión incluyen a los neurolepticos que se usan como antipsicóticos o antieméticos, a los inhibidores de la Janus quinasa, como el *tofacitinib* —autorizado para diferentes indicaciones, que incluyen la artritis reumatoide y la colitis ulcerosa— y al anticuerpo anti-IgE *omalizumab*, autorizado en particular para tratar el asma.

Algunos medicamentos aumentan la presión arterial, como la *venlafaxina*, un antidepresivo de la clase de los inhibidores de la recaptación de la serotonina y la noradrenalina, las anfetaminas, como el *metilfenidato* y el *bupropión*, y los corticoesteroides. El aumento de la presión arterial es un factor de riesgo para la preeclampsia, un trastorno que aparentemente se asocia a las anomalías placentarias y a trastornos vasculares maternos.

Algunos anticoagulantes, como los antagonistas de la vitamina K y los antiagregantes plaquetarios, por ejemplo, el *clopidogrel*, así como los trombolíticos y algunos antibióticos acarrear un riesgo de hemorragias, que pueden afectar a los vasos sanguíneos placentarios y a la interfaz uteroplacentaria, y en ocasiones pueden ser graves. Provocan un hematoma retroplacentario que puede causar un desprendimiento prematuro de la placenta (abrupción), con consecuencias graves, ocasionalmente mortales, para el feto y la madre (**a,b**).

Los análogos de la prostaglandina E1, como el *misoprostol* y el *gemeprost*, y los análogos de la prostaglandina E2

dinoprostona y sulprostona, autorizados principalmente para inducir el parto, provocan contracciones uterinas y conllevan un riesgo de desprendimiento placentario.

Los inhibidores del EGFR (receptor del factor de crecimiento epidérmico), como el *gefitinib*, los inhibidores del VEGF (factor de crecimiento del endotelio vascular), como el *bevacizumab*, los perturbadores endocrinos, los inductores o inhibidores enzimáticos y los inmunosupresores también pueden actuar sobre la placenta y alterar su funcionamiento.

Notas

a- Las heparinas, incluyendo la heparina no fraccionada, no aumentan el riesgo de hemorragia neonatal ya que no atraviesan la placenta, pero acarrear un riesgo de hemorragia uteroplacentaria.

b- Para las mujeres con riesgo de preeclampsia, la toma diaria de una dosis baja de aspirina tiene un balance riesgo-beneficio favorable: reduce el riesgo de preeclampsia y de muerte fetal o neonatal sin presentar un riesgo desproporcionado de hemorragias.

La lista completa de las referencias citadas en el artículo original de *Prescrire* se puede solicitar por correo electrónico a contact@prescrire.org.

Incidencia, características y factores de riesgo de las reacciones adversas musculares asociadas a fármacos: un estudio retrospectivo de pacientes hospitalizados en condiciones habituales. (*Incidence, characteristics, and risk factors of drug-associated muscle adverse reaction: a retrospective real-world study of inpatients*)

Zhao A, Guo D, Zhu M, Gao A, Li P, Fu A.

Eur J Clin Pharmacol. 2024 Mar 5. doi: 10.1007/s00228-024-03662-0

<https://link.springer.com/article/10.1007/s00228-024-03662-0>

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

Tags: eventos adversos de tipo muscular, fármacos miotóxicos, rhabdomiólisis, levofloxacina, pregabalina, parecoxib, antiinfecciosos

Resumen

Objetivo: Analizar las características clínicas, la incidencia y la distribución de las reacciones adversas de tipo muscular asociadas a los medicamentos (RAMAM) entre los pacientes hospitalizados en condiciones habituales, para aportar referencias valiosas para el uso clínico de los medicamentos.

Métodos: Se realizó un monitoreo retrospectivo automático de los pacientes hospitalizados entre el 1 de mayo de 2022 y el 30 de abril de 2023, para recopilar información sobre las reacciones adversas a los medicamentos (RAM) de estos pacientes y hacer análisis posteriores.

Resultados: Entre las 102.430 hospitalizaciones, se identificaron 1106 casos de RAMAM, lo que arrojó una incidencia de 1,08%, incluyendo 125 casos de rhabdomiólisis, con una incidencia de 0,12%. El 75% de los pacientes experimentaron reacciones adversas de tipo muscular dentro de los 5 días siguientes a la

toma de la medicación, y la mediana de su nivel de creatina cinasa (CK) fue de 420,4 UI/L. Los factores de riesgo de RAMAM incluyen edad inferior a 65 años, sexo masculino, obesidad, hipertensión, insuficiencia hepática y renal, y anemia. No se observó correlación significativa entre la duración de la cirugía y la elevación de la CK, mientras que el propio procedimiento quirúrgico tuvo un impacto. Los 114 fármacos asociados fueron predominantemente medicamentos para el sistema nervioso, antiinfecciosos para uso sistémico y medicamentos para el sistema cardiovascular, siendo la levofloxacina, la pregabalina y el parecoxib los medicamentos más frecuentemente asociados.

Conclusión: Los profesionales sanitarios deben estar atentos a los pacientes que exhiban los factores de riesgo identificados. El monitoreo de la creatina cinasa y los índices relacionados cuando se usan fármacos miotóxicos es crucial para prevenir reacciones adversas graves, para preservar, en última instancia, la calidad de vida de los pacientes.

Enterocolitis y otras manifestaciones de toxicidad gastrointestinal asociada a inmunoterapia y terapia blanco: una revisión para el gastroenterólogo

O. Gómez Escudero

Revista de Gastroenterología de México 2024;89(1):89-105 <https://doi.org/10.1016/j.rgmxen.2023.11.001>

Resumen

Los nuevos tratamientos oncológicos, particularmente la inmunoterapia (IT), han venido a revolucionar el tratamiento de neoplasias malignas en estadios avanzados. Los inhibidores de los puntos de control son la principal forma de IT y actúan aumentando la actividad de las células T y la respuesta inmune del organismo contra las células neoplásicas. La terapia blanco es otra forma de IT que actúa mediante inhibición de oncogenes o vías de inflamación y angiogénesis tumoral. Sin embargo, estos mecanismos de destrucción tumoral pueden interferir con la tolerancia inmune del huésped o con los mecanismos de reparación tisular epitelial, y predisponer a efectos secundarios inmunomediados que pueden afectar múltiples órganos, incluyendo el tracto digestivo. Las manifestaciones gastrointestinales de daño por IT pueden ir desde mucositis de

bajo grado hasta ulceración y en algunos casos necrosis y perforación, y pueden afectar cualquier parte del tubo digestivo, con mayor afección del intestino delgado y colon, con un patrón similar al observado en enfermedad inflamatoria intestinal. La manifestación clínica más común es diarrea crónica. El diagnóstico diferencial incluye infecciones enteropatógenas, particularmente por gérmenes oportunistas, efecto secundario de medicamentos, y otros trastornos inflamatorios y malabsortivos. El tratamiento depende de la severidad del daño, y puede incluir desde antidiarreicos y rehidratación en forma externa en casos leves, hospitalización, esteroides sistémicos y suspensión temporal de la IT en casos moderados, e inmunosupresores o agentes biológicos, y suspensión definitiva de la IT en casos severos.

Autoridades niponas inspeccionan fábrica de la farmacéutica vinculada a problemas de salud

Forbes, 30 de marzo de 2024

<https://www.forbes.com.mx/autoridades-niponas-inspeccionan-fabrica-de-la-farmaceutica-vinculada-a-problemas-de-salud/>

Hasta la fecha, se han notificado cinco fallecimientos y 110 hospitalizaciones de personas con enfermedades renales y otras patologías tras haber consumido unas pastillas que contenían arroz de levadura roja

EFE.- Las autoridades japonesas llevaron a cabo este sábado una inspección en una fábrica de la farmacéutica cuyos suplementos dietéticos han sido vinculados con cinco fallecimientos y más de un centenar de hospitalizaciones.

Funcionarios del Ministerio de Salud y de la prefectura de Osaka llevaron a cabo la inspección en la planta de Kobayashi Pharmaceutical ubicada en esa región, en el marco de la investigación de las autoridades niponas y de la propia compañía para tratar de esclarecer las causas de esos problemas de salud.

Hasta la fecha, se han notificado cinco fallecimientos y 110 hospitalizaciones de personas con enfermedades renales y otras patologías tras haber consumido unas pastillas de la firma que contenían arroz de levadura roja, un tipo de este cereal fermentado, que se vendían como un suplemento capaz de reducir el colesterol.

La empresa anunció que había hallado ácido puberúlico en algunos de los suplementos, un compuesto natural que podría haberse derivado del proceso de fermentación, aunque por el

momento se desconoce si es el factor causante de los problemas sanitarios.

El Ministerio de Salud señaló que este compuesto puede ser tóxico en ciertas dosis.

La farmacéutica, tras comenzar a recibir durante los pasados meses de enero y febrero notificaciones de médicos sobre los supuestos problemas de salud causados por sus productos, ha retirado del mercado unos 300,000 envases de tres tipos de suplementos alimentarios que contenían arroz de levadura roja ('beni-koji' en japonés).

Además de los productos mencionados, la empresa distribuyó arroz de levadura roja a otras 52 empresas nacionales y extranjeras, a las que ha solicitado que retiren sus productos en caso de que pudieran estar también afectados.

Se cree que otras 173 empresas habrían comprado materias primas que se produjeron en Kobayashi a través de ese medio centenar.

Además de Japón, la farmacéutica señaló que los productos afectados estaban también a la venta en Taiwán, a través de una firma intermediaria, así como en China a través de plataformas de comercio electrónico.

Amivantanab. Un estudio de farmacovigilancia de acontecimientos adversos cardiovasculares relacionados con amivantamab que utiliza la base de datos del sistema de notificación de acontecimientos adversos de la FDA (FAERS)

(A real-world pharmacovigilance study of amivantamab-related cardiovascular adverse events based on the FDA adverse event reporting system (FAERS) database).

Sun, R., Ning, Z., Qin, H. et al.

Sci Rep 14, 9552 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41598-024-55829-5>

<https://www.nature.com/articles/s41598-024-55829-5.pdf> (de libre acceso en inglés)

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

Tags: toxicidad cardiovascular, enfermedades tromboticas venosas, trombosis venosa, presión arterial anormal, arritmia, derrame pericárdico

Resumen

Amivantamab es el primer anticuerpo de doble especificidad dirigido al receptor del crecimiento epidérmico (*epidermal growth factor receptor o EGFR*) y factor de transición mesénquima-epitelio (mesenchymal-epithelial transition factor o MET), que se ha aprobado para el tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) localmente avanzado o metastásico con mutaciones de inserción del exón 20 de EGFR. En el estudio CHRYSALIS no se han informado toxicidades cardiovasculares relacionadas con amivantamab. Sin embargo, se desconoce la aparición de eventos cardiovasculares en la práctica clínica.

Para investigar exhaustivamente las características clínicas, los tiempos de aparición y los resultados de las toxicidades cardiovasculares asociadas con amivantamab, se consultó retrospectivamente la base de datos del Sistema de notificación de eventos adversos (FAERS) de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) desde el primer trimestre de 2019 hasta el segundo trimestre de 2023, con el objetivo de extraer informes de eventos adversos (EA) cardiovasculares asociados con amivantamab.

Para realizar el análisis de desproporcionalidad, se calcularon las notificaciones de odds ratio (en inglés Reporting Odds Ratio) y

los componentes de información (CI) utilizando fórmulas de transformación de contracción estadística y se consideró estadísticamente significativo un límite inferior del intervalo de confianza (IC) del 95% para ROR (ROR025) > 1 o CI (IC025) > 0 con al menos 3 notificaciones.

Se identificaron un total de 20.270.918 registros elegibles, de los cuales 98 registros estaban relacionados con eventos cardiovasculares asociados a amivantamab. Cuatro categorías de eventos cardiovasculares dieron señales positivas: enfermedades tromboticas venosas, presión arterial anormal, arritmia y derrame pericárdico. Las enfermedades tromboticas venosas y la presión arterial anormal fueron las dos señales más frecuentes. La mediana del tiempo de aparición de los efectos adversos cardiovasculares fue de 33 días. La incidencia acumulada a los 90 días fue del 100% para insuficiencia cardíaca, del 75% para ictus, del 63,16% para arritmias, del 50% para muerte súbita y del 44,18% para enfermedades tromboticas venosas.

La muerte representó el 16,3% de todos los efectos adversos cardiovasculares asociados con amivantamab. Las tasas de mortalidad por eventos cardiovasculares adversos mayores alcanzaron hasta el 60%. Este estudio de farmacovigilancia exploró sistemáticamente los eventos adversos cardiovasculares de amivantamab y proporcionó nuevas señales de seguridad basadas en información de seguridad existente. Es fundamental realizar una vigilancia temprana e intensa y se debe prestar atención a las señales de alto riesgo.

Anticonceptivos. Comparación del riesgo de trombosis venosa profunda al utilizar una combinación de dos anticonceptivos orales: Noretindrona/etinilestradiol y drospirenona/etinilestradiol. (Comparing the risk of deep vein thrombosis of two combined oral contraceptives: Norethindrone/ethinyl estradiol and drospirenone/ethinyl estradiol).

Stalas J, Morris R, Bu K, von Barga K, Largmann R, Sanford K, Vandeventer J, Han W, Cheng F.

Heliyon. 2024;10(5):e26462. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e26462.

[https://www.cell.com/heliyon/fulltext/S2405-8440\(24\)02493-9](https://www.cell.com/heliyon/fulltext/S2405-8440(24)02493-9) (de libre acceso en inglés)

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

Tags: efectos adversos contraceptivos orales, trombosis venosa profunda, FAERS, TVP, peligros de la contracepción, prevención embarazos indeseados

Resumen

Antecedentes: En mujeres que reciben anticonceptivos orales combinados se han notificado eventos adversos que consisten en trombosis venosa profunda (TVP). El noretindrona/etinil estradiol (NET/EE) y la drospirenona/etinil estradiol (DRSP/EE) son dos anticonceptivos hormonales que se administran por vía oral que se usan con frecuencia en EE UU y que difieren en su componente de progestina.

Objetivo: El objetivo de este estudio fue determinar la asociación entre el componente de progestina de un

anticonceptivo oral combinado y el riesgo de TVP en pacientes que toman anticonceptivos orales para el control de la natalidad utilizando datos derivados del Sistema de Reporte de Eventos Adversos (FAERS).

Métodos: Se comparó el riesgo de TVP entre los pacientes que habían tomado NET/EE con los que habían tomado la formulación DRSP/EE para el control de la natalidad. Además, se evaluó la edad como posible factor de confusión y se comparó la gravedad del desenlace de los diagnosticados con TVP entre los dos grupos. Por último, se utilizó minería de reglas de asociación para identificar posibles interacciones medicamentosas que resultaran en un alto riesgo de TVP.

Resultados: La TVP fue la cuarta reacción adversa más frecuente reportada en pacientes que tomaron DRSP/EE, con 8.558 casos y el decimoséptimo evento adverso notificado con mayor frecuencia entre las tratadas con NET/EE, con 298 casos. Se encontró que la edad fue un factor de confusión significativo para los usuarios de DRSP/EE con respecto al riesgo de TVP en todos los grupos de edad evaluados: 20 a 30 años (ROR = 1,33, IC 95% 1,23-1,45), mayores de 30 y hasta 40 años (ROR = 2,16, IC 95% 1,98-2,35) y mayores de 40 años (ROR = 3,69, IC 95% 3,37-4,04). Sin embargo, el aumento del riesgo solo fue estadísticamente significativo para las pacientes de más de 40 años que tomaban NET/EE (ROR = 1,98, 95% IC 1,36-2,88). Los pacientes que habían tomado DRSP/EE y el corticosteroide prednisona simultáneamente tuvieron un aumento de

aproximadamente 3 veces en el riesgo de TVP (ROR = 2,77, IC 95% 2,43-3,15) en relación con individuos que sólo habían tomado DRSP/EE.

Conclusión: Según este análisis, existe un mayor riesgo de desarrollar la trombosis venosa profunda (TVP) cuando se utiliza el anticonceptivo hormonal drospirenona/etinil estradiol (DRSP/EE) que cuando se toma noretindrona/etinil estradiol (NET/EE). Además, se identificó una interacción farmacológica posiblemente significativa entre diferentes formulaciones de anticonceptivos y prednisona. Esta interacción puede resultar en un riesgo elevado de TVP debido a un deterioro sinérgico de la fibrinólisis y una disminución en la producción de plasmina.

Antiinflamatorios no esteroideos. Efectos adversos de los fármacos antiinflamatorios no esteroideos: artículo de revisión

(Adverse effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: review article)

Maldonado Maldonado D A, Segovia Cañar L C, Fuel Quimbiulco ED et al.

LATAM Revista Latinoamericana de Ciencias Sociales y Humanidades, 2014; 5(1), 1735 – 1749.

<https://doi.org/10.56712/latam.v5i1.1706>

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

Tags: AINE, seguridad de los AINE, eventos adversos por consumo de AINE

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) tienen propiedades analgésicas, antipiréticas y antiinflamatorias, son ampliamente utilizados para el tratamiento del dolor, la fiebre y la inflamación, pero al mismo tiempo son causantes de efectos adversos gastrointestinales, renales, cardiovasculares, entre otros, que incluso pueden comprometer la vida del paciente. Concientizar a los profesionales de la salud a tener mayor precaución a la hora de prescribir AINE, con el fin de evitar en lo posible los efectos adversos. En enero del 2024 se realizó una revisión sobre los

efectos adversos de los AINE, la búsqueda incluyó las bases de datos de PubMed, MEDLINE, EMBASE y Google Académico de los últimos 5 años. Se encontró un total de veinte artículos con lo cual se recopiló la descripción de los efectos adversos de dichos fármacos. Los profesionales de la salud deben tener mayor precaución a la hora de prescribir un AINE, es necesario conocer los factores dependientes del paciente y del tratamiento que pueden influir en la generación de efectos adversos, ya que el uso excesivo o prolongado pueden poner en riesgo incluso la vida del paciente.

Antipsicóticos. Múltiples eventos adversos asociados con el uso de antipsicóticos por personas con demencia: estudio de cohortes emparejadas basado en la población

(Multiple adverse outcomes associated with antipsychotic use in people with dementia: population based matched cohort study)

Mok P L H, Carr M J, Guthrie B, Morales D R, Sheikh A, Elliott R A et al.

BMJ 2024; 385 :e076268 doi:10.1136/bmj-2023-076268 (de libre acceso en inglés)

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

Tags: antipsicóticos, demencia, accidente cerebrovascular, tromboembolismo venoso, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca, arritmia ventricular, fractura, neumonía, lesión renal aguda

Resumen

Objetivo. Analizar los riesgos de eventos adversos múltiples asociados con el uso de antipsicóticos en personas con demencia.

Diseño. Estudio de cohorte emparejado basado en la población.

Contexto. Datos vinculados de atención primaria, hospitales y mortalidad de Clinical Practice Research Datalink (CPRD), Inglaterra.

Población. Adultos (≥ 50 años) que recibieron un diagnóstico de demencia entre el 1 de enero de 1998 y el 31 de mayo de 2018 (n=173 910, 63,0% mujeres). Cada nuevo usuario de antipsicóticos (n=35 339, 62,5% mujeres) fue emparejado con

hasta 15 no usuarios mediante un muestreo de densidad de incidencia.

Principales medidas de resultado. Los resultados principales fueron accidente cerebrovascular, tromboembolismo venoso, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca, arritmia ventricular, fractura, neumonía y lesión renal aguda, estratificados por períodos de uso de antipsicóticos, calculando los riesgos absolutos a partir de la incidencia acumulada en usuarios de antipsicóticos versus comparadores emparejados. También se investigó un resultado no relacionado (control negativo) de apendicitis y colecistitis combinadas para detectar posibles factores de confusión que no se hubieran tenido en cuenta.

Resultados. En comparación con la no-utilización, cualquier uso de antipsicóticos se asoció con un mayor riesgo de todos los resultados, excepto la arritmia ventricular. El uso actual (90 días después de la prescripción) se asoció con riesgos elevados de

neumonía (cociente de riesgo 2,19; intervalo de confianza (IC) del 95 %: 2,10 a 2,28), lesión renal aguda (1,72, 1,61 a 1,84), tromboembolismo venoso (1,62, 1,46 a 1,80), accidente cerebrovascular (1,61, 1,52 a 1,71), fractura (1,43, 1,35 a 1,52), infarto de miocardio (1,28, 1,15 a 1,42) e insuficiencia cardíaca (1,27, 1,18 a 1,37).

No se observó un aumento del riesgo para el resultado del control negativo (apendicitis y colecistitis). En los 90 días posteriores al inicio del tratamiento, la incidencia acumulada de neumonía entre los usuarios de antipsicóticos fue del 4,48% (del 4,26% al 4,71%) frente al 1,49% (del 1,45% al 1,53%) en la cohorte

Baricitinib o tofacitinib: aumento del riesgo de trombosis venosa o arterial (continuación)

(*Baricitinib or tofacitinib: increased risk of venous or arterial thrombosis (continued)*)

Prescrire International 2024; 33 (258): 105

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

Tags: Olumiant, Xeljanz, inhibidores de la Janus quinasa, tromboembolismo arterial, tromboembolismo venoso

El *baricitinib* (Olumiant) y el *tofacitinib* (Xeljanz) son inhibidores de la Janus quinasa que se administran por vía oral para tratar diferentes enfermedades inflamatorias crónicas de tipo reumatológico, intestinal o cutáneo. Exponen a los pacientes a los efectos adversos comunes a todos los inmunosupresores. En comparación con los inhibidores del FNT alfa, conllevan un mayor riesgo de trastornos tromboembólicos y cáncer, por lo que se deberían usar únicamente como último recurso [1].

Un estudio epidemiológico que utilizó datos del seguro de salud francés evaluó el riesgo de tromboembolismo arterial y venoso en pacientes tratados con *baricitinib* o *tofacitinib*. Este estudio incluyó a 5870 pacientes que habían recibido un reembolso por la compra de *baricitinib* o *tofacitinib* entre noviembre de 2017 y junio de 2019, casi todos padecían artritis reumatoide. Durante este período, 92 de estos pacientes (mediana de edad de 65,7 años) experimentaron eventos tromboembólicos venosos o arteriales: 61 habían recibido *baricitinib* y 31 *tofacitinib*. El 59% sufrió una trombosis arterial y el 41% trombosis venosa o embolia pulmonar. La mediana del intervalo de tiempo entre el comienzo de la exposición al *baricitinib* o el *tofacitinib* hasta la aparición de los eventos arteriales fue de 6,1 meses, y para la aparición de eventos tromboembólicos venosos 4,6 meses [2].

En este estudio, los pacientes actuaron como sus propios controles. La incidencia de eventos tromboembólicos durante los

emparejada de no usuarios (diferencia del 2,99%, IC95% 2,77% a 3,22%).

Conclusiones. El uso de antipsicóticos en adultos con demencia, en comparación con los que no los usan se asoció con mayores riesgos de accidente cerebrovascular, tromboembolismo venoso, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca, fractura, neumonía y lesión renal aguda, pero no con arritmia ventricular. La gama de resultados adversos fue más amplia de lo que se había destacado anteriormente en las alertas regulatorias, y los riesgos más altos se presentaron poco después del inicio del tratamiento.

períodos de exposición a uno de estos dos inhibidores de la Janus quinasa se comparó con la incidencia durante los períodos previos a la exposición durante al menos una semana [2].

En comparación con el período sin exposición, el riesgo relativo de experimentar un evento tromboembólico arterial, expresado por la razón de tasas de incidencia (IRR), fue de 9,3 (intervalo de confianza del 95% [IC95] 3,7-23,3). Este aumento del riesgo persistió durante los 30 días posteriores a la exposición. Se obtuvieron resultados similares para los tromboembolismos venosos (IRR 8,3; IC95 3,4-20), y este aumento del riesgo también persistió durante los 30 días posteriores a la exposición [2].

En la práctica, los pacientes que toman un inhibidor de la Janus quinasa, como *baricitinib* o *tofacitinib*, se exponen a un aumento del riesgo de trombosis venosa y arterial, y de embolia pulmonar. En la mayoría de los casos, existen tratamientos alternativos con un balance riesgo-beneficio más favorable.

Referencias

1. Prescrire Editorial Staff “Janus kinase inhibitors: higher incidence of serious adverse effects and death than with TNF-alpha inhibitors” *Prescrire Int* 2023; 32 (248): 131.
2. Gouverneur A et al. “JAK inhibitors and risk of major cardiovascular events or venous thromboembolism: a self-controlled case series study” *Eur J Clin Pharmacol* 2022; 78: 1981-1990.

Clomifeno: alteraciones visuales graves y, en ocasiones, irreversibles

(*Clomifene: serious, sometimes irreversible, vision disorders*)

Prescrire International, 2024; 33 (256): 48

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

Tags: Clomid, alteraciones visuales, palinopsia

En 2023, un equipo de EE UU publicó el caso clínico de una mujer de 39 años que, durante tres días, había tomado 100 mg diarios de *clomifeno* (Clomid u otras marcas), un agonista/antagonista del estrógeno que se usa para tratar la infertilidad induciendo la ovulación. La mujer refirió alteraciones

visuales caracterizadas por una estela borrosa con varias imágenes que permanecían detrás de su mano cuando la movía a través de su campo visual, es decir, palinopsia (la imagen permanece en la retina después de que el objeto ya no está a la vista). Se interrumpió el *clomifeno*, y la palinopsia remitió lentamente; se solucionó por completo en 10 días [1]. Se han publicado otros casos clínicos de palinopsia asociados al

clomifeno; en algunos casos, la palinopsia persistió durante meses o incluso años después de que se detuviera la exposición al medicamento [1].

En 2023, la ANSM (Agencia francesa de Productos para la Salud) advirtió sobre el riesgo de alteraciones visuales graves asociadas al *clomifeno* [2,3].

Por lo general, estas alteraciones son reversibles, y su incidencia aumenta con las dosis altas o la exposición prolongada. Se desconoce el mecanismo subyacente [2,3].

Las anomalías observadas incluyen visión borrosa, percepción de puntos brillantes o intermitentes, palinopsia, aumento de la sensibilidad a la luz (fotofobia), dolor ocular, anomalías de la acomodación ocular y escotoma [2,3]. También se ha descrito la pérdida parcial o total de la visión, reversible o permanente.

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

Worst Pills, Best Pills. Febrero 2024

Traducido por Salud y Fármacos; publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2024; 27(2)*

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

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

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

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

Los IBP conllevan un mayor riesgo de efectos adversos graves que otros medicamentos alternativos, por lo que se deben reservar para tratar a pacientes con enfermedades graves, como la úlcera péptica, y para quienes toman determinados medicamentos

Además, se han notificado casos de neuritis óptica, neuropatía óptica isquémica, oclusión de la vena central de la retina, desprendimiento de retina y desprendimiento de vítreo [2].

En la práctica, es importante informar a las pacientes tratadas con *clomifeno* sobre el riesgo de alteraciones visuales, que pueden ocurrir tiempo después de interrumpir el tratamiento, y aconsejarles que busquen atención médica rápidamente si se presentan alteraciones visuales inusuales.

Referencias

1. McMillan-Castanares N et al. "Short term palinopsia after three doses of clomiphene: A case report" *Case Rep Womens Health* 2023; 37 (online): 3 pages.
2. ANSM "Lettre aux professionnels de santé. Clomid 50 mg, comprimé: risque de troubles visuels graves (cécité)" 7 June 2023: 3 pages.
3. US FDA "Full prescribing information-Clomid" July 2017.

que se sabe que dañan la mucosa del estómago (por ejemplo, antiinflamatorios no esteroideos o AINE).

Inhibidores de la bomba de protones disponibles

La FDA aprobó el omeprazol (Prilosec y genéricos), el primer fármaco de su clase en EE UU, en 1989. Los IBP que se venden sin receta están disponibles desde 2003 [4]. La FDA ha aprobado IBP en diversas formulaciones. El omeprazol, un IBP, también se comercializa en combinación con bicarbonato de sodio, un antiácido (ver cuadro). Todos los IBP están disponibles en versiones genéricas [5].

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

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

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

***Marcas de IBP de venta libre.*

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

todos los IBP. Sin embargo, la agencia rechazó nuestra petición de exigir advertencias de recuadro negro [7].

La FDA ha aprobado el uso de IBP de venta libre durante un máximo de 14 días cuando se experimenta acidez estomacal al menos dos días a la semana [8]. La FDA ha aprobado los IBP de venta con prescripción como tratamiento de la acidez estomacal asociada a la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) durante periodos de tiempo más largos [9,10]. Algunos IBP también están aprobados para tratar otros problemas de salud, como ciertos tipos de esofagitis erosiva (inflamación y erosión del esófago), úlceras pépticas (de estómago o duodeno), incluyendo las causadas por AINES, síndrome de Zollinger-Ellison (un problema poco frecuente que provoca una producción excesiva de ácido estomacal) e infección estomacal causada por una bacteria llamada *Helicobacter pylori* (junto con ciertos antibióticos).

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

Problemas de seguridad importantes en la etiqueta del medicamento

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

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

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

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

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

(inflamación del colon). Aunque no se incluye en la etiqueta del fármaco, hay también alguna evidencia de que el uso prolongado de IBP aumenta el riesgo de otras infecciones, como la neumonía, y el sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado [18].

Lesión renal. Existe evidencia de que el tratamiento con IBP durante largos periodos de tiempo puede aumentar el riesgo de daño renal, incluyendo la enfermedad renal crónica, y también puede facilitar la progresión a la enfermedad renal terminal [19]. Sin embargo, la advertencia que figura en la etiqueta del medicamento actualmente sólo incluye el aumento del riesgo de nefritis intersticial aguda, un tipo específico de enfermedad renal.

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

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

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

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

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

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

Qué hacer

Dado que los IBP se asocian a efectos adversos graves, sobre todo cuando se toman durante periodos prolongados, estos fármacos sólo se deben tomar en caso de afecciones graves (como la úlcera péptica y enfermedades raras en las que aumenta mucho la secreción de ácido estomacal) y para protegerse de los efectos nocivos de los AINE sobre la mucosa del estómago. Además, tenga en cuenta que los IBP tardan varios días en hacer efecto, por lo que no son una buena opción para aliviar rápidamente la acidez estomacal. Si padece una afección o enfermedad para la que los IBP son el tratamiento adecuado, comente con su médico cómo garantizar el uso de estos fármacos a la dosis eficaz más baja y durante el menor tiempo posible. Además, solicite una "estrategia de salida" que disminuya su dosis de IBP gradualmente para evitar la hipersecreción ácida de rebote [28].

Referencias

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

Mianserina, mirtazapina: hipersexualidad (Mianserin, mirtazapine: hypersexuality)

Prescrire International 2024; 33 (258): 106

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

Tags: violencia sexual, violencia sexual como efecto adverso de medicamentos, orgasmo espontáneo, agresividad sexual

En la conferencia anual de la Sociedad Francesa de Farmacología y Terapéutica de 2023, un centro regional de farmacovigilancia francés notificó una serie de siete casos de desinhibición sexual

en pacientes que tomaban el antidepresivo *mianserina* [1]. La mediana de la edad de los pacientes era de 83 años, lo que coincide con el rango etario de los pacientes expuestos a la *mianserina* en Francia [1].

Los síntomas que se informaron fueron orgasmos espontáneos, comentarios inapropiados de índole sexual, aumento de la libido, aumento de la masturbación, exhibicionismo, un intento de violación y un intento de forzar a alguien a besarse [1].

Los trastornos ocurrieron entre los dos días y los siete meses después de haber empezado a tomar *mianserina* o después de aumentar la dosis diaria. Cinco pacientes también estaban tomando otros medicamentos que pueden inducir hipersexualidad o padecían trastornos como demencia. En los siete casos, los trastornos se resolvieron después de interrumpir la *mianserina* o después de reducir la dosis [1].

La *mianserina* tiene actividad noradrenérgica y serotoninérgica. También es un antihistamínico H1 potente, lo que explica sus efectos sedantes. Se desconocen los mecanismos que provocan la desinhibición sexual [2-5].

En EE UU, la información para la prescripción disponible para Norset, que contiene *mirtazapina* (un medicamento muy relacionado con la *mianserina*) menciona, entre sus efectos adversos, que aumenta la libido. Se ha publicado un caso de aumento de la libido y orgasmos espontáneos en una mujer de 51

años: los síntomas se exacerbaron después de aumentar la dosis de *mirtazapina* y se resolvieron después de interrumpirla [6,7].

En la práctica, cuando se observa una desinhibición sexual problemática en un paciente que toma *mianserina*, puede ser recomendable observar el efecto de discontinuar el medicamento y, de ser necesario, elegir un tratamiento alternativo. Esto también aplica a la *mirtazapina*, aunque en marzo de 2023 no se mencionaba este riesgo en el RCP francés [3].

Referencias

- Richard H et al. "Mianserin-induced sexual behaviour disorders: A case series, Poster PM1-027" *Fundam Clin Pharmacol* 2023; 37 (suppl.1): 63 + complete version 1 page.
- ANSM "data.ansm; Chlorhydrate de miansérine" accessed 20 July 2023.
- ANSM "RCP-Miansérine Sandoz" 29 August 2023 + "Norset" 30 March 2023.
- Prescrire Rédaction "Miansérine et mirtazapine" *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2023.
- Dolberg OT et al. "Relief of serotonin selective reuptake inhibitor induced sexual dysfunction with low-dose mianserin in patients with traumatic brain injury" *Psychopharmacology* 2002; 161: 404-407.
- US FDA "Full prescribing information-Remeron" November 2021.
- Shalev H et al. "A case of mirtazapine-induced spontaneous orgasms in a female patient" *J Psychopharmacol* 2009; 23 (1): 109-110.

Lecciones sobre la seguridad del paciente a partir del caso del Montelukast, medicamento para el asma y la alergia (SINGULAIR y genéricos) (*Patient Safety Lessons From the Asthma and Allergy Drug Montelukast (SINGULAIR and generics) Worst Pills, Best Pills*. Abril, 2024

Traducido por Salud y Fármacos; publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2024; 27(2)

Tags: montelukast, Singulair, advertencia en recuadro, FDA, comunicación efectiva, farmacovigilancia, tendencias de prescripción, comunicación de efectos adversos graves, efectos adversos neuropsiquiátricos, suicidio, seguridad del paciente.

Comunicar eficazmente la información importante sobre la seguridad de los medicamentos es un desafío. Incluso cuando la FDA exige la inclusión de una advertencia en recuadro -la advertencia más destacada de la agencia- en la información para la prescripción de un medicamento, los pacientes y los médicos pueden no ser conscientes o no cambiar el uso que hacen del medicamento.

Como *The New York Times* destacó recientemente, los efectos adversos graves sobre la salud mental de Montelukast, un fármaco para el asma y la alergia (SINGULAIR y genéricos), son un ejemplo sorprendente de este desafío [1]. Poco tiempo después de que la FDA aprobara inicialmente el montelukast en 1998, el Grupo de Investigación en la Salud de *Public Citizen* lo clasificó como fármaco **No Usar**. Ninguno de los beneficios limitados de montelukast es excepcional, mientras que sí tiene riesgos únicos, como los efectos adversos neuropsiquiátricos. No obstante, en EE UU, cada año más de 12 millones de personas, en su mayoría adultos, pero también alrededor de 1,5 millones de niños, reciben al menos una prescripción de este medicamento [2]. A diferencia de los medicamentos inhalados para el asma o la rinitis alérgica, que suelen tomarse varias veces al día, montelukast es una pastilla que se toma una vez al día.

En marzo de 2020, la FDA exigió una advertencia de recuadro para incluir los efectos adversos graves para la salud mental de

montelukast y aconsejó la restricción de su uso para la rinitis alérgica [3]. La advertencia de recuadro afirma que los "eventos neuropsiquiátricos graves" son "muy variables" e incluyen, pero no se limitan a, "agitación, agresión, depresión, trastornos del sueño, [y] pensamientos y comportamientos suicidas (incluido el suicidio)". Los pacientes que seguían tomando el fármaco y sus médicos fueron advertidos para que estuvieran "alerta a cambios de comportamiento o nuevos síntomas [neuropsiquiátricos]". Si aparecían síntomas, los pacientes deberían "suspender [montelukast] y ponerse en contacto con un profesional médico inmediatamente" [4].

A pesar de la advertencia de recuadro de 2020, entre 2018 y 2022 el número de personas que surtieron una receta de montelukast al menos una vez al año se mantuvo relativamente constante. Según *The New York Times*: "La prescripción del fármaco se ha mantenido en niveles elevados... lo que plantea interrogantes sobre si la alerta llegó a suficientes médicos y pacientes, quienes a menudo no leen la letra pequeña de la etiqueta del medicamento, el documento que doblan en la farmacia y la meten en una bolsa" [5].

Aunque las razones de los efectos adversos neuropsiquiátricos y su frecuencia no son bien conocidos, sus efectos en los niños son especialmente alarmantes. El artículo del periódico destacó el suicidio de un niño de 14 años que había estado tomando montelukast desde los 7 años. Hasta 2019, la FDA había documentado 82 suicidios de personas que tomaban montelukast [6].

Cuando la FDA exija una nueva advertencia de recuadro para un

medicamento, debería hacer un seguimiento prospectivo de las tendencias de prescripción utilizando información de bases de datos representativas a nivel nacional o financiar a investigadores independientes para que lo hagan. La agencia también debería explorar formas nuevas y creativas de comunicar información sobre los efectos adversos graves de los medicamentos a los médicos y los pacientes para que puedan reconocerlos y les presten atención. Habría que considerar estrategias tan diversas como las comunicaciones a través de las redes sociales y un mayor uso de programas formales de evaluación de riesgos y estrategias de gestión. Recomendar una advertencia de recuadro para un medicamento es el primer paso hacia una comunicación eficaz, no el último.

Referencias

1. Jewitt C, Mueller B. The F.D.A. warned an asthma drug could induce despair. Many were never told. *New York Times*. January 9,

2024. <https://www.nytimes.com/2024/01/09/health/fda-singulair-asthma-drug-warning.html>. Accessed January 29, 2024.
2. *Ibid*.
3. Food and Drug Administration. Drug Safety Communication. FDA requires boxed warning about serious mental health side effects for asthma and allergy drug montelukast (Singulair); advises restricting use for allergic rhinitis. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-requires-boxed-warning-about-serious-mental-health-side-effects-asthma-and-allergy-drug>. Accessed January 29, 2024.
4. Montelukast sodium. Prescribing information. Revised March 2022. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=152e553c-4b81-4638-901e-dc44fa533a86&type=display>. Accessed January 29, 2024.
5. Jewitt C, Mueller B. The F.D.A. warned an asthma drug could induce despair. Many were never told. *New York Times*. January 9, 2024. <https://www.nytimes.com/2024/01/09/health/fda-singulair-asthma-drug-warning.html>. Accessed January 29, 2024.
6. *Ibid*.

Nitrofurantoína: hepatitis aguda e insuficiencia respiratoria aguda (*Nitrofurantoin: acute hepatitis and acute respiratory failure*) *Prescrire International* 2024; 33 (255):18

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

Tags: infecciones urinarias, infiltración pulmonar, derrame pleural, daño hepático, ictericia

En abril de 2023, mientras aumentaba el uso de la *nitrofurantoína* para tratar las infecciones de las vías urinarias debido a la resistencia bacteriana a otros antibióticos, la agencia reguladora británica (Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos para el Cuidado de la Salud del Reino Unido, o MHRA, por sus siglas en inglés) publicó un recordatorio para los profesionales de la salud sobre el riesgo de efectos adversos pulmonares y hepáticos que acarrea este antibiótico [1].

Los daños hepáticos y pulmonares —asociados a un mecanismo inmunitario, y que, en ocasiones, pueden ser mortales— son efectos adversos conocidos de la *nitrofurantoína*, que se presentan principalmente cuando el tratamiento es prolongado. La aparición de estos trastornos suele ser gradual [2].

También se han notificado formas agudas de daño pulmonar o hepático después del tratamiento con *nitrofurantoína* durante algunos días [1].

Las formas agudas de daño pulmonar se manifiestan como fiebre, escalofríos, tos, dolor torácico, disnea, infiltración pulmonar, derrame pleural en la radiografía de tórax y eosinofilia. Un paciente murió por una insuficiencia respiratoria aguda que ocurrió después de 10 días de exposición a la *nitrofurantoína* [1]. Las manifestaciones del daño hepático agudo incluyen la coloración amarilla de la piel y de los ojos (ictericia), dolor en el hipocondrio derecho, orina de color oscuro, heces de color pálido y prurito, que sugiere colestasis [1,2].

En 2023, un equipo de EE UU publicó un caso clínico de una mujer de 24 años que fue hospitalizada con dolor epigástrico y vómitos al tercer día de tratamiento con *nitrofurantoína* en una dosis de 50 mg cada seis horas. Se observó hiperbilirrubinemia y niveles elevados de transaminasa hepática. Se descartaron otras causas de lesión hepática, como el consumo de alcohol, otros medicamentos hepatotóxicos, hepatitis viral o hepatitis autoinmune. Las pruebas de la función hepática habían sido normales una semana antes de la aparición de los trastornos. Las manifestaciones clínicas y de laboratorio remitieron pocos días después de suspender la *nitrofurantoína* [3].

La enfermedad pulmonar intersticial y la lesión hepática no son los únicos trastornos inmunitarios que provoca la *nitrofurantoína*. También se han notificado reacciones cutáneas, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson; leucopenia; trombocitopenia; y nefritis intersticial [2].

En la práctica, incluso cuando el tratamiento con *nitrofurantoína* es corto, es importante recomendar a los pacientes que busquen ayuda médica si aparecen o empeoran los síntomas respiratorios, o si aparecen síntomas que sugieran una lesión hepática.

Referencias

1. MHRA “Nitrofurantoin: reminder of the risks of pulmonary and hepatic adverse drug reactions” *Drug Safety Update* 2023; 16 (9): 5 pages.
2. ANSM “RCP-Furadantine” 8 February 2023.
3. Wonnacott S et al. “An unusual case of drug-induced liver injury secondary to nitrofurantoin use” *Cureus* 2022; 14 (7): (online): 4 pages.

Pregabalina y gabapentina: en ocasiones, sobredosis mortales (*Pregabalin and gabapentin: sometimes fatal overdoses*) *Prescrire International* 2024; 33 (257): 72-74

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

Tags: insuficiencia renal, prolongación espacio Q-T, opioide, tratamiento neuropatía, metadona, Lyrica

- Diferentes estudios han confirmado que la sobredosis de *pregabalina*, incluso la accidental, conlleva un riesgo de coma y de depresión respiratoria. El riesgo de sobredosis aumenta en los

pacientes con insuficiencia renal. La gravedad de tales sobredosis aumenta cuando la *pregabalina* se combina con un depresor del sistema nervioso central, como un opiáceo o un medicamento que conlleve un riesgo de prolongación electrocardiográfica del intervalo QT.

- La *gabapentina* también conlleva un riesgo de sobredosis en presencia de insuficiencia renal, con un riesgo significativo de depresión respiratoria cuando se combina con un opiáceo.

La *pregabalina* es un psicotrópico —similar a la *gabapentina*— autorizado para tratar las convulsiones focales, el dolor neuropático y el trastorno de ansiedad generalizada [1,2]. El Centro de Control Toxicológico de Marsella ha publicado un informe breve de las 84 llamadas recibidas por la *pregabalina* entre principios de 2020 y finales de 2021 [3]. Los dos motivos principales de las llamadas fueron las sobredosis, que ocurrieron en el contexto de intentos de suicidio o por errores en la medicación (no se proveyeron más detalles). Se informaron los síntomas que padeció la mitad de los pacientes: en algunos casos, fueron graves, incluyendo coma. Los intentos de suicidio y los errores en la medicación provocaron intoxicaciones de gravedad similar.

Un análisis del Centro de Información Toxicológica de Holanda, que incluyó aproximadamente veinte observaciones detalladas recopiladas entre abril de 2014 y octubre de 2016, mostró que los síntomas más frecuentes eran confusión, mareos, somnolencia, apatía y náuseas. Una revisión sistemática adjunta mostró que, en ocasiones, también se notificaban temblores y taquicardia [4]. Estos datos coinciden con el perfil de efectos adversos de la *pregabalina*, que incluye, en particular, pensamientos y conductas suicidas, somnolencia, confusión y pérdida de la conciencia [2]. La probabilidad de que ocurran aumenta cuando se la combina con otro medicamento que tenga los mismos efectos. La acción depresora de la *pregabalina* sobre el sistema nervioso central es dependiente de la dosis; según los datos disponibles, varía ampliamente según el paciente [4]. ¿Cuáles son los principales factores de riesgo para la sobredosis de *pregabalina*, y cuáles los factores que determinan su gravedad?

Insuficiencia renal: un factor de riesgo para la sobredosis. La *pregabalina* se metaboliza poco y se elimina, casi sin alteraciones, por los riñones [1]. Por lo tanto, la insuficiencia renal es un factor que contribuye a la sobredosis. El resumen europeo de las características del producto (RCP) de Lyrica recomienda que, cuando el aclaramiento de creatinina está debajo de los 60 ml/min, se comience el tratamiento con una dosis diaria más baja [1].

Usando una base de datos de servicios médicos, autores canadienses notaron que, en los pacientes mayores con enfermedad renal crónica que no se dializaban, parecía haber un aumento del riesgo de caídas o de encefalopatía durante el primer mes del tratamiento con una dosis diaria de más de 75 mg de *pregabalina* (o de más de 300 mg de *gabapentina*) [5].

Combinación con un opiáceo: un factor que contribuye a la depresión respiratoria y la muerte. Los riesgos de coma y de depresión respiratoria aumentan al combinar *pregabalina* con otro depresor del sistema nervioso central, como los opiáceos [2].

En Finlandia, patólogos forenses identificaron informes de autopsias —realizadas durante el período de 2016-2018— de pacientes en quienes se había detectado *pregabalina* en sangre [6]. Las concentraciones en sangre se midieron cuando los análisis de orina rutinarios evidenciaron la presencia de *pregabalina* (o *gabapentina*), o cuando se consideró si se había usado *pregabalina*. Se identificaron 594 casos. En 210, se consideró que la intoxicación había sido la causa de la muerte. En 159 de estos 210 casos (76%), también estaba implicado un opiáceo que se tomaba simultáneamente con la *pregabalina* [6]. En 40 de estos 210 casos (19%), se consideró que la *pregabalina* fue la causa principal de la muerte. En 7 de estos 40 casos, la *pregabalina* fue el único medicamento implicado o estaba combinado con dosis de psicotrópicos que se consideraron insignificantes [6]. Entre las 594 muertes en las que se halló *pregabalina* en sangre, el 15% fueron suicidios y el 43%, intoxicaciones accidentales.

En Inglaterra, entre las 2322 muertes identificadas a finales de 2021 — los documentos que describen el resultado de su investigación mencionaron la presencia de *pregabalina* en el organismo— también había un opiáceo presente en el 93% de los casos [7]. En el 55% de los casos, se consideró que la *pregabalina* fue un factor (primario o no) que contribuyó a la muerte. Además, el 5% de las muertes fueron suicidios.

Según una revisión sistemática basada principalmente en 14 estudios de cohorte y tres estudios de casos y controles, el riesgo de depresión respiratoria asociada al uso simultáneo de un opiáceo y de *pregabalina* (o *gabapentina*) fue mayor en el período perioperatorio, durante el tratamiento del dolor crónico y durante el tratamiento de sustitución para la dependencia de opiáceos [8].

¿Posibles efectos aditivos que provocan una prolongación electrocardiográfica del intervalo QT? Los datos de las autopsias no incluyen resultados electrocardiográficos, pero, dado que la *pregabalina* conlleva un riesgo de prolongación del intervalo QT, es probable que algunas muertes se asocien a arritmias, sobre todo cuando se combina la *pregabalina* con otro medicamento que tiene este efecto. Por ejemplo, en las muertes incluidas en el estudio inglés mencionado arriba, en los casos en que se había prescrito *pregabalina* junto con un opiáceo, en el 20% de los casos se había prescrito *metadona* y en el 9% de los casos *tramadol* [2,7]. En un estudio francés, de las 17 muertes atribuidas a la *pregabalina*, en 4 casos se la había combinado con *metadona* y en 5 casos con *tramadol*. Solo una muerte se atribuyó únicamente a la *pregabalina* [9].

En un estudio de cohorte sueco con pacientes que recibían un tratamiento de sustitución para la dependencia de opiáceos, se asoció a la *pregabalina* a una mortalidad más alta por todas las causas y a más muertes relacionadas con sobredosis en los pacientes que recibían *metadona*. Esto no se observó en los pacientes que recibían *buprenorfina*, que no se relaciona con la prolongación del intervalo QT [8,10,11].

En la práctica, además del riesgo de sobredosis con la *pregabalina*, incluyendo las no intencionales, este medicamento tiene un perfil molesto de efectos adversos que afecta negativamente su balance riesgo-beneficio. Estos efectos incluyen trastornos neuropsiquiátricos (incluyendo abuso de

medicamentos y dependencia), trastornos cardíacos, edema, y malformaciones y anomalías del desarrollo tras la exposición en el útero [2,12,13].

Dado este riesgo de sobredosis, al prescribir o dispensar *pregabalina*, se debe prestar especial atención a la dosis, a los factores de riesgo de insuficiencia renal, a los efectos aditivos con los depresores del sistema nervioso central (opioides, neurolépticos, benzodiacepinas, etc.) o a los medicamentos que provocan pensamientos suicidas, así como a los factores que predisponen a los pacientes a la prolongación electrocardiográfica del intervalo QT (medicamentos, hipopotasemia, bradicardia, etc.).

La *gabapentina* también merece que se preste especial atención, ya que presenta los mismos problemas de sobredosis que la *pregabalina* en presencia de insuficiencia renal y un riesgo significativo de depresión respiratoria cuando se combina con un opiáceo.

Revisión de la literatura hasta el 27 de septiembre de 2023

1. European Commission “SmPC-Lyrica” 21 September 2022.
2. Prescrire Rédaction “Gabapentine et prégabaline” Interactions médicamenteuses Prescrire 2023.
3. Torrents R et al. “Specificities of pregabalin drug poisonings: Experience of the Marseille Poison Center (2020-2021)” *Fundam Clin Pharmacol* 2022; **36** (suppl 1): 118-119 (abstract PS-050).

4. Rietjens SJ et al. “Pregabalin poisoning: Evaluation of dose-toxicity relationship” *Br J Clin Pharmacol* 2022; **88**: 1288-1297.
5. Muanda FT et al. “Higher-dose gabapentinoids and the risk of adverse events in older adults with CKD: A population-based cohort study” *Am J Kidney Dis* 2022; **80** (1): 98-107.
6. Kriikku P and Ojanperä I “Pregabalin and gabapentin in non-opioid poisoning deaths” *Forensic Sci Int* 2021; **324** (110830): 6 pages.
7. Kalk NJ et al. “Fatalities associated with gabapentinoids in England (2004-2020)” *Br J Clin Pharmacol* 2022: 1-7.
8. Tambon M et al. “Non-opioid antinociceptive drugs: risk of respiratory depression and death related to concomitant use of gabapentinoids in addition to opioids” *Expert Opin Drug Saf* 2023; **22** (3): 183-194.
9. Tambon M et al. “Gabapentinoid abuse in France: Evidence on health consequences and new points of vigilance” *Front Psychiatry* 2021; **12**: (639780): 15 pages.
10. Abrahamsson T et al. “Benzodiazepine, z-drug and pregabalin prescriptions and mortality among patients in opioid maintenance treatment - A nation-wide register-based open cohort study” *Drug Alcohol Depend* 2017; **174**: 58-64.
11. Prescrire Rédaction “E2d. Torsades de pointes médicamenteuses” Interactions Médicamenteuses Prescrire 2023.
12. Prescrire Editorial Staff “Pregabalin or gabapentin during pregnancy: take their known dangers and uncertainties into account” *Prescrire Int* 2020; **29** (215): 127-129.
13. Prescrire Rédaction “Prégabaline: assimilée stupéfiant” *Rev Prescrire* 2021; **41** (451): 348.

Progestágenos. Uso de progestágenos y riesgo de meningioma intracraneal: estudio nacional de casos y controles

(Use of progestogens and the risk of intracranial meningioma: national case-control study)

Roland N, Neumann A, Hoisnard L, Duranteau L, Froelich S, Zureik M et al.

BMJ 2024; 384 :e078078 doi:10.1136/bmj-2023-078078

<https://www.bmj.com/content/384/bmj-2023-078078> (de libre acceso en inglés)

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

Tags: meningioma benigno, contracepción, eventos adversos de los anticonceptivos, progesterona, hidroxiprogesterona, didrogesterona, medrogestona, acetato de medroxiprogesterona, prometestona, dienogest, dispositivos intrauterinos con levonorgestrel

Resumen

Objetivo. Evaluar el riesgo de meningioma intracraneal asociado con el uso de progestágenos seleccionados.

Diseño. Estudio nacional de casos y controles.

Contexto. Sistema Nacional de Información de Salud de Francia (es decir, *Système National des Données de Santé*).

Participantes. De un total de 108.366 mujeres, 18.061 que vivían en Francia y se sometieron a cirugía intracraneal por meningioma entre el 1 de enero de 2009 y el 31 de diciembre de 2018 (se excluyó a las mujeres que habían estado embarazadas dos años previos a la cirugía por meningioma y la inclusión de mujeres que habían utilizado dispositivos intrauterinos se restringió a ciertas fechas) se incluyeron en el grupo de casos. Cada caso se comparó con cinco controles emparejados por año de nacimiento y área de residencia (90.305 controles).

Principales medidas de resultado. Los progestágenos seleccionados para la investigación fueron: progesterona, hidroxiprogesterona, didrogesterona, medrogestona, acetato de

medroxiprogesterona, prometestona, dienogest y dispositivos intrauterinos con levonorgestrel. Para cada progestágeno, el uso se definió como haber recibido al menos una dispensación dentro del año anterior a la fecha índice – día de ingreso para la cirugía del meningioma (dentro de los tres años para los sistemas intrauterinos de levonorgestrel de 13,5 mg y de cinco años para los de 52 mg). Se utilizó regresión logística condicional para calcular el odds ratio para cada asociación de meningioma con progestágeno.

Resultados. La edad media de las mujeres fue de 57,6 años (desviación estándar 12,8). Los análisis mostraron un riesgo excesivo de meningioma con el uso de medrogestona (42 casos expuestos/18 061 casos [0,2%] versus 79 controles expuestos/90 305 controles [0,1%], odds ratio 3,49 [intervalo de confianza del 95%: 2,38 a 5,10]), acetato de medroxiprogesterona (inyectable, 9/18 061 [0,05%] frente a 11/90 305 [0,01%], 5,55 [2,27 a 13,56]) y prometestona (83/18 061 [0,5%] frente a 225/90 305 [0,2%], 2,39 [1,85 a 3,09]). Este exceso de riesgo fue impulsado por el uso prolongado (\geq un año). Los resultados no mostraron un riesgo excesivo de meningioma intracraneal cuando se utilizaron dispositivos intrauterinos de progesterona, didrogesterona o levonorgestrel.

No se pudieron sacar conclusiones sobre el dienogest o la hidroxiprogesterona debido al pequeño número de personas que

recibieron estos medicamentos. Se observó un riesgo muy elevado de meningioma para el acetato de ciproterona (891/18 061 [4,9%] frente a 256/90 305 [0,3%], odds ratio 19,21 [intervalo de confianza del 95%: 16,61 a 22,22]), acetato de nomegestrol (925/18 061 [5,1%] frente a 1121/90 305 [1,2%], 4,93 [4,50 a 5,41]) y acetato de clormadinona (628/18 061 [3,5%] frente a 946/90 305 [1,0%], 3,87 [3,48 a 4,30]), que se utilizaron como controles positivos para su uso.

La FDA advierte a los consumidores que eviten ciertos productos tópicos para aliviar el dolor debido a posibles efectos peligrosos para la salud

FDA, 26 de marzo de 2024

<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/la-fda-advierte-los-consumidores-que-eviten-ciertos-productos-topicos-para-aliviar-el-dolor-debido>

La agencia emite cartas de advertencia a seis empresas por comercializar productos no aprobados y mal etiquetados

La FDA advierte a los consumidores que no utilicen ciertos productos analgésicos (alivio del dolor) de venta libre que se comercializan para uso tópico para aliviar el dolor antes, durante o después de ciertos procedimientos cosméticos, como la microdermoabrasión, la depilación láser, los tatuajes y perforaciones. La agencia emitió cartas de advertencia a seis compañías por la comercialización de estos productos que infringen la ley federal.

Las etiquetas de algunos de estos productos indican que contienen ingredientes, como la lidocaína, en concentraciones superiores a las permitidas en los productos tópicos de venta libre para aliviar el dolor. Cuando estos productos que contienen altas concentraciones de lidocaína se usan antes o durante ciertos procedimientos cosméticos y se aplican de manera que podrían provocar una mayor absorción del medicamento a través de la piel, pueden provocar lesiones graves, como latidos cardíacos irregulares, convulsiones y dificultades respiratorias. Estos productos incluso pueden interactuar con los medicamentos o suplementos nutricionales que ingiere un consumidor.

"Estos productos presentan riesgos inaceptables para los consumidores y no deberían estar en el mercado", dijo la doctora Jill Furman, directora de la Oficina de Cumplimiento del Centro de Evaluación e Investigación de Medicamentos de la FDA. "Estamos comprometidos a utilizar todas las herramientas disponibles para detener la venta de estos productos ilegales de alto riesgo".

A pesar de las [advertencias de la FDA a los consumidores](#) sobre productos similares durante la última década, la agencia continúa encontrando productos potencialmente peligrosos disponibles en línea y en tiendas minoristas. La FDA no tiene evidencia que demuestre que estos productos son inocuos.

Además, cuando se aplica lidocaína sobre grandes áreas de piel, particularmente sobre piel irritada o lesionada, durante períodos prolongados y cuando la piel está cubierta, el producto puede causar lesiones graves.

Los productos en las cartas de advertencia son los siguientes:

Conclusiones. Se encontró que el uso prolongado de medrogestona, acetato de medroxiprogesterona y promegestona aumenta el riesgo de meningioma intracraneal. El mayor riesgo asociado con el uso de acetato de medroxiprogesterona inyectable, un anticonceptivo ampliamente utilizado, y la seguridad de los sistemas intrauterinos con levonorgestrel son nuevos hallazgos importantes.

- **TKTX Company:** TKTX Numb Maximum Strength Pain Reliever, Mithra+ 10% Lidocaine, TKTX During Procedure Numbing Gel 40% y J-CAIN cream [LIDOCAINE] 29.9%
- **SeeNext Venture, Ltd.:** NumbSkin 5% Lidocaine Numbing Cream (15 grams), NumbSkin 5% Lidocaine Numbing Cream (30 grams) y NumbSkin 10.56% Lidocaine Numbing Cream
- **Tattoo Numbing Cream Co.:** Signature Tattoo Numbing Cream y Miracle Numb Spray
- **Sky Bank Media, LLC, cuyo nombre comercial es Painless Tattoo Co.:** Painless Tattoo Numbing Cream y Painless Tattoo Numbing Spray
- **Dermal Source, Inc.:** New & Improved Blue Gel, Superior Super Juice, Premium Pro Plus, Five-Star Vasocaine y Maximum Zone 1
- **Indelicare, cuyo nombre comercial es INKEEZE:** Ink Eeze Original B Numb Numbing Gel, Ink Eeze B Numb Numbing Spray Black Label e Ink Eeze B Numb Numbing Foam Soap

La FDA recomienda a los consumidores lo siguiente:

- No utilice productos analgésicos de venta libre con más del 4 % de lidocaína para aplicárselos en la piel.
- No aplique productos analgésicos de venta libre en grandes cantidades sobre áreas grandes de piel o sobre piel irritada o lesionada.
- No envuelva la piel tratada con productos analgésicos de venta libre con plástico u otros apósitos. Envolver o cubrir la piel tratada con cualquier tipo de material puede aumentar la posibilidad de sufrir efectos secundarios graves.

La FDA está al tanto de los reportes de eventos adversos relacionados con estos productos y alienta a los consumidores y profesionales de la salud a informar cualquier evento adverso con el uso de cualquier medicamento al [Programa de reportes de efectos adversos MedWatch](#) para que la agencia pueda tomar medidas para proteger al público de cualquier producto peligroso.

La FDA ha pedido a las compañías que respondan a las cartas de advertencia dentro de los 15 días posteriores a su recepción, indicando cómo van a resolver estos problemas o proporcionando

su razonamiento e información en la que se apoyan para creer que los productos no infringen la ley. No abordar las infracciones con prontitud puede dar lugar a acciones legales, incluyendo la incautación del producto o una orden judicial que exija a una compañía que deje de fabricar y distribuir los productos que

infringen la regulación. Además, la agencia ha puesto a algunas de estas compañías en alerta de importación para ayudar a evitar que sus productos ingresen a EE UU y lleguen a los consumidores.

Reacciones adversas de tipo cutáneo a los medicamentos oftalmológicos

(*Reações Cutâneas Adversas A Medicamentos Oftalmológicos*)

Maria Fernanda de Oliveira Filardi, Izabella Meireles Souza, Lívia Laender Dupin, Laura Viotti Vieira, Ana Beatriz Lara Melo
Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação. 2024;10(4). doi.org/10.51891/rease.v10i4.13543

<https://periodicorease.pro.br/rease/article/view/13543> de libre acceso en portugués

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

Tags: reacciones adversas, reacciones cutáneas, medicamentos oftalmológicos, efectos adversos cutáneos, reacciones adversas oftalmológicas.

Resumen

Las reacciones adversas de tipo cutáneo asociadas a medicamentos oftálmicos representan un desafío importante en la práctica clínica, afectando la adherencia al tratamiento y la calidad de vida de los pacientes. Estas reacciones van desde irritaciones leves hasta afecciones graves que requieren intervención médica inmediata. Comprender estas reacciones es crucial para desarrollar estrategias de prevención y manejo.

Objetivo: La revisión sistemática tuvo como objetivo investigar la prevalencia, los tipos y los factores de riesgo asociados con reacciones adversas de tipo cutáneo resultantes del uso de medicamentos oftálmicos, con el objetivo de mejorar las prácticas de prescripción y seguimiento.

Metodología: La metodología siguió la lista de verificación PRISMA, se realizaron búsquedas en las bases de datos PubMed, Scielo y Web of Science, utilizando descriptores como “Reacciones adversas”; “Reacciones cutáneas”; “Medicamentos oftálmicos”; “Efectos adversos cutáneos” y “Reacciones adversas

oftalmológicas”. Se incluyeron artículos publicados en los últimos diez años que reportaron estudios observacionales y ensayos clínicos. Los criterios de inclusión cubrieron estudios con datos empíricos sobre reacciones adversas en pacientes de cualquier edad, mientras que se excluyeron los estudios no relacionados con medicamentos oftálmicos, los informes de casos aislados y los artículos no revisados por pares.

Resultados: Se seleccionaron 13 estudios. Los resultados revelaron que las reacciones cutáneas más frecuentes se asociaban con los conservantes de las gotas para los ojos, como el benzalconio. Se observó que los pacientes con antecedentes de alergias tenían mayor riesgo de desarrollar reacciones adversas. Además, la falta de información sobre los componentes de los medicamentos contribuyó a la incidencia de reacciones.

Conclusión: Se concluyó que las reacciones cutáneas adversas a medicamentos oftálmicos son un problema relevante, con un impacto directo en la seguridad del paciente. La revisión enfatizó la necesidad de desarrollar una mayor conciencia sobre los ingredientes activos y conservantes presentes en los medicamentos oftálmicos, y la importancia de las estrategias educativas para los profesionales de la salud y los pacientes.

DIU con levonorgestrel: aumento de la frecuencia de embarazos ectópicos

(*Levonorgestrel releasing IUDs: increased frequency of ectopic pregnancy*)

Prescrire International 2024; 33 (257): 75

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

Tags: eventos adversos de los contraceptivos, anticoncepción, embarazos no deseados, embarazo ectópico

En comparación con las mujeres que no usan anticonceptivos, el riesgo absoluto de embarazos ectópicos es más bajo entre las que usan un dispositivo intrauterino (DIU). Sin embargo, en los casos raros en los que ocurre un embarazo, es más probable que sea ectópico [1,2]. Según el resumen francés de las características del producto (RCP), casi la mitad de los embarazos que ocurrieron durante ensayos clínicos a pesar del uso de un DIU de *levonorgestrel* son ectópicos [2].

Un equipo danés comparó el riesgo de embarazo ectópico asociado a los DIU con diferentes dosis de *levonorgestrel* y otros tipos de anticonceptivos hormonales (casi todos anticonceptivos orales que combinan estrógeno y progestágeno) [3].

Usando una base de datos de salud danesa, este equipo identificó a mujeres que entre 2001 y 2021 eran nulíparas y no tenían antecedentes de embarazo ectópico, cirugía abdominal o pélvica, tratamientos de infertilidad, endometriosis o uso previo de un DIU con *levonorgestrel*. Se incluyó a un total de 963.964 mujeres. Durante el período del estudio, se notificaron 2.925 embarazos ectópicos, 35 de los cuales ocurrieron en mujeres que usaban un DIU con 52 mg de *levonorgestrel* (Mirena, Donasert), 32 en las que usaban un DIU con 19,5 mg (Kyleena), 80 en las que usaban un DIU con 13,5 mg (Jaydess) y 763 en las que usaban otro tipo de anticonceptivos hormonales [3]. No se especificó el número de embarazos ectópicos que ocurrieron en mujeres que usaban un DIU a base de cobre.

En comparación con otros anticonceptivos hormonales, el riesgo de embarazo ectópico pareció ser mayor con todos los DIU de *levonorgestrel*, sin importar la duración de su uso. Por ejemplo,

cuando se usó durante tres años, el riesgo relativo (razón de tasas de incidencia ajustada) de embarazos ectópicos fue de 3,1 (intervalo de confianza del 95% [IC95]: 2,1-4,7) con un DIU con 52 mg de *levonorgestrel*, de 4,1 (IC95: 2,9-5,9) con un DIU con 19,5 mg, y de 7,9 (IC95: 6,3-10) con 13,5 mg. Con todos los DIU que contienen *levonorgestrel*, el riesgo de embarazo ectópico pareció aumentar con la duración del uso [3].

En la práctica. En ocasiones, los embarazos ectópicos tienen consecuencias graves. El riesgo absoluto de embarazos ectópicos es más bajo en las mujeres que usan un DIU que en las que no usan ningún anticonceptivo, pero, según este estudio, parece ser mayor que con otros tipos de anticonceptivos hormonales. A pesar de la baja calidad de la evidencia que aporta este tipo de

estudios, parece que el riesgo de embarazos ectópicos es mayor con los DIU que contienen dosis más bajas de *levonorgestrel*.

Referencias

1. Tulandi T et al. "Ectopic pregnancy: Epidemiology, risk factors, and anatomic sites" + Pocius KD et al. "Intrauterine contraception: Management of side effects and complications" UpToDate. www.uptodate. com July 2023: 59 pages.
2. ANSM "RCP-Mirena" 24 March 2023, "RCP Kyleena" 27 March 2023, "RCP-Jaydess" 24 March 2023 + US FDA "Full prescribing information-Mirena" August 2022.
3. Meaidi A et al. "Ectopic pregnancy risk in users of levonorgestrel releasing intrauterine systems with 52, 19.5, and 13.5 mg of hormone" *JAMA* 2023; 329 (11): 935-937.

Prevalencia de hospitalizaciones urgentes causadas por reacciones adversas a medicamentos: un estudio transversal

(*Prevalence of urgent hospitalizations caused by adverse drug reactions: a cross-sectional study*).

Komagamine, J

J. Sci Rep 2024;14, 6058. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-56855-z>

<https://www.nature.com/articles/s41598-024-56855-z#citeas> (de libre acceso en inglés)

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

Tags; hospitalización por reacción adversa, polifarmacia

Resumen

Las reacciones adversas a medicamentos representan una parte sustancial de los ingresos hospitalarios urgentes. Sin embargo, en la última década se han realizado pocos estudios para determinar la prevalencia de hospitalización por reacciones adversas a medicamentos. Por lo tanto, este estudio transversal se llevó a cabo para determinar la proporción de ingresos hospitalarios urgentes que se deben reacciones adversas a medicamentos y para evaluar los factores de riesgo de estas reacciones.

Se incluyeron 5707 pacientes consecutivos de > 18 años que fueron hospitalizados a través de urgencia debido a enfermedades médicas agudas entre junio de 2018 y mayo de 2021. La evaluación de la causalidad de las reacciones adversas a medicamentos se realizó utilizando los criterios del Centro de

Monitoreo de la Organización Mundial de la Salud-Uppsala. La mediana de edad de los pacientes fue de 78 años (IQR 63-87), y la proporción de mujeres fue del 47,9%.

Entre todas las hospitalizaciones, 287 (5,0%; intervalo de confianza [IC] del 95%: 4,5-5,6%) se debieron a 368 reacciones adversas a medicamentos. Los factores de riesgo asociados de forma independiente con la hospitalización debida a reacciones adversas a medicamentos fueron la polifarmacia (OR 2,66), la edad ≥ 65 años (OR 2,00) y el uso de ambulancias (OR 1,41). Dado que la población está envejeciendo rápidamente en todo el mundo, hay que hacer más esfuerzos para minimizar las hospitalizaciones causadas por reacciones adversas a medicamentos.

Este estudio se realizó en un centro médico de Japón.

Interacciones

Crizotinib y sofosbuvir + velpatasvir: aumento del riesgo de insuficiencia cardíaca y bradicardia

(*Crizotinib and sofosbuvir + velpatasvir: increased risk of heart failure and bradycardia*)

Prescrire International, 2024; 33 (256): 48

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

Tags: Xalkori, inhibidor de la tirosina cinasa, antiviral, glucoproteína P, sobredosis de medicamentos

En 2023, un equipo francés publicó un caso clínico de insuficiencia cardíaca atribuida a una interacción farmacocinética entre el *crizotinib* (Xalkori, un antineoplásico que inhibe a las tirosinas cinasas, incluyendo a la tirosina quinasa del linfoma anaplásico ALK) y la combinación antiviral de *sofosbuvir* + *velpatasvir* (Epclusa) [1].

Un hombre de 75 años sin antecedentes de cardiopatía recibió *crizotinib* para tratar un cáncer pulmonar no microcítico metastásico, en una dosis de 500 mg por día, lo recomendado en el resumen de las características del producto (RCP). Después de

tres meses de tratamiento se le diagnosticó una hepatitis C crónica, sin señales de cirrosis en la ecografía. Por lo tanto, se le comenzó a administrar 400 mg de *sofosbuvir* + 100 mg de *velpatasvir* por día, y se planeó que el tratamiento durara 12 semanas [1].

Una semana después de comenzar este tratamiento antiviral, el paciente presentó un edema en la extremidad inferior y disnea de esfuerzo. El electrocardiograma mostró bradicardia, y el análisis de sangre reveló que después de añadir el tratamiento antiviral las concentraciones plasmáticas de *crizotinib* aumentaron 1,6 veces. Se suspendió el *crizotinib*, y los síntomas se resolvieron en pocas semanas [1].

Se volvió a administrar *crizotinib* en una dosis de 400 mg por día, y no se notificaron efectos adversos cardíacos durante aproximadamente dos meses. Un mes después de suspender la combinación de *sofosbuvir* + *velpatasvir*, la dosis de *crizotinib* se aumentó a 500 mg por día y, nuevamente, no se notificaron efectos adversos cardíacos, lo que respalda la hipótesis de que estos efectos estaban asociados a una interacción farmacológica.

El *crizotinib* conlleva un riesgo de bradicardia e insuficiencia cardíaca. La acumulación de *crizotinib* en sangre predispuso al paciente a que aparecieran estos efectos adversos [2,3].

La interacción farmacológica responsable es de naturaleza farmacocinética. El *crizotinib* es un sustrato de la glucoproteína P, un transportador que participa en la eliminación del *crizotinib*. Por lo tanto, la administración de *velpatasvir*, un inhibidor de la glucoproteína P, redujo la eliminación del *crizotinib* [2].

Uso concomitante de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y anticoagulantes orales y riesgo de hemorragia grave (*Concomitant Use of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors With Oral Anticoagulants and Risk of Major Bleeding*)

Rahman AA, Platt RW, Beradid S, Boivin J, Rej S, Renoux C.

JAMA Netw Open. 2024;7(3):e243208. doi:10.1001/jamanetworkopen.2024.3208

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

Tags: ISRS, hemorragia grave, fibrilación auricular, anticoagulantes, eventos adversos de los anticoagulantes, riesgo de hemorragia, anticoagulante de acción directa

Puntos clave

Pregunta ¿Hay una asociación entre el uso concomitante de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y anticoagulantes orales (ACO) y el riesgo de hemorragia grave entre los pacientes con fibrilación auricular en comparación con los pacientes que usan solo ACO?

Hallazgos. En este estudio anidado de casos y controles que comprendió 42.190 casos de hemorragia grave emparejados con 156.641 controles, el uso concomitante de ISRS y ACO se asoció con un aumento del 33 % en el riesgo de hemorragia grave en comparación con el uso de ACO solo; este riesgo fue mayor 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 hemorragia y se debe monitorear estrechamente, especialmente durante los primeros meses de tratamiento.

Resumen

Importancia. Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) son antidepresivos que se prescriben con frecuencia y se asocian con un pequeño aumento del riesgo de hemorragia grave. Sin embargo, el riesgo de hemorragia 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 hemorragia grave en comparación con el uso de ACO solo, describir cómo varía el riesgo con la duración de su uso e identificar las características clínicas clave que modifican este riesgo.

En la práctica, los efectos adversos por sobredosis de un medicamento que se está tomando en la dosis recomendada a veces se deben a la inhibición del transportador que participa en su eliminación. Muchos antivirales que se usan para tratar la hepatitis C tienen estos efectos inhibidores [2]. Sin embargo, a mediados de octubre de 2023, esta interacción no se especifica en el RCP europeo de Xalkori, que se basa en *crizotinib* [3].

Referencias

1. Monribot A et al. "Cardiac toxicity associated with pharmacokinetic drug-drug interaction between crizotinib and sofosbuvir/velpatasvir: A case report" *Br J Clin Pharmacol* 2023; 89 (4): 1486- 1490.
2. Prescrire Rédaction "Inhibiteurs de l'ALK: crizotinib, etc." and "Inhibiteurs de la protéine NS5A: lédipasvir, etc." *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2023.
3. European Commission "SmPC Xalkori" 28 October 2022.

Diseño, entorno y participantes. Se realizó un estudio anidado de casos y controles, basado en la población, entre pacientes con fibrilación auricular que iniciaron tratamiento con ACO entre el 2 de enero de 1998 y el 29 de marzo de 2021. Los pacientes provenían de aproximadamente 2000 consultorios generales del Reino Unido que aportaron datos al *Clinical Practice Research Datalink* (Enlace de datos de investigación de práctica clínica). Haciendo un muestreo por conjuntos de riesgo, para cada caso de hemorragia grave durante el seguimiento, se seleccionaron hasta 30 controles con conjuntos de riesgo definidos por el 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.

Principales resultados y medidas. El resultado principal fue el índice de tasas de incidencia (TIR) de hospitalización por hemorragia o muerte por hemorragia.

Resultados. Hubo 42.190 pacientes con hemorragia grave (edad media [DE], 74,2 [9,3] años; 59,8% hombres) emparejados con 1156641 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 hemorragia grave en comparación con los ACO solos (Tasa de Incidencia -TIR, 1,33; IC 95 %, 1,24-1,42). El riesgo alcanzó su punto máximo durante los primeros meses de tratamiento (primeros 30 días de uso: TIR, 1,74; IC del 95 %, 1,37-2,22) y persistió hasta por 6 meses. El riesgo no varió con la edad, el sexo, los antecedentes de hemorragia, la enfermedad renal crónica y la potencia de los ISRS. Hubo una asociación tanto con el uso concomitante de ISRS y ACO directos en comparación con el uso directo de ACO solo (TIR, 1,25; IC 95 %, 1,12-1,40) como con el uso concomitante de ISRS y antagonistas de la vitamina K en comparación con solo el uso de antagonistas de la vitamina K (TIR, 1,36; 95 IC%, 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 hemorragia grave en

comparación con el uso solo de ACO, por lo que se requiere una vigilancia estrecha y tratamiento de los factores de riesgo de hemorragia, especialmente en los primeros meses de uso.

Interacción del tramadol con la warfarina (*Tramadol-warfarin interaction*)

Drug and Therapeutics Bulletin 2024;62:36.

<https://doi.org/10.1136/dtb.2024.000008>

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

Tags: riesgo de hemorragia, anticoagulantes, tratamiento del dolor y riesgo de hemorragia

Resumen de: Danbury G Susan Gladstone: Informe sobre prevención de muertes futuras [en línea], 2023. Disponible: <https://www.judiciary.uk/prevention-of-future-death-reports/susan-gladstone-prevention-offuture-deaths-report/> Consultado el 8 de enero de 2024].

Puntos más importantes

- En el Reino Unido, los médicos forenses tienen la obligación de informar los casos en los que consideran que se deben tomar medidas para prevenir futuras muertes.
- Un forense investigó el caso de una paciente que murió de hemorragia intraparenquimatosa y subaracnoidea.
- La investigación concluyó que la causa de la hemorragia fue una interacción entre warfarina y tramadol que provocó un grado significativo de anticoagulación.

Un forense británico que concluyó que la muerte de una paciente se debió a una interacción generalmente desconocida entre la warfarina y el tramadol ha pedido a NHS (*National Health Service* o Servicio Nacional de Salud) de Inglaterra que tome medidas para prevenir futuras muertes por dicha interacción [1].

Resumen

El servicio local de anticoagulación realizó el monitoreo del índice internacional normalizado (INR o *international normalised ratio*) de una paciente a la que se le había recetado warfarina durante varios años [1]. Se le recetó tramadol para el dolor lumbar y 15 días después se le expidió otra receta de tramadol. El día de la primera prescripción de tramadol, el INR de la paciente era de 3,3. Dos días después de la segunda prescripción, la paciente ingresó en el hospital porque se había sentido cada vez peor durante los días previos. En el momento del ingreso, se comprobó que su INR era de 11,6 y se le recetó un medicamento para revertir la situación. Desgraciadamente, el estado de la paciente empeoró y falleció dos días después.

La causa de la muerte fue una hemorragia cerebral, que se cree que fue consecuencia del alto grado de anticoagulación [1]. El servicio local de anticoagulación comentó que, aunque se sabía que el tramadol interactuaba con la warfarina y ya se habían dado casos en los que había provocado un aumento del INR, no había ninguna advertencia en el Formulario Nacional Británico (BNF o *British National Formulary*). El forense observó que no había nada que advirtiera al médico prescriptor de una posible interacción y concluyó que una interacción entre el tramadol y la warfarina había dado lugar a un INR peligrosamente alto que

causó la muerte de la paciente. El informe se envió al NHS con el fin de que tomara medidas para prevenir futuras muertes por la interacción entre el tramadol y la warfarina.

Contexto

Los médicos forenses tienen la obligación legal de presentar un informe a "una persona, organización, autoridad local o departamento o agencia gubernamental cuando consideren que se deben tomar medidas para prevenir futuras muertes" [2]. Estos informes —conocidos como Informes para Prevenir Futuras Muertes (*PFM* o *Reports to Prevent Future Deaths*)— se publican en el sitio web de la Judicatura de Cortes y Tribunales. Aunque en los Informes para Prevenir Futuras Muertes se plantean problemas y se recomienda que se tomen medidas, no se indica qué medidas se deben tomar. Es responsabilidad de la persona u organización a la que se dirigen los informes para Prevenir Futuras Muertes determinar las medidas que se deben tomar. La persona u organización debe responder en un plazo de 56 días —o más si el médico forense concede una prórroga—.

Se han publicado varios informes de caso de interacción entre el tramadol y la warfarina [3-7]. Los autores de un informe sugirieron que, si se produce una interacción, normalmente ocurrirá en el plazo de 3-4 días después de que el paciente haya empezado a tomar tramadol, y que normalizar el INR puede llevar varios días tras haber suspendido el tramadol [7]. Un artículo publicado en 2006 por la Autoridad de Seguridad de Medicamentos y Dispositivos Médicos de Nueva Zelanda concluyó que hay evidencia de interacción entre el tramadol oral y la warfarina en algunas personas, aunque probablemente no en todas, y que el INR se debe monitorear de cerca si un paciente tiene que tomar ambos medicamentos [8]. La información sobre una posible interacción entre el tramadol y la warfarina se incluye en el resumen de las características del producto para el tramadol, y el Formulario Nacional Británico se actualizó recientemente con detalles de esta interacción [9].

Referencias

1. Danbury G . Susan Gladstone: prevention of future deaths report [online]. 2023. Available: <https://www.judiciary.uk/prevention-of-future-death-reports/susan-gladstone-prevention-of-future-deaths-report/> [Accessed 10 Jan 2024]. Google Scholar
2. Courts and Tribunals Judiciary. Reports to prevent future deaths [online]. 2023. Available: <https://www.judiciary.uk/courts-and-tribunals/coroners-courts/reports-to-prevent-future-deaths/> [Accessed 10 Jan 2024]. Google Scholar
3. Scher ML , Huntington NH , Vitillo JA . Potential interaction between tramadol and warfarin. *Ann Pharmacother* 1997;31:646–7. doi:10.1177/106002809703100523 CrossRefPubMed. Google Scholar
4. Sabbe JR , Sims PJ , Sims MH . Tramadol-warfarin interaction. *Pharmacotherapy* 1998;18:871–3. doi:10.1002/j.1875-9114.1998.tb03914.x PubMedWeb of Science. Google Scholar
5. Dumo PA , Kielbasa LA . Successful anticoagulation and continuation of tramadol therapy in the setting of a tramadol-warfarin

- interaction. *Pharmacotherapy* 2006;26:1654–7. doi:10.1592/phco.26.11.1654 CrossRefPubMed. Google Scholar
6. Juel J, Pedersen TB, Langfrits CS, et al. Administration of tramadol or ibuprofen increases the INR level in patients on warfarin. *Eur J Clin Pharmacol* 2013;69:291–2. doi:10.1007/s00228-012-1325-3. Google Scholar
7. Veltri KT, Olsufka WA. Bleeding and elevated INR secondary to concomitant tramadol and warfarin administration. *Pharmacother* 2019;44:546–8. Google Scholar

8. Savage R. Evidence for tramadol-warfarin interaction [online], 2006. Available: https://www.medsafe.govt.nz/profs/PUarticles/PDF/PrescriberUpdate_Nov06.pdf [Accessed 10 Jan 2024]. Google Scholar
9. Zydol 50 mg capsules. Summary of Product Characteristics, UK. Grunenthal Ltd. 2022. Google Scholar

¿Pueden los antidepresivos empeorar la enfermedad pulmonar obstructiva crónica? (*Can antidepressants worsen COPD?*)

Drug and Therapeutics Bulletin 2024;62:20.

<https://doi.org/10.1136/dtb.2024.000002>

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

Tags: tratamiento de la EPOC, neumonía, antidepresivos ISRS, antidepresivo RSN

Resumen de: Siraj RA, Bolton CE, McKeever TM. Relación entre los antidepresivos y la neumonía y exacerbación en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica: una serie de casos autocontrolados. *Thorax*. 2023. doi:10.1136/thorax-2022-219736 [publicación electrónica antes de la impresión 19 de junio de 2023].

Puntos más importantes

- Los síntomas de depresión son frecuentes entre las personas con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).
- Un estudio informó que el uso de antidepresivos por parte de personas con EPOC se asociaba a un mayor riesgo de neumonía y exacerbaciones de esta enfermedad.
- El riesgo de neumonía o exacerbación de la EPOC se redujo cuando se suspendió el antidepresivo.

Los resultados de un estudio de casos y controles sugieren que el uso de antidepresivos en personas con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se asoció con un mayor riesgo de neumonía y exacerbaciones, el cual disminuyó cuando se suspendió el antidepresivo [1].

Resumen

Este estudio se basa en una serie de casos autocontrolados y utilizó datos de atención primaria del Reino Unido para analizar la relación entre la prescripción de antidepresivos a personas con EPOC y las tasas de neumonía y exacerbaciones de esta enfermedad [1]. Los eventos se estimaron a lo largo de diferentes períodos de exposición a un antidepresivo, incluyendo la ausencia de exposición (línea basal), un período de 30 días previo a la exposición, 90 días posteriores a la prescripción y el resto de la exposición (desde 90 días hasta el final del tratamiento con el antidepresivo). Los criterios de valoración de interés eran los casos de neumonía y las exacerbaciones de EPOC. Los autores evaluaron el efecto de la estación en los resultados.

En el análisis participaron 31.253 personas con EPOC (edad promedio de 65 años; 56% mujeres; 89% fumadores o exfumadores) que tenían al menos un antecedente de prescripción de antidepresivos [1]. De ellas, 1.969 personas tuvieron un episodio de neumonía, 18.483 experimentaron una

exacerbación de EPOC y 613 tuvieron ambos episodios durante el período de estudio (del 1 de enero de 2004 al 31 de diciembre de 2015). Se registró una mediana de un episodio de neumonía por paciente y una mediana de tres exacerbaciones de EPOC por paciente. Los antidepresivos que consumieron los pacientes del estudio incluían inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN), antidepresivos tricíclicos e inhibidores de la monoaminoxidasa.

En comparación con el período sin exposición, la tasa de incidencia (TI) de neumonía ajustada por edad en el período de 90 días posterior al inicio de cualquier antidepresivo, fue de 1,79 (IC del 95%: 1,54 a 2,07) [1]. Este riesgo persistió durante el resto del período de exposición (TI ajustada por edad: 1,88; IC del 95%: 1,68 a 2,11). La TI descendió a 1,03 (IC 95%: 0,76 a 1,40) durante el período de 90 días posterior a la interrupción del antidepresivo. Los antidepresivos también se asociaron con un mayor riesgo de exacerbación de la EPOC en los primeros 90 días de exposición (TI ajustada por edad 1,16; IC del 95%: 1,13 a 1,20), que aumentó ligeramente durante el resto del período de exposición (TI ajustada por edad 1,38; IC del 95%: 1,34 a 1,41). Este efecto disminuyó durante el período de 90 días posterior al tratamiento (TI 0,98; IC del 95%: 0,92 a 1,05). Los resultados fueron similares cuando se tuvo en cuenta la estación meteorológica en el análisis.

(Los autores no dieron detalles sobre la financiación de esta investigación).

Contexto

Se sabe que la depresión es una comorbilidad importante en las personas con EPOC y se asocia a resultados desfavorables, incluyendo una menor calidad de vida, una menor adherencia a los planes de tratamiento de la EPOC y tasas más elevadas de exacerbaciones agudas [2]. El Instituto Nacional para la Salud y la Excelencia de los Servicios de Salud (*NICE o National Institute for Health and Care Excellence*) aconseja a los profesionales de la salud que evalúen periódicamente a las personas con EPOC para detectar si sufren depresión, y la traten según las guías de tratamiento para este trastorno mental en adultos con un problema crónico de salud física [3]. Una revisión Cochrane (4 estudios, 201 participantes) publicada en 2018 concluyó que no había evidencia suficiente para hacer recomendaciones claras sobre la eficacia o seguridad de los antidepresivos para tratar la depresión relacionada con la EPOC [2]. La Iniciativa Global para la Enfermedad Pulmonar

Obstruktiva Crónica (*GOLD o Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*) informa que la eficacia de los antidepresivos en personas con EPOC no es concluyente y que la rehabilitación pulmonar puede ayudar a reducir los síntomas de la depresión [4].

Un estudio publicado en 2018 informó que el uso de antidepresivos ISRS e IRSN se asoció con ligeros aumentos en las tasas de morbilidad relacionada con las vías respiratorias, incluyendo la hospitalización por EPOC o neumonía (HR 1,15; IC del 95%: 1,05 a 1,25) [5]. Los autores de ambos estudios señalan que no se ha establecido un vínculo causal entre los antidepresivos y el desarrollo de neumonía, y que no pudieron excluir todos los factores de confusión que acompañan a la prescripción de antidepresivos [1,5]. Sin embargo, la reducción de las exacerbaciones y de episodios de neumonía a índices basales, tras la interrupción de los antidepresivos, refuerza los argumentos a favor de la causalidad.

Interacciones farmacológicas importantes de la metformina, un fármaco para la diabetes tipo 2

(*Important Drug Interactions for the Type 2 Diabetes Drug Metformin*)

Worst Pills, Best Pills. Marzo, 2024

Traducido por Salud y Fármacos; publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2024; 27(2)*

Tags: metformina, diabetes tipo 2, interacciones farmacológicas, acidosis láctica, dofetilida, tafenoquina, trimetoprima, factores de riesgo, hiperglucemia, hipoglucemia, fenitoína, verapamilo, abiraterona, cloroquina, isoniazida, sotagliflozina.

Los pacientes que toman metformina (Fortamet, Glumetza y genéricos) deben saber que ésta tiene interacciones clínicamente importantes y potencialmente peligrosas con muchos otros medicamentos.

La metformina fue aprobada por la FDA en 1995 para, en combinación con dieta y ejercicio, controlar el azúcar en sangre en pacientes con diabetes tipo 2 [1]. Se recomienda como tratamiento de primera línea para pacientes con diabetes tipo 2 que no pueden controlar su azúcar en sangre sólo con dieta y ejercicio. La metformina es uno de los fármacos más eficaces para reducir la glucemia, con relativamente pocos efectos adversos.[2]

No obstante, la metformina puede causar un problema grave denominada acidosis láctica. La acidosis láctica (acumulación de ácido láctico en la sangre) puede causar hipotermia (temperatura corporal baja), hipotensión (presión arterial baja), una frecuencia cardíaca anormalmente lenta e incluso la muerte. Por este motivo, la FDA exigió una advertencia de recuadro negro (la advertencia más destacada que puede exigir la agencia) en el etiquetado del producto, y el Grupo de Investigación en Salud de *Public Citizen* ha designado la metformina como medicamento de **uso limitado** [3].

Interacciones peligrosas entre medicamentos

La forma como la metformina afecta al organismo depende de varias proteínas transportadoras de fármacos, las cuales desempeñan funciones clave en procesos como la absorción,

Referencias

1. Siraj RA , Bolton CE , McKeever TM . Association between antidepressants with pneumonia and exacerbation in patients with COPD: a self-controlled case series (SCCS) [Epub ahead of print]. *Thorax* 2023;79:50–7. doi:10.1136/thorax-2022-219736 Google Scholar
2. Pollok J , van Agteren JE , Carson-Chahhoud KV , et al . Pharmacological interventions for the treatment of depression in chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018;2018:10. doi:10.1002/14651858.CD012346.pub2 Google Scholar
3. National Institute for Health and Care Excellence. Clinical knowledge summary: chronic obstructive pulmonary disease [online]. 2023. Available: <https://cks.nice.org.uk/topics/chronic-obstructive-pulmonary-disease/> [Accessed 23 Nov 2023]. Google Scholar
4. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease [online]. 2023. Available: <https://goldcopd.org/2023-gold-report-2/> [Accessed 23 Nov 2023]. Google Scholar
5. Vozoris NT , Wang X , Austin PC , et al . Serotonergic antidepressant use and morbidity and mortality among older adults with COPD. *Eur Respir J* 2018;52:1800475. doi:10.1183/13993003.00475-2018. Google Scholar

distribución y eliminación de fármacos en el organismo [4-6]. Cuando otros fármacos que se toman concomitantemente (al mismo tiempo) con metformina bloquean o utilizan las mismas proteínas transportadoras que ésta, la seguridad y eficacia de estos fármacos puede verse alterada o dar lugar a una acumulación de metformina en el organismo. Ejemplos de estas interacciones son la dofetilida (Tikosyn y genéricos), un fármaco para el ritmo cardíaco; la tafenoquina (Arakoda, Krintafel) para la prevención o el tratamiento de la malaria; y la trimetoprima (sólo genéricos), un antibiótico [7,8]. Algunos fármacos pueden reducir la eliminación de la metformina hasta tal punto que el aumento de las concentraciones sanguíneas del fármaco puede provocar un mayor riesgo de acidosis láctica.

Mayor riesgo de acidosis láctica

El inicio de la acidosis láctica asociada a la metformina suele ser sutil, con síntomas inespecíficos como malestar (sensación general de malestar o enfermedad), dolor muscular, dificultad para respirar, somnolencia y dolor abdominal [9]. Aunque la acidosis láctica es poco frecuente, es una reacción adversa potencialmente mortal.

La metformina no se debe utilizar en pacientes con insuficiencia renal grave, ya que son los que presentan un mayor riesgo de acidosis láctica [10]. Otros factores de riesgo son la edad, igual o superior a 65 años, la exposición a colorantes inyectados que a veces se utilizan para mejorar las imágenes médicas, someterse a intervenciones quirúrgicas y otros procedimientos, incluida la cirugía dental, la ingesta excesiva de alcohol y el uso concomitante de algunos otros medicamentos, como antiepilépticos, antirretrovirales y fármacos supresores de ácidos estomacales (ver ejemplos en el cuadro siguiente) [11].

Mayor riesgo de hiperglucemia o hipoglucemia

El uso concomitante de otros medicamentos con metformina puede aumentar el riesgo de hiperglucemia (niveles elevados de azúcar en sangre) o hipoglucemia (niveles bajos de azúcar en sangre), y puede resultar en una pérdida del control glucémico [15]. Entre estos medicamentos se incluyen algunos diuréticos, medicamentos para la enfermedad tiroidea, anticonceptivos orales y antagonistas del calcio. En concreto, el riesgo de hiperglucemia aumenta con el uso concomitante del

anticonvulsivo fenitoína (Dilantin, Phenytek y genéricos) y el antagonista del calcio verapamilo (Verelan y genéricos). Algunos ejemplos de fármacos que pueden aumentar el riesgo de hipoglucemia son la abiraterona (Yonsa, Zytiga y genéricos), un medicamento para el cáncer de próstata andrógeno-dependiente; el antipalúdico cloroquina (sólo genérico) [16]; el antibiótico isoniazida (sólo genérico); y la sotagliflozina (Inpefa), un medicamento para la diabetes [17].

Cuadro. Ejemplos de medicamentos orales que pueden aumentar el riesgo de acidosis láctica cuando se toman concomitantemente con metformina [12]

Nombre Genérico	Nombre Comercial(s)	Clase de Fármaco
Acetazolamida	genSolo genérico	Fármaco para el Glaucoma
Cimetidina	Tagamet HB	Bloqueador de los receptores de Histamina-2
Diclorfenamida	Keveyis	Inhibidor de la anhidrasa carbónica.
Dolutegravir	Tivicay	Medicamento Antirretroviral para tratar el VIH/SIDA
Ranolazina	Aspruzo Sprinkle	Medicamento contra la Angina de pecho
Topiramate* ^[13] ,** ^[14]	Eprontia, Qudexy XR, Topamax, Trokendi XR	Medicamento anticonvulsivo/preventivo de la migraña
Vandetanib	Caprelsa	Fármaco quimioterapéutico
Zonisamida	Zonegran, Zonisade	Medicamento anticonvulsivo

*Designado como de uso limitado para la epilepsia por Worst Pills, Best Pills News

**Designado como No usar para la prevención de la migraña por Worst Pills, Best Pills News

Es importante señalar que el uso concomitante de otros medicamentos para la diabetes, como la insulina, también puede aumentar el riesgo de hipoglucemia.

Qué hacer

Si necesita tratamiento con metformina, revise todos sus otros medicamentos con su médico para identificar posibles interacciones significativas. Si está tomando un medicamento que interacciona con la metformina, su médico puede recomendarle que interrumpa o ajuste la dosis del medicamento con el que interacciona o la de la metformina, o puede aconsejarle que tome otro medicamento. Tenga en cuenta que otros medicamentos que no aparecen en este artículo también pueden tener interacciones peligrosas con la metformina.

Referencias

1. Teva Pharmaceuticals. Label: metformin hydrochloride (FORTAMET). November 2018. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/021574s0171bl.pdf. Accessed January 11, 2024.
2. Metformin: First choice drug for type 2 diabetes. *Worst Pills, Best Pills News*. August 2018. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/1210>. Accessed January 11, 2024.
3. Teva Pharmaceuticals. Label: metformin hydrochloride (FORTAMET). November 2018. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/021574s0171bl.pdf. Accessed January 11, 2024.
4. Maideen NM, Jumale A, Balasubramaniam R. Drug interactions of metformin involving drug transporter proteins. *Adv Pharm Bull*. 2017;7(4):501-505.
5. Shugarts S, Benet LZ. The role of transporters in the pharmacokinetics of orally administered drugs. *Pharm Res*. 2009;26:2039-2054.
6. Roberts AG. The structure and mechanism of drug transporters. *Methods Mol Biol*. 2021;2342:193-234.
7. Stage TB, Brøsen K, Christensen MM. A comprehensive review of drug–drug interactions with metformin. *Clin Pharmacokinet*. 2015;54:811-824.
8. IBM Micromedex. <http://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch>. Search term: “metformin.” Accessed December 13, 2023.
9. Teva Pharmaceuticals. Label: metformin hydrochloride (FORTAMET). November 2018. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/021574s0171bl.pdf. Accessed January 11, 2024.
10. Metformin: First choice drug for type 2 diabetes. *Worst Pills, Best Pills News*. August 2018.
11. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/1210>. Accessed January 11, 2024.
12. MedlinePlus. Metformin. March 15, 2020. <https://medlineplus.gov/druginfo/meds/a696005.html>. Accessed January 11, 2024.
13. Teva Pharmaceuticals. Label: metformin hydrochloride (FORTAMET). November 2018. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/021574s0171bl.pdf. Accessed December 13, 2023.
14. Medications that cause taste disorders. *Worst Pills, Best Pills News*. April 2019. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/1258>. Accessed January 12, 2024.
15. Lifestyle treatments to prevent or reduce the frequency of migraine headaches. *Worst Pills, Best Pills News*. November 2023. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/1564>. Accessed January 12, 2024.
16. Teva Pharmaceuticals. Label: metformin hydrochloride (FORTAMET). November 2018. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/021574s0171bl.pdf. Accessed January 11, 2024.
17. Important drug interactions for the stomach-acid-suppressing drug cimetidine. *Worst Pills, Best Pills News*. August 2023. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/1547>. Accessed January 12, 2024.
18. Risks but no benefits to taking newest drugs for type 2 diabetes. *Worst Pills, Best Pills News*. August 2015.

<https://www.worstpills.org/newsletters/view/981>. Accessed January 12, 2024.

Impacto de la polifarmacia y el uso de medicamentos que se asocian al riesgo de caídas de los ancianos

(*Impacto da polifarmácia e o uso de medicamentos associados ao risco de quedas de idosos*)

Soares CR, Okuno MFP

Rev. Pesqui. (Univ. Fed. Estado Rio J., Online) [Internet]. 21° de março de 2024 [citado 6° de maio de 2024];16:e-13055. Disponível em: <https://seer.unirio.br/cuidadofundamental/article/view/13055> (disponible en inglés y en portugués)

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

Tags: adulto mayor, caídas del adulto mayor, escala de riesgo de caídas de Downton, antidiabéticos orales, diuréticos, antihipertensivos, antidepressivos

Objetivo: Asociar polifarmacia y clases de medicamentos con riesgo de caídas en ancianos.

Método: Estudio transversal, cuantitativo, realizado en un ambulatorio de la ciudad de São Paulo - SP, en el que participaron 117 ancianos entre marzo y noviembre de 2019. Los datos fueron recolectados transcribiendo las prescripciones en su totalidad y utilizando la Escala de Riesgo de Caídas de Downton. Las pruebas estadísticas utilizadas fueron Mann-Whitney y Chi-

cuadrado, con un nivel de significación del 5% y un intervalo de confianza del 95%.

Resultados: el riesgo de caídas mostró una correlación significativa con el número de medicamentos, una media de seis al día ($p < 0,0001$) y las clases de fármacos, antihipertensivos ($p < 0,0001$), antidiabéticos orales ($p = 0,027$), diuréticos ($p < 0,0001$) y antidepressivos ($p = 0,042$).

Conclusión: Esto pone de relieve la importancia de evaluar los factores relacionados con el aumento del riesgo de caídas, con el fin de planificar y aplicar estrategias para el cuidado de la salud de los ancianos.

Precauciones

Agonistas de GLP-1: ¿Depresión y pensamientos o comportamientos suicidas?

(*GLP-1 agonists: depression, suicidal thoughts or behaviour?*)

Prescribe International 2024; 33 (258): 103-105

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

Tags: receptores GLP-1, antidiabéticos, pérdida de peso, eventos adversos de agonistas GLP-1, liraglutida, semaglutida, suicidio, ideación suicida

• En julio de 2023, el Comité Europeo de Farmacovigilancia (PRAC) decidió poner en marcha una evaluación de los agonistas de GLP-1 después de haber recibido informes de pensamientos suicidas e intenciones de autolesionarse.

• La mayoría de los ensayos clínicos comparativos que evaluaron el uso de *liraglutida* o la *semaglutida* por pacientes obesos excluyeron a los que tenían antecedentes de depresión o de comportamiento suicida. Sin embargo, hubo un aumento de la incidencia de pensamientos suicidas e intentos de suicidio en los pacientes en los grupos *liraglutida* en comparación con los grupos placebo.

• En EE UU, la información para la prescripción para los productos que contienen *liraglutida* o *semaglutida* para tratar a pacientes obesos menciona este riesgo (en el caso de la *liraglutida* desde 2014).

• En Europa y en EE UU, se han identificado varios cientos de casos de intentos de suicidio, pensamientos suicidas o suicidio. Un estudio que se basó en informes de Corea del Sur mostró una señal de seguridad para suicidio y depresión con *liraglutida*.

• Debido a su acción central sobre los receptores GLP-1 hipotalámicos, creando una sensación de saciedad, es posible que también produzca efectos sobre la salud mental.

• En la práctica, es recomendable considerar que todos los agonistas de GLP-1 conllevan este riesgo. Es probable que afecte más a los pacientes obesos que a los diabéticos, ya que la obesidad favorece la aparición de problemas de salud mental.

En julio de 2023, el Comité de Farmacovigilancia de la EMA (PRAC) decidió poner en marcha una revisión de los agonistas de GLP-1 después de haber recibido informes en la UE de pensamientos suicidas y autolesiones atribuidas a dos agonistas de GLP-1 autorizados para la pérdida de peso y para tratar la diabetes tipo 2: la *liraglutida* y la *semaglutida* inyectable o de administración oral [1,2].

A finales de 2023, el resumen europeo de las características del producto de los fármacos que contienen un agonista de la GLP-1 no mencionaban este tipo de efectos adversos [2]. Sin embargo, la información para la prescripción disponible en EE UU para los productos que contienen *liraglutida* o *semaglutida* para tratar a pacientes obesos aporta más información. En particular, la información para la prescripción de la *liraglutida* menciona, desde 2014, que durante los ensayos clínicos se han notificado pensamientos suicidas e intentos de suicidio en los grupos tratados con *liraglutida*, y que un niño se suicidó [3]. La información para la prescripción de estos medicamentos recomienda que se controle a los pacientes expuestos para

detectar depresión o pensamientos suicidas y se interrumpa el medicamento si se presentan estos síntomas [3].

¿Hasta qué grado exponen los agonistas de GLP-1 a los pacientes que los consumen al riesgo de depresión, pensamientos suicidas, intento de suicidio o suicidio? Este artículo resume la información disponible —hasta finales de 2023— y que obtuvimos a través de una búsqueda bibliográfica para responder estas preguntas.

Un riesgo que probablemente se subestima en los ensayos clínicos. Durante los ensayos clínicos comparativos ejecutados antes de que se empezara a comercializar la *liraglutida* para tratar a adultos con obesidad, los pensamientos suicidas se notificaron con más frecuencia por los pacientes en los grupos tratados con *liraglutida* que entre los que estaban en los grupos placebo: 9 pacientes de 3384 (0,3%) frente a 2 pacientes de 1941 (0,1%), respectivamente, con un intento de suicidio frente a ninguno [3,4].

El ensayo clínico en adolescentes obesos, que se ejecutó entre 2016 y 2019, excluyó a todos los que tenían un riesgo de depresión o de suicidio, pese a lo cual la depresión fue más frecuente en el grupo *liraglutida*: 4% frente al 2,4% en el grupo placebo [4,5]. Un adolescente se suicidó casi 48 semanas después de empezar el tratamiento con *liraglutida* [4].

Nuestra revisión bibliográfica identificó ensayos clínicos aleatorizados de fase 3 o 4 cuyos resultados se habían publicado y que evaluaban a los agonistas de GLP-1 para las indicaciones “exceso de peso” o “diabetes”. A partir de 2008, algunos ensayos clínicos de fase 3 que evaluaban a la *liraglutida* para la pérdida de peso —sea que el exceso de peso se asociara a trastornos metabólicos o no— incluyeron entre los criterios de exclusión a aquellos con antecedentes de depresión mayor o de intento de suicidio [6].

En el caso de la *semaglutida*, durante los ensayos clínicos de fase 2 o 3 que se utilizaron para obtener el permiso de comercialización para la pérdida de peso, se excluyó a los pacientes con antecedentes de trastornos psiquiátricos graves, sobre todo a aquellos con antecedentes de depresión mayor durante los dos años previos, y a aquellos con historia de intento de suicidio o comportamientos suicidas durante los últimos 30 días [7].

En resumen, la mayoría de los ensayos clínicos que evaluaron a los agonistas de GLP-1 para la pérdida de peso excluyeron a los pacientes con riesgo de depresión, por lo que estos estudios subestimaron la incidencia de la depresión y de pensamientos suicidas. Durante 2014, la FDA, agencia reguladora de EE UU, exigió a las empresas que controlaran los trastornos del estado de ánimo y las tendencias suicidas durante todos los ensayos clínicos de medicamentos con acción central que se usaran para perder peso [8].

En EE UU y Europa se notificaron varios cientos de casos de pensamientos suicidas, intentos de suicidio o suicidios. En julio de 2023, el Comité de Farmacovigilancia de la EMA (PRAC) informó que la base de datos europea de farmacovigilancia (*EudraVigilance*) contenía 108 casos de pensamientos suicidas o intención de autolesionarse atribuidos a

la *liraglutida* y 62 casos atribuidos a la *semaglutida* [1]. Más específicamente, a mediados de octubre de 2023, la sección de acceso público de esta base de datos mencionaba los siguientes: 29 casos de intento de suicidio y 123 casos de pensamientos suicidas con la *liraglutida*; 10 intentos de suicidio y 127 casos de pensamientos suicidas con la *semaglutida*; 10 intentos de suicidio y 36 casos de pensamientos suicidas con la *exenatida*; y 16 intentos de suicidio y 26 casos de pensamientos suicidas con la *dulaglutida* [9]. Además, la base de datos registró algunos casos de autolesión con *liraglutida* y *semaglutida* [9].

En el Reino Unido, desde 2019 hasta octubre de 2023, la base de datos británica de farmacovigilancia, de acceso público, registró 24 casos de comportamientos suicidas y de autolesión atribuidos a la *semaglutida*, 20 a la *liraglutida*, 4 a la *dulaglutida* y 2 a la *exenatida* [10].

Entre 2010 y principios de octubre de 2023, la base de datos de farmacovigilancia de EE UU (FAERS) registró 265 informes de pensamientos o comportamientos suicidas, incluyendo 36 suicidios, en pacientes que tomaban un agonista de GLP-1 [11].

Según los datos de farmacovigilancia de Corea del Sur, se han detectado señales de seguridad para intentos de suicidio, depresión y otros trastornos mentales con la liraglutida. Un equipo realizó un análisis de la base de datos de farmacovigilancia de Corea del Sur en el período 2017-2020, durante el cual se comparó la proporción de efectos adversos asociados a la *liraglutida* con la de otros agonistas de GLP-1 y con las gliptinas. Se estudiaron los efectos adversos que no se mencionan en los resúmenes de las características del producto. Los efectos adversos para los que la proporción pareció ser mayor fueron, en particular, los trastornos mentales: intento de suicidio, depresión, agresividad, inestabilidad emocional, apatía y desrealización (un trastorno de la percepción por el que el entorno se ve irreal o extraño) [12].

Sensación de saciedad asociada a una acción central de los receptores de GLP-1 hipotalámicos. Los agonistas de los receptores de GLP-1 son análogos de GLP-1, una hormona derivada del intestino que pertenece a la familia de las incretinas [13]. El GLP-1 y sus agonistas se unen a un receptor de GLP-1 específico que se expresa en varios tejidos y órganos, sobre todo en las células beta pancreáticas (encargadas de la estimulación posprandial de secreción de insulina por los agonistas de GLP-1), en los ductos pancreáticos, la mucosa gástrica, los riñones, los pulmones, el corazón, la piel, las células inmunitarias y el hipotálamo [14]. Además de sus efectos sobre la secreción de insulina, el GLP-1 enlentece el vaciamiento gástrico e induce una sensación de saciedad mediante los receptores GLP-1 en el hipotálamo [13-15].

Se reconocen los riesgos para la salud mental de otros supresores del apetito. Otros medicamentos que se usaban en el pasado o que se siguen usando como supresores del apetito también tienen una acción central. Estos incluyen, en particular, a las anfetaminas y a medicamentos similares a las anfetaminas, como los siguientes: la *fentermina* (varias marcas, la mayoría de ellas se han retirado del mercado), que aumentan la sensación de saciedad y reducen el movimiento intestinal —acarrea un riesgo de depresión y de pensamientos suicidas—; el *benfluorex* (Mediator, que se ha retirado del mercado); la combinación de

bupropión + naltrexona (Mysimba); y *sibutramina* (Sibutral, que se ha retirado del mercado), que acarrea un riesgo de depresión y de pensamientos suicidas, entre otros [16-19].

El *rimonabant* (Acomplia, que ya se ha retirado del mercado), un antagonista del receptor cannabinoide CB1, se retiró del mercado principalmente debido a sus efectos adversos neuropsiquiátricos y a los pensamientos suicidas, que eran frecuentes y, en algunos casos, culminaron en la muerte [20].

La *lorcaserina*, un serotoninérgico agonista de los receptores 5HT_{2C}, cuya activación parece estar asociada al efecto supresor del apetito que tienen las anfetaminas, también acarrea un riesgo de depresión y de pensamientos suicidas [21].

En la práctica, a finales de 2023, basándose en los datos disponibles, no es posible descartar un vínculo causal entre el uso de los agonistas de GLP-1 y la aparición de depresión, pensamientos suicidas, intentos de suicidio o suicidio.

Como precaución, se debería considerar que este riesgo aplica a todos los agonistas de GLP-1, ya que tienen la misma acción central, sin importar cuál es el problema por el que se prescribió este medicamento.

Sin embargo, es probable que afecte más a los pacientes obesos que a los diabéticos, dado que la obesidad puede causar problemas psicológicos, incluyendo depresión y ansiedad provocadas por la estigmatización de la obesidad y la presión (incluso de los médicos) para perder peso [22-25].

Revisión de la literatura hasta el 13 de octubre de 2023

- EMA "Pharmacovigilance Risk Assessment Committee. Minutes of PRAC meeting on 03-06 July 2023" 15 September 2023. www.ema.europa.eu accessed 13 October 2023: 86 pages.
- European Commission "SmPC-Bydureon" 29 June 2023 + "SmPC-Byetta" 17 July 2023 + "SmPC-Ozempic" 31 March 2023 + "SmPC-Rybelsus" 4 April 2023 + "SmPC Trulicity" 6 March 2023 + "SmPC-Saxenda" 16 December 2022 + "SmPC-Victoza" 24 September 2020 + "SmPC-Wegovy" 28 April 2023 + "SmPC-Xultophy" 22 September 2021 + "SmPC-Mounjaro" 19 September 2023.
- US FDA "Full prescribing information-Trulicity" November 2022 + "Full prescribing information-Bydureon" December 2022 + "Full prescribing information-Byetta" December 2022 + "Full prescribing information-Rybelsus" January 2023 + "Full prescribing information-Saxenda" April 2023 and December 2014 + "Full prescribing information-Victoza" May 2023 + "Full prescribing information Xultophy" July 2023 + "Full prescribing information-Wegovy" July 2021 + "Full prescribing information-Ozempic" September 2023 + "Full prescribing information Adlyxin" September 2023 + "Full prescribing information-Soliqua" September 2023 + "Full prescribing information-Mounjaro" April 2023.
- Prescrire Editorial Staff "Liraglutide (Saxenda^o) in obesity in adolescents" *Prescrire Int* 2022; **31** (242): 260-261.
- Kelly AS et al. "A randomized, controlled trial of liraglutide for adolescents with obesity" *N Engl J Med* 2020; **382**: 2117-2128.
- "Effect of liraglutide in obese subjects with moderate or severe obstructive sleep apnoea: SCALE - Sleep Apnoea. NCT01557166" + "Effect of liraglutide on body weight in overweight or obese subjects with type 2 diabetes: SCALE - Diabetes. NCT01272232" + "Comparison of liraglutide versus placebo in weight loss maintenance in obese subjects: SCALE - maintenance" + "Effect of liraglutide on body weight in non-diabetic obese subjects or overweight subjects with co morbidities: SCALE - Obesity and Pre-diabetes. NCT01272219". clinicaltrials.gov accessed 16 October 2023: 40 pages.
- US FDA - CDER "Application number 215256Orig1s000 Clinical review" 4 June 2021: 392 pages.
- US FDA - CDER "Application number 206321Orig1s000 Statistical (ou Medical, ou autres) review(s)" June 2014: 336 pages.
- EMA-EudraVigilance "Suspected adverse drug reaction reports for substances liraglutide + semaglutide + dulaglutide + exenatide + lixisenatide". www.adrreports.eu accessed 16 October 2023.
- Medicines Control Agency "Adverse drug reactions online information tracking drug analysis print - semaglutide" 31 August 2023 + "Adverse drug reactions online information tracking drug analysis print - lixisenatide" 31 August 2023 + agency "Adverse drug reactions online information tracking drug analysis print - liraglutide" 31 August 2023 + agency "Adverse drug reactions online information tracking drug analysis print - dulaglutide" 31 August 2023. www.mhra.gov.uk accessed 16 October 2023: 31 pages.
- Respaut R and Terhune C "Wegovy, other weight-loss drugs scrutinized over reports of suicidal thoughts" Reuters; 12 October 2023: 5 pages.
- Bae J et al. "Liraglutide and unexpected psychiatric adverse events in patients with obesity: A pharmacovigilance study with machine learning approach" 38th International Conference on Pharmacoepidemiology and Therapeutic Risk Management (ICPE), Copenhagen: 26-28 August 2022. *Pharmacoevidemiol Drug Saf* 2022; **31** (S2): 37-38 (abstract 104).
- Prescrire Rédaction "Incrétinomimétiques agonistes GLP-1: liraglutide, etc." *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2024.
- Dungan K et al. "Glucagon-like peptide 1-based therapies for the treatment of type 2 diabetes mellitus" UpToDate. www.uptodate.com accessed 17 October 2023: 52 pages.
- Powers AC and D'Alessio D "Endocrine pancreas and pharmacotherapy of diabetes mellitus and hypoglycemia". In: Brunton LL et al. "Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics" McGrawHill Medical New York 14th Ed 2023: 1023-1047.
- Prescrire Rédaction "Sibutramine" *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2024.
- Prescrire Editorial Staff "Topiramate + phentermine. An excessively dangerous appetite-suppressant combination" *Prescrire Int* 2013; **22** (136): 61-64.
- Prescrire Rédaction "bupropione + naltrexone (Mysimba^o). Trop de risques pour la perte de quelques kilos" *Rev Prescrire* 2015; **35** (380): 406-412.
- Prescrire Editorial Staff "Sibutramine: withdrawn from the European market at last!" *Prescrire Int* July 2010; online: 1 page.
- Prescrire Editorial Staff "Rimonabant: marketing authorisation suspended... at last! Half-measures" *Prescrire Int* 2009; **18** (100): 61.
- Prescrire Rédaction "Lorcaserine" *Interactions Médicamenteuses Prescrire* 2024.
- Skelton JA et al. "Overview of the health consequences of obesity in children and adolescents" UpToDate. www.uptodate.com accessed 25 October 2023: 55 pages.
- Perreault L et al. "Overweight and obesity in adults: Health consequences" UpToDate. www.uptodate.com accessed 25 October 2023: 34 pages.
- Prescrire Rédaction "Commencez par perdre du poids!" *Rev Prescrire* 2023; **43** (477): 538.
- Prescrire Rédaction "Obésité: maigrir sans médicament. Des interventions non médicamenteuses pour réduire la morbidité" *Rev Prescrire* 2007; **27** (281): 197-201.

Algunos ISRS podrían aumentar el riesgo de arritmia en pacientes de edad avanzada*(Some SSRI May Increase Arrhythmia Risk for Older Patients)**Worst Pills, Best Pills. Abril, 2024*Traducido por Salud y Fármacos; publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2024; 27(2)***Tags:** antidepresivos, escitalopram, Lexapro, citalopram, Celexa, arritmia, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, ISRS, torsade de pointes, adultos mayores, efectos adversos.

Según un estudio publicado en *The Lancet* en septiembre de 2023, los antidepresivos de uso frecuente escitalopram (Lexapro y genéricos) y citalopram (Celexa y genéricos) pueden aumentar el riesgo de arritmia (latidos cardíacos irregulares) en adultos mayores que toman la dosis recomendada [1].

En 2011, la FDA advirtió que una dosis diaria de 40 mg de citalopram puede causar una prolongación del intervalo QT, un cambio en la actividad eléctrica del corazón que puede ocasionar alteraciones del ritmo cardíaco potencialmente mortales denominadas torsade de pointes [2,3]. Esta advertencia se añadió posteriormente a la información para la prescripción del fármaco, que también recomendaba un uso restringido para algunos pacientes y dosis más bajas para los pacientes de 60 años o más [4].

Los pacientes de edad avanzada corren un riesgo especial porque, con la edad, la forma en que el organismo metaboliza los medicamentos puede cambiar. Esto con frecuencia significa que los fármacos se eliminan del organismo más lentamente, lo que puede dar lugar a que alcancen concentraciones en sangre más elevadas y posiblemente peligrosas [5].

Escitalopram y citalopram

El escitalopram y el citalopram pertenecen a una clase de fármacos conocidos como inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS). El escitalopram está aprobado para el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada, así como para el trastorno depresivo mayor [6]. Se administra por vía oral una vez al día, en una dosis máxima de 20 mg para el trastorno depresivo mayor y de 10 mg para el trastorno de ansiedad generalizada. Sin embargo, se recomienda una dosis diaria máxima de 10 mg para determinados pacientes, incluyendo los adultos mayores.

El citalopram está aprobado únicamente para el tratamiento de la depresión mayor y también se toma por vía oral una vez al día, en una dosis máxima de 40 mg [7]. Se recomienda una dosis máxima de 20 mg para algunos pacientes, incluyendo los mayores de 60 años.

El Grupo de Investigación en Salud de *Public Citizen* designó a todos los ISRS, incluyendo el escitalopram y el citalopram, como de **uso limitado** porque tienen una advertencia de recuadro debido al mayor riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas en niños, adolescentes y adultos jóvenes [8-10]. Además, los fármacos de esta clase se han asociado a una serie de efectos adversos, como convulsiones, hemorragias anormales, disfunción sexual y una enfermedad poco frecuente pero potencialmente mortal denominada síndrome serotoninérgico (que se caracteriza por agitación, confusión, alucinaciones, taquicardia, hipertensión, fiebre alta, escalofríos, sudoración, náuseas, vómitos, diarrea y rigidez muscular).

Resultados del nuevo estudio publicado en The Lancet

En el estudio de 2023, los investigadores compararon los niveles sanguíneos de escitalopram y citalopram en 19.742 sujetos con edades comprendidas entre 12 y 105 años [11]. Estos datos provinieron de una base de datos de pacientes que se habían sometido a seguimiento farmacoterapéutico, que se realizó - por ejemplo- para garantizar que las dosis prescritas son seguras [12].

Dado que estos resultados correspondían a los niveles séricos obtenidos en cualquier momento entre las 12 y 24 horas después de la administración del medicamento, se realizaron cálculos (basados en otros trabajos publicados) para determinar la dosis máxima de fármaco utilizada por cada paciente. Por último, con la estimación del nivel sanguíneo máximo de cada paciente, se realizaron análisis para considerar cuántos y qué sujetos tuvieron niveles de concentración de ISRS por encima de los umbrales que los sitúan en riesgo de arritmia. La edad fue una característica importante que se utilizó para dividir a la población en subgrupos para el análisis.

De hecho, la proporción de pacientes que se estimó que habían alcanzado un nivel de concentración de los fármacos de alto riesgo aumentó con la edad. Más concretamente, se estimó que el 6% de las personas de entre 18 y 64 años habían alcanzado concentraciones sanguíneas peligrosamente altas, frente al 12% de los pacientes de entre 65 y 79 años, y el 16% de los pacientes de 80 años o más [13].

Basándose en estos resultados, los investigadores predijeron que para el 20% de los pacientes mayores de 65 años la concentración sanguínea podría alcanzar niveles peligrosos incluso después de tomar la dosis recomendada de 10 mg de escitalopram, y para el 60% de estos pacientes después de una dosis de 20 mg. Una limitación importante de este estudio es que los resultados se basan en los niveles de medicación en sangre, no en si los individuos con niveles elevados desarrollaron arritmias.

Qué hacer

Si está tomando escitalopram o citalopram, y especialmente si le preocupa su salud cardíaca, pregunte a su médico si es seguro que siga tomando su medicación.

No deje de tomar ningún ISRS sin consultar a su médico. Si está planeando suspender estos fármacos, hágalo gradualmente reduciendo la dosis bajo supervisión médica para minimizar los síntomas de abstinencia [14].

Si está tomando alguno de estos fármacos y experimenta alguno de los síntomas de arritmia, como latidos cardíacos irregulares, mareos o dificultad para respirar, busque atención médica de inmediato [15].

Referencias

1. Faraj P, Størset E, Hole K, et al. Pro-arrhythmic effect of escitalopram and citalopram at serum concentrations commonly observed in older

- patients—a study based on a cohort of 19,742 patients. *EBioMedicine*. 2023;95:104779.
2. Food and Drug Administration. FDA drug safety communication: Abnormal heart rhythms associated with high doses of Celexa (citalopram hydrobromide). August 24, 2021. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-abnormal-heart-rhythms-associated-high-doses-celexa-citalopram>. Accessed February 6, 2024.
 3. Important drug interactions for the antidepressant citalopram (CELEXA). *Worst Pills, Best Pills News*. October, 2022. <https://www.worstpills.org/newsletters/view/1494>. Accessed February 6, 2024.
 4. Food and Drug Administration. FDA drug safety communication: Revised recommendations for Celexa (citalopram hydrobromide) related to a potential risk of abnormal heart rhythms with high doses. March 28, 2012. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-revised-recommendations-celexa-citalopram-hydrobromide-related>. Accessed February 6, 2024.
 5. Rochon, PA. Drug prescribing for older adults. *UpToDate*. Updates September 12, 2023.
 6. Allergan. Label: escitalopram oxalate (LEXAPRO). August 2023. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/021323s057,021365s040lbl.pdf. Accessed February 6, 2024.
 7. Allergan. Label: citalopram (CELEXA). August 2023. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/020822s054lbl.pdf. Accessed February 6, 2024.
 8. Drug profile. *Worst Pills, Best Pills News*. Last reviewed July 31, 2023. <https://www.worstpills.org/monographs/view/53>. Accessed February 2, 2024.
 9. Allergan. Label: escitalopram oxalate (LEXAPRO August, 2023 https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/021323s057,021365s040lbl.pdf. Accessed February 2, 2024.
 10. Allergan. Label: citalopram (CELEXA). August 2023. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/020822s054lbl.pdf. Accessed February 2, 2024.
 11. Faraj P, Størset E, Hole K, et al. Pro-arrhythmic effect of escitalopram and citalopram at serum concentrations commonly observed in older patients—a study based on a cohort of 19,742 patients. *EBioMedicine*. 2023;95:104779.
 12. MedlinePlus. Therapeutic drug monitoring. Updated September 16, 2021. <https://medlineplus.gov/lab-tests/therapeutic-drug-monitoring/>. Accessed February 2, 2024.
 13. Faraj P, Størset E, Hole K, et al. Pro-arrhythmic effect of escitalopram and citalopram at serum concentrations commonly observed in older patients—a study based on a cohort of 19,742 patients. *EBioMedicine*. 2023;95:104779.
 14. Allergan. Label: citalopram (CELEXA). August 2023. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/020822s054lbl.pdf. Accessed February 7, 2024.
 15. Food and Drug Administration. FDA drug safety communication: Abnormal heart rhythms associated with high doses of Celexa (citalopram hydrobromide). August 24, 2011 <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-abnormal-heart-rhythms-associated-high-doses-celexa-citalopram>. Accessed February 7, 2024.

Riesgo de autismo tras la exposición prenatal a topiramato, valproato o lamotrigina

(*Risk of Autism after Prenatal Topiramate, Valproate, or Lamotrigine Exposure*)

Hernández-Díaz S, Straub L, Bateman BT et al

N Engl J Med. 2024;390(12):1069-1079. doi: 10.1056/NEJMoa2309359.

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

Tags: enfermedad congénita, medicamentos y embarazo, medicamentos a evitar durante el embarazo

Resumen

Antecedentes. El uso de valproato en embarazadas se ha asociado con un mayor riesgo de trastornos del desarrollo neurológico en los niños. Aunque la mayoría de los estudios de otros anticonvulsivos no han detectado un mayor riesgo para estos trastornos, hay datos limitados y contradictorios sobre el riesgo de trastorno del espectro autista asociado al uso materno de topiramato.

Métodos. En dos bases de datos de utilización de atención médica en EE UU identificamos a una cohorte poblacional de mujeres embarazadas y sus hijos, con datos desde 2000 hasta 2020. La exposición a medicamentos anticonvulsivos específicos se definió en función de las recetas dispensadas desde la semana gestacional 19 hasta el parto. Se comparó el riesgo de trastorno del espectro autista entre los niños que habían estado expuestos al topiramato durante la segunda mitad del embarazo con aquellos que no habían estado expuestos a ningún medicamento anticonvulsivo durante el embarazo. Se utilizó valproato como control positivo y lamotrigina como control negativo.

Resultados. La incidencia acumulada estimada del trastorno de espectro autista a los 8 años fue del 1,9% para toda la población de niños que no habían estado expuestos a medicamentos anticonvulsivos (4.199.796 niños). Al restringir el cálculo a los niños nacidos de madres con epilepsia, la incidencia fue del 4,2% sin exposición a medicamentos anticonvulsivos (8815 niños), del 6,2% con exposición al topiramato (1030 niños), del 10,5% con exposición al valproato (800 niños) y del 4,1% con exposición a lamotrigina (4205 niños). Los índices de riesgo ajustados por puntuación de propensión en una comparación con ninguna exposición a medicamentos anticonvulsivos fueron 0,96 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,56 a 1,65) para la exposición al topiramato, 2,67 (IC del 95%, 1,69 a 4,20) para la exposición al valproato, y 1,00 (IC del 95 %, 0,69 a 1,46) para la exposición a lamotrigina.

Conclusiones. La incidencia del trastorno del espectro autista fue mayor entre los niños expuestos prenatalmente a los medicamentos anticonvulsivos estudiados que en la población general. Sin embargo, después del ajuste por indicación y otros factores de confusión, la asociación se atenuó sustancialmente para el topiramato y la lamotrigina, mientras que el riesgo siguió siendo mayor para el valproato. (Financiado por el Instituto Nacional de Salud Mental).

Niacina, Un metabolito terminal de la niacina favorece la inflamación vascular y contribuye al riesgo de enfermedad cardiovascular. (*A terminal metabolite of niacin promotes vascular inflammation and contributes to cardiovascular disease risk*).

Ferrell M, Wang Z, Anderson JT et al.

Nat Med. 2024;30(2):424-434. doi: 10.1038/s41591-023-02793-8. Erratum in: *Nat Med.* 2024 Mar 6;: PMID: 38374343.

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

Tags: efectos adversos de tipo cardiaco, vitamina B 3, prevención de eventos cardiovasculares, enfermedad cardiovascular

Resumen

A pesar de los intensos esfuerzos para prevenir las enfermedades cardiovasculares (ECV), sigue habiendo un riesgo residual sustancial de enfermedad cardiovascular (ECV) incluso entre las personas que reciben todas las intervenciones que recomiendan las guías. La niacina (o vitamina B 3) es un micronutriente esencial con el que se enriquecen los alimentos básicos, pero no se sabe muy bien como interviene en las enfermedades cardiovasculares.

En este estudio, el análisis metabólico¹, no dirigido, del plasma en ayunas de una cohorte prospectiva de pacientes cardíacos estables (n = 1162 en total, n = 422 mujeres) sugirió que el metabolismo de la niacina se asociaba con incidentes de eventos cardiovasculares adversos graves (MACE).

Los niveles séricos de los metabolitos terminales por exceso de niacina, N1-metil-2-piridona-5-carboxamida (2PY) y N1-metil-4-piridona-3-carboxamida (4PY), se asociaron con un mayor riesgo de MACE a los 3 años en dos cohortes de validación (EE UU n = 2331 en total, n = 774 mujeres; Europa n = 832 en total, n = 249 mujeres) (índice de riesgo ajustado (HR) (intervalo de confianza del 95%) para 2PY: 1,64 (1,10-2,42) y 2,02 (1,29-3,18), respectivamente; para 4PY: 1,89 (1,26-2,84) y 1,99 (1,26-3,14), respectivamente).

El análisis de asociación de todo el fenómeno de la variante genética rs10496731, que se asoció significativamente con los niveles de 2PY y 4PY, reveló una asociación de esta variante con los niveles de la molécula 1 de adhesión vascular soluble (sVCAM-1). Un metaanálisis adicional confirmó la asociación de rs10496731 con sVCAM-1 (n = 106.000 en total, n = 53.075 mujeres, P = 3,6 × 10⁻¹⁸).

Además, los niveles de sVCAM-1 se correlacionaron significativamente con 2PY y 4PY en una cohorte de validación (n = 974 en total, n = 333 mujeres) (2PY: rho = 0,13, P = 7,7 × 10⁻⁵; 4PY: rho = 0,18, P = 1,1 × 10⁻⁸).

Por último, el tratamiento con niveles fisiológicos de 4PY, pero no con su isómero estructural 2PY, indujo la expresión de VCAM-1 y la adherencia de los leucocitos al endotelio vascular en ratones.

En conjunto, estos resultados indican que los productos de degradación terminal del exceso de niacina, 2PY y 4PY, se asocian con el riesgo residual de ECV. También sugieren un mecanismo dependiente de la inflamación subyacente a la asociación clínica entre 4PY y MACE.

¹ Estudio sistemático de las huellas únicas que dejan los procesos celulares específicos en su paso, es decir, el estudio del perfil de los metabolitos (moléculas pequeñas) de una muestra biológica.

Nota de Salud y Fármacos. Annalisa Merelli escribió una nota en Statnews [1] que añade la siguiente información.

Las dos cohortes de pacientes que analiza el estudio eran de personas sin enfermedad cardíaca activa, el 60% de las cuales recibían tratamiento con estatinas, y detectó una fuerte asociación entre un producto metabólico del exceso de niacina y un mayor riesgo de eventos cardiovasculares adversos importantes, como un ataque cardíaco o un derrame cerebral. Una de cada cuatro personas en el estudio tenía un exceso de niacina, lo que duplicó su riesgo de sufrir eventos cardiovasculares importantes a niveles comparables con la diabetes o un ataque cardíaco previo.

“Es un riesgo bastante considerable” dijo Stanley Hazen, jefe de sección de cardiología preventiva y rehabilitación cardíaca de la Clínica Cleveland y autor principal del estudio. “Esto sienta las bases para nuevos estudios y nuevas intervenciones desde una perspectiva tanto diagnóstica como terapéutica para tratar de reducir la inflamación y las enfermedades cardiovasculares”.

La capacidad de la niacina para aumentar el colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL), a menudo denominado colesterol “bueno”, y reducir el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL), el tipo “malo”, la convirtió en una primera línea de intervención para prevenir enfermedades cardiovasculares, antes de la introducción de las estatinas. Pero los nuevos hallazgos sugieren que el exceso de niacina, que también se cree que favorece la salud del sistema nervioso y digestivo, puede tener efectos mixtos en el cuerpo, aunque otros expertos advierten que es demasiado pronto para decir con certeza si la niacina realmente aumenta el riesgo cardiovascular.

Sanjay Kaul, cardiólogo del Centro Médico Cedars-Sinai que no participó en el estudio dijo “La enfermedad coronaria y la mortalidad relacionada no aumentaron significativamente. ... Entonces tengo dificultades para conectar estos hechos”.

Según los autores del estudio, la 4PY aumenta el riesgo cardiovascular mediante una reacción inflamatoria y dicen que han identificado una vía previamente desconocida que puede causar eventos adversos de tipo cardiovascular. De hecho, dijo Hazen, los investigadores no se propusieron estudiar la niacina. Originalmente intentaban comprender por qué, cuando se tratan los factores de riesgo tradicionales como el colesterol alto, el tabaquismo y la diabetes, la mitad de los pacientes siguen teniendo eventos cardiovasculares.

El exceso de niacina también resultó en la producción de N1-metil-2-piridona-5-carboxamida (2PY), que, sin embargo, no estaba relacionada con la inflamación ni con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular.

Los resultados fueron consistentes con los hallazgos de dos grandes estudios sobre la niacina (HPS2-THRIVE y AIM-HIGH), que encontraron que cuando las personas ya tenían niveles bajos de colesterol malo, administrarles niacina producía peores resultados cardiovasculares, a pesar de que la niacina se conoce por aumentar los niveles de colesterol bueno.

William Boden, profesor de medicina de la Facultad de Medicina de la Universidad de Boston que no participó en el estudio, se mostró reacio a concluir que el exceso de niacina equivale a riesgo cardiovascular. "Si bien es cierto que, en la era actual de las estatinas, no tenemos evidencia convincente de que el tratamiento con niacina reduzca la muerte cardiovascular, [ataque cardíaco] o accidente cerebrovascular, soy cauteloso al concluir que existe evidencia definitiva.

El estudio no aborda la situación de los pacientes que toman niacina con receta, que se suministra en concentraciones 20 veces superiores a las de los suplementos, señaló Daniel Rader,

profesor de medicina y genética de la Universidad de Pensilvania que tampoco participó en el estudio. "Si el 4PY es realmente proinflamatorio y aumenta el riesgo, como sugieren, supongo que esperarí que las dosis farmacológicas de niacina fueran claramente perjudiciales", dijo. Sin embargo, numerosos estudios clínicos previos de niacina farmacológica sólo han fracasado en confirmar sus beneficios, no han encontrado riesgo significativo asociado con ella, aunque un estudio de 2012 de un candidato a fármaco de niacina para la enfermedad cardiovascular se detuvo después de un "evento adverso grave" entre los pacientes tratados con el medicamento. "Esto es muy interesante, el 4PY y sus efectos sobre la inflamación, así que realmente no estoy cuestionando esas observaciones", dijo Rader.

Referencia

Annalisa Merelli. Niacin has long been a public health darling. But an excess could be bad for the heart, study suggests. Statnews, Feb. 19, 2024

Productos contaminados para la artritis y el dolor (*Tainted Arthritis | Pain Products*)

FDA, 17 de abril de 2024

<https://www.fda.gov/drugs/medication-health-fraud/tainted-arthritis-pain-products>

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

La FDA notifica a los consumidores que determinados productos promocionados para el tratamiento de la artritis y el dolor contienen ingredientes ocultos y pueden suponer un riesgo importante para la salud. Las notificaciones públicas que se enumeran a continuación incluyen aquellos productos que, según las pruebas realizadas por la FDA, contienen ingredientes activos no enumerados en las etiquetas de los productos, incluyendo

algunos productos con ingredientes que se encuentran en medicamentos de venta con receta. Estos productos pueden causar efectos secundarios potencialmente graves y pueden interactuar con medicamentos o suplementos dietéticos que esté tomando un consumidor. Los consumidores deben tener cuidado al comprar este tipo de productos.

17/4/2024	Ossos-Sans contains hidden drug ingredients
29/2/2024	QUICK Rheumatism Capsule, Tiger Wang Biaod contains hidden drug ingredient
29/2/2024	SNAKE BONES Anti-Rheumatic Capsules contains hidden drug ingredient
17/11/2023	Himalayan Pain Relief Tea contains hidden drug ingredients
17/11/2023	Tepee Herbal Tea contains hidden drug ingredient
17/11/2023	Notoginseng Formula Special Gout Granule contains hidden drug ingredients
29/9/2023	Kuka Flex Forte contains hidden drug ingredient
29/9/2023	Reumo Flex contains hidden drug ingredient
31/8/2023	Tapee Tea contains hidden drug ingredients
8/5/2023	Fast-Act Rheuma Capsule contains hidden drug ingredients
8/5/2023	New Fast-Act Rheumatism Capsule contains hidden drug ingredient
8/5/2023	UA-Block contains hidden drug ingredient
13/4/2023	AK Forte contains hidden drug ingredients
20/4/2022	Artri King contains hidden drug ingredients
20/4/2022	Ortiga Mas Ajo Rey contains hidden drug ingredient
20/4/2022	Ortiga Mas Ajo Rey Extra Forte contains hidden drug ingredients
7/1/2022	Tawon Liar contains hidden drug ingredient
5/1/2022	Artri Ajo King contains hidden drug ingredient
5/2/2020	RMFLEX contains hidden drug ingredient
30/10/2017	Linsen Double Caulis Plus (靈仙双藤素) Contains Hidden Drug Ingredient

Los resultados de nuestra década de pruebas indican claramente que los minoristas y distribuidores, incluyendo los mercados en línea, no impiden eficazmente la venta de productos potencialmente nocivos a los consumidores. La FDA no puede analizar todos los productos que hay en el mercado que contienen

ingredientes ocultos potencialmente nocivos. Las medidas coercitivas y las advertencias a los consumidores sobre productos adulterados sólo cubren una pequeña parte de los productos de venta libre adulterados que hay en el mercado

Anticonceptivos orales en adolescentes: un estudio poblacional retrospectivo sobre la presión arterial y la desregulación metabólica

(*Oral contraceptives in adolescents: a retrospective population-based study on blood pressure and metabolic dysregulation*)

de Araújo, P.X., Moreira, P., de Almeida, D.C. et al

Eur J Clin Pharmacol (2024). <https://doi.org/10.1007/s00228-024-03671-z>

<https://link.springer.com/article/10.1007/s00228-024-03671-z#citeas>

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

Tags: seguridad de los anticonceptivos, embarazos no deseados, dislipemias, anticonceptivos hormonales

Resumen

Objetivo. El objetivo de este estudio era explorar la relación entre el uso de anticonceptivos orales y los valores de presión arterial en una cohorte nacional de mujeres adolescentes e investigar el nivel de coexistencia de niveles elevados de presión arterial, dislipidemia o resistencia a la insulina.

Métodos. Se trata de un estudio de cohorte retrospectivo que evaluó datos de 14.299 adolescentes de 14 a 17 años. Se realizaron análisis crudos y ajustados por raza y edad utilizando la regresión de Poisson para estimar las tasas de prevalencia. El análisis de agrupación de datos se realizó utilizando estrategias de aprendizaje automático respaldadas por una red neuronal no supervisada de mapas autoorganizados.

Resultados. Se encontró que el 14,5% (n = 2076) de las adolescentes utilizan anticonceptivos orales. Además, se observó una mayor prevalencia de presión arterial alta, dislipidemia y

resistencia a la insulina (todos $P < 0,001$) entre las adolescentes que usan anticonceptivos orales en comparación con aquellos que no lo hacen. Nuestro análisis también mostró que el 2,3% de los adolescentes que usaban anticonceptivos orales tenían niveles de presión arterial alta y dislipidemia, mientras que el 3,2% tenía niveles de presión arterial alta combinados con resistencia a la insulina (todos $P < 0,001$). Al utilizar algoritmos se demostró que el colesterol total, el cLDL, el cHDL, la insulina y el HOMA-IR (*Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance*) fueron las variables más predictivas para clasificar la asociación en el contexto del uso de anticonceptivos orales entre mujeres adolescentes con presión arterial alta.

Conclusiones. Estos hallazgos sugieren que los anticonceptivos orales se asociaron con una mayor prevalencia de presión arterial alta, dislipidemia y resistencia a la insulina entre las adolescentes. Si bien la indicación de esta terapia es adecuada para evitar embarazos no deseados, su uso se debe basar en una evaluación individual rigurosa y bajo un control constante de los factores de riesgo cardiometabólico.

Riesgo de recurrencia del herpes zóster oftálmico tras recibir la vacuna recombinante contra el herpes zóster.

(*Risk of Herpes Zoster Ophthalmicus Recurrence After Recombinant Zoster Vaccination*).

Walia A, Sun Y, Acharya NR.

JAMA Ophthalmol. 2024;142(3):249–256. doi:10.1001/jamaophthalmol.2023.6830

<https://jamanetwork.com/journals/jamaophthalmology/fullarticle/2814944> (de libre acceso en inglés)

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

Tags: efectos adversos de las vacunas, aplicación oportuna de vacunas, herpes zóster oftálmico, seguridad de las vacunas

Puntos clave

Pregunta. ¿Existe un mayor riesgo de reactivación del herpes zóster oftálmico (HZO) después de la administración de la vacuna recombinante contra el zóster (VRZ) en pacientes con antecedentes de HZO?

Hallazgos. En este estudio de cohorte con 16.408 pacientes, la exposición al VRZ se asoció con un mayor riesgo de recurrencia del HZO en pacientes con HZO previo, en comparación con los que no fueron expuestos a la VRZ.

Significado. Estos resultados respaldan la consideración de que los pacientes con antecedentes de HZO se someten a un seguimiento por parte de un oftalmólogo después de recibir VRZ por si hubiera un caso de recurrencia de HZO.

Resumen

Importancia. La vacuna recombinante contra el zoster (VRZ) se recomienda para los adultos inmunocompetentes de 50 años o más y para los adultos inmunocomprometidos de 19 años o más, y es eficaz para prevenir el herpes zóster oftálmico (HZO). Sin embargo, persisten dudas sobre la seguridad de VRZ en pacientes con antecedentes de HZO.

Objetivo. Evaluar si existe un mayor riesgo de recurrencia de HZO después de VRZ en pacientes con antecedentes de HZO.

Diseño, entorno y participantes. Este estudio retrospectivo de cohorte utilizó datos de facturas médicas y de farmacias para pacientes ambulatorios afiliados a seguros comerciales y de Medicare Advantage del Almacén de Datos de Optum Labs (*Optum Labs Data Warehouse*). Se identificaron pacientes que desarrollaron HZO entre el 1 de enero de 2010 al 31 de

diciembre de 2021; el período de estudio finalizó el 31 de marzo de 2022. El grupo vacunado estuvo formado por pacientes que recibieron al menos 1 dosis de VRZ más de 90 días después del diagnóstico inicial de HZO. El grupo no vacunado estuvo formado por pacientes sin ningún registro de haber recibido VRZ en el período de estudio. Los pacientes vacunados y no vacunados se emparejaron mediante emparejamiento exacto k:1 sin reemplazo.

Exposición. Vacuna recombinante contra el zoster.

Principales resultados y medidas. El resultado principal fue el número de recurrencias de HZO con y sin exposición al VRZ.

Resultados. En el análisis emparejado se incluyó a un total de 16.408 pacientes, de los cuales 12.762 no estaban vacunados (7.806 [61,2 %] mujeres; edad media [DE] en el momento del diagnóstico, 68,8 [10,3] años) y 3.646 estaban vacunados (2.268 [62,2 %] mujeres; edad media [DE] en el momento del diagnóstico, 67,4 [9,8] años). Dentro del período de riesgo

primario de 56 días después de la fecha índice (es decir, el inicio del seguimiento del resultado), la incidencia de recurrencia de HZO después de cualquier exposición al VRZ fue de 37,7 por 1.000 personas-año en comparación con 26,2 por 1.000 personas-año en el grupo no expuesto. Después de controlar según la raza y el origen étnico, las hospitalizaciones, las visitas al departamento de urgencias, las vacunas concomitantes y las visitas al oftalmólogo, la asociación entre el estado de vacunación y la exacerbación del HZO en el período de riesgo primario tuvo un índice de riesgo ajustado para cualquier exposición al VRZ de 1,64 (95% IC, 1,01-2,67; $p = ,04$).

Conclusiones y relevancia. En este estudio, la exposición al VRZ se asoció con una mayor probabilidad de recurrencia del HZO en pacientes con antecedentes de HZO en comparación con los pacientes sin exposición al VRZ. Estos hallazgos respaldan el que se considere dar seguimiento a los pacientes con antecedentes de HZO después de recibir VRZ por si hubiera una recurrencia de HZO.

Otros Temas de Farmacovigilancia

Revisión de los estudios que evalúan la eficacia de las medidas de minimización de riesgos evaluadas por la Agencia Europea de Medicamentos entre 2016 y 2021 (*Review of studies evaluating effectiveness of risk minimization measures assessed by the European Medicines Agency between 2016 and 2021*).

Grupstra RJ, Goedecke T, Scheffers J, Strassmann V, Gardarsdottir H.

Clin Pharmacol Ther. 2023 Aug 27. doi: 10.1002/cpt.3034.

<https://ascpt.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cpt.3034> (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, *Boletín Fármacos: Agencias Reguladoras* 2023; 26 (4)

Tags: evaluación de programas de gestión de riesgo de los medicamentos, agencias reguladoras y minimización del riesgo de los medicamentos, estudios de seguridad de medicamentos

Resumen

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) supervisa el uso seguro y eficaz de los medicamentos durante todo el ciclo de vida del producto mediante, por ejemplo, el control de la aplicación de medidas de minimización de riesgos (MMR). La información disponible sobre los factores asociados a la eficacia de las MMR es limitada. Este estudio revisa los estudios de seguridad posteriores a la autorización que evalúan la eficacia de las MMR evaluadas por el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) entre 2016 y 2021. Los informes de evaluación de estudios de SPA finalizados por el PRAC entre el 1 de enero de 2016 y el 31 de diciembre de 2021 se obtuvieron de bases de datos que la EMA no ha hecho públicas, y se extrajeron las características de los estudios de seguridad posteriores a la autorización.

De los 93 estudios de seguridad después de la autorización (en inglés post-authorisation safety study PASS) incluidos, el 62,4%

tenía como objetivo medir la concienciación, el conocimiento y el comportamiento de los profesionales de la salud en relación con las MMR. El 67,7% de los 93 PASS utilizaron datos primarios, el 24,7% fuentes de datos secundarias y el 7,5% ambas. La mayoría de los estudios tuvieron un diseño transversal (77,4%), seguido del de cohorte (29,0%). Casi el 40% de los PASS incluidos no llegó a una conclusión sobre la eficacia de la aplicación de MMR. Del 60% que llegó a una conclusión, en el 82,1% se consideró eficaz. Al estratificar según los resultados de (MMR eficaz), MMR ineficaz y ninguna conclusión sobre la eficacia de las MMR) sólo se detectaron pequeñas diferencias en las características de los estudios de seguridad posteriores a la autorización.

En conclusión, 4 de cada 10 los estudios de seguridad posteriores a la autorización que evaluaron el impacto de las MMR no llegaron a una conclusión sobre su eficacia. No se encontraron diferencias claras en las características de los estudios de PASS en relación con sus resultados, lo que indica que se necesita más investigación para comprender mejor las razones por las que los estudios de PASS no son concluyentes.

Sobre el sistema para monitorear las reacciones adversas a vacunas - VAERS*Salud y Fármacos, 23 de mayo de 2026*Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2024; 27 (2)***Tags: eventos adversos de las vacunas, monitorear los eventos adversos de las vacunas, calidad de información sobre eventos adversos de vacunas**

Una investigación del BMJ [1] cuestiona el funcionamiento del Sistema de Notificación de Reacciones Adversas a las Vacunas (en inglés Vaccine Adverse Event Reporting System VAERS) que gestionan los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) y la FDA. El sistema VAERS recibe todos los informes de eventos adversos a vacunas que envían voluntariamente los pacientes y los médicos, así como los informes obligatorios de eventos adversos que deben de presentar las empresas farmacéuticas, que deben informar sobre todos los eventos adversos que conozcan.

El artículo del BMJ empieza describiendo los problemas que más de una docena de personas, incluyendo médicos, han tenido que enfrentar para llenar los formatos del programa VAERS sobre reacciones adversas a las vacunas. El VAERS no es amigable para los que quieren informar un evento adverso, se ha visto desbordado por la cantidad de reportes que ha recibido desde el lanzamiento de las vacunas covid, y no está dando seguimiento a los informes, por lo que hay señales de seguridad que no se detectan ni se abordan.

Las personas con las que habló el BMJ habían presentado informes a VAERS que describían reacciones adversas graves y deberían haber recibido algún tipo de retroalimentación, sin embargo, o bien tardaron mucho en ser contactadas por los revisores clínicos o nunca recibieron ninguna comunicación.

A diferencia del sistema de la FDA para informar los eventos adversos a medicamentos (FAERS), la parte del sistema VAERS que es de acceso público solo incluye los informes iniciales, el resto de información está en otro sistema separado. Según el artículo publicado en el BMJ, los funcionarios dijeron se hacía para proteger la confidencialidad del paciente, pero esto significa que los pacientes, los médicos y otros usuarios de la base de datos sólo tienen acceso a una versión incompleta y sin corregir.

El procedimiento operativo estándar del VAERS para el covid-19 establece que los informes se deben procesar rápidamente. Los “informes de eventos graves” desencadenan la solicitud de información médica y como mínimo una “revisión manual”, mientras que las muertes y otros “eventos adversos de especial interés” se pueden someter a una revisión clínica más “profunda” por parte del personal de los CDC.

En el momento en que el BMJ hizo su investigación, el VAERS había recibido 1,7 millones de informes desde que se empezaron a aplicar las vacunas covid, incluyendo muertes. Antes de la pandemia, el VAERS recibía unos 60.000 informes al año. No cabe duda de que el personal que el CDC tenía asignado a esta tarea es insuficiente para responder a tremendo aumento en el número de informes de reacciones adversas, sobre todo si se tiene en cuenta que casi uno de cada cinco informes cumple los requisitos de gravedad.

Los documentos que el BMJ obtuvo a través de la Ley de Libertad de Información sugieren que Pfizer tiene alrededor de 1.000 empleados más a tiempo completo trabajando en la vigilancia de vacunas que los CDC. En noviembre de 2022, la Oficina de Seguridad de Inmunizaciones del CDC, que alberga al VAERS, tenía una planilla que equivalía a 70 a 80 trabajadores de tiempo completo.

Los CDC afirman haber revisado 20.000 informes preliminares de muertes, pero no han vinculado ninguna de esas muertes con las vacunas de ARNm, mientras que otros países que han recibido muchos menos informes han reconocido muertes que podrían haber estado relacionadas con la vacunación con ARNm.

Algunos usuarios del VAERS, que habían presentado informes por reacciones adversas graves, recibieron respuesta de los revisores clínicos meses después de realizar su primer informe, mientras que otros nunca supieron nada. Algunas de las respuestas del CDC incluyeron información contradictoria sobre cómo actualizar el informe o fueron disuadidos de presentar un informe completo.

En noviembre de 2022, React19, un grupo que se dedica a la abogacía y consta de unas 30.000 personas que han experimentado una enfermedad prolongada tras la vacunación contra la covid, revisó 126 informes VAERS que habían realizado sus miembros. En su auditoría, realizada por voluntarios de dentro y fuera de la organización, encontraron que al 22% de los informes nunca le había dado el número de identificación VAERS, y el 12% de los informes habían desaparecido del sistema por completo. En otras palabras, uno de cada tres de informes que buscaron no figura en la base de datos que está disponible al público.

Un grupo de médicos y defensores de los consumidores se reunieron varias veces con representantes de la FDA entre 2021 y 2022, incluyendo con Peter Marks, director del Centro de Evaluación e Investigación de Productos Biológicos, y Narayan Nair, director de la división de la FDA que supervisa VAERS, para expresar sus preocupaciones por el funcionamiento del sistema.

El BMJ ha descubierto que la FDA y los CDC mantienen esencialmente dos bases de datos VAERS separadas: una base de datos pública, que contiene solo informes iniciales; y un sistema back-end privado que contiene todas las actualizaciones y correcciones, como un diagnóstico formal, recuperación o muerte.

En diciembre del año pasado, Nair explicó la situación en una reunión con defensores de los consumidores “VAERS tiene dos partes: el sistema frontal y el final. . . Cualquier cosa derivada de historias clínicas por ley” no se puede publicar en el sistema público.

Curiosamente, el Sistema de notificación de eventos adversos (FAERS) de la FDA, que recopila informes sobre medicamentos, mantiene una base de datos de acceso público que se actualiza, al

igual que el sistema de notificación de dispositivos médicos de la agencia, lo que cuestiona las razones por las que no se puede hacer lo mismo con VAERS. Ni los CDC ni la FDA dieron una explicación. Un portavoz de la FDA dijo a The BMJ que “los pacientes pueden presentar solicitudes formales bajo la FOIA [Ley de Libertad de Información] para obtener el registro completo de su informe”.

La farmacovigilancia ha sido eficaz para alertar al público sobre reacciones agudas inusuales, incluso cuando se basa en pocos informes. Por ejemplo, bastaron solo seis informes VAERS sobre trombosis con síndrome de trombocitopenia después de la administración de la vacuna contra el covid de Janssen (subsidiaria de Johnson & Johnson) para que los reguladores emitieran una “pausa” en abril de 2021.

Ralph Edwards, exdirector del Centro de Monitoreo de Uppsala y hasta hace poco editor en jefe del *International Journal of Risk & Safety in Medicine*, explica que los sistemas de monitoreo como VAERS destacan en la detección de reacciones adversas que ocurren muy poco después de la vacunación o que ya se conocen, como la anafilaxia o el síndrome de Guillain-Barré. Pero detectar reacciones nuevas e inusuales, especialmente aquellas con efectos latentes, ha sido un desafío constante en el mundo de la farmacovigilancia.

Edwards dijo "Si no se ha oído hablar de algo antes, se tiende a ignorarlo". Es poco probable que la VAERS por sí solo capture estos resultados adversos a largo plazo a menos que los informes se actualicen periódicamente y los revisores sigan de cerca estos casos: "un verdadero problema".

Un desliz científico resultó en el uso inadecuado de un medicamento para prevenir los partos prematuros

Salud y Fármacos, 23 de mayo de 2024

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

Tags: Makena, caproato de hidroxiprogesterona, parto prematuro, prevenir el parto prematuro, 17P, progesterona

La FDA ha exigido la retirada del mercado de Makena (caproato de hidroxiprogesterona) porque no se pudieron replicar los resultados de un ensayo clínico clave. Un artículo publicado en Stat [1] revela que las publicaciones del estudio que utilizó la FDA para aprobar Makena confundió los nombres de dos moléculas distintas: 17P y progesterona. Ese error, tuvo un impacto importante en la literatura y provocó que a algunas mujeres recibieran, por error, inyecciones de altas dosis de progesterona para reducir el riesgo de parto prematuro.

La confusión entre 17P y progesterona en la literatura científica es generalizada. STAT revisó docenas de artículos publicados desde 2003 que combinan incorrectamente los compuestos, incluyendo publicaciones en revistas de alto prestigio. Algunos de los médicos con los que habló STAT en ocasiones confundieron un compuesto con el otro, incluso al intentar explicar sus diferencias.

El error científico tiene sus raíces en un estudio publicado en 2003 en el *New England Journal of Medicine*, que se centró en prevenir el parto prematuro en mujeres con antecedentes de haber dado a luz prematuramente. El estudio reclutó a unas 450

Al parecer, la mayoría de los médicos “solo estaban dispuestos a hablar sobre los eventos adversos de las vacunas que ya habían sido reconocidos por la FDA”. Hay un círculo vicioso que debería abordarse: “La FDA no menciona reacciones adversas adicionales a las vacunas porque los sistemas de vigilancia pasiva no las muestran. Pero los sistemas de vigilancia pasiva no lo muestran porque los médicos no ven las reacciones adversas en sus pacientes y, por lo tanto, no las informan”.

La Unión Europea ha añadido hipoestesia y parestesia (sensación reducida o anormal en la piel como entumecimiento, hormigueo o ardor) al etiquetado de las vacunas de ARNm contra la covid, basándose en alrededor de 21.000 casos notificados hasta agosto de 2021, y también ha incluido el sangrado menstrual abundante. Japón también ha añadido parestesia e hipoestesia.

Harlan Krumholz, cardiólogo e investigador de Yale, ha estado reclutando miembros de React19 para estudiar sus reacciones. “Estamos trabajando arduamente para comprender la experiencia, la evolución clínica y los posibles mecanismos que explicarían las dolencias reportadas por quienes han tenido síntomas graves poco después de la vacunación”, le dice a The BMJ. "Hay muchísimas personas cuyas vidas han cambiado drásticamente, pero lo que no sé es cuántas ni por qué".

Referencia

1. Block J. Is the US's Vaccine Adverse Event Reporting System broken? *BMJ* 2023; 383 :p2582 doi:10.1136/bmj.p2582 <https://www.bmj.com/content/383/bmj.p2582>

mujeres en 19 centros clínicos y probó la eficacia del caproato de 17 alfa-hidroxiprogesterona, abreviado como 17P. Los investigadores encontraron que el 17P administrado semanalmente como inyectable a partir de la semana 16 de gestación reducía significativamente la tasa de parto prematuro, que fue de 36% entre las mujeres tratadas y de 55% en el grupo de control. Solo hubo un problema: los autores se refirieron al grupo experimental como el "grupo de progesterona", a pesar de que el 17P es una progestina, un metabolito sintético de la progesterona.

La progesterona es una hormona natural producida por los ovarios, la placenta y las glándulas suprarrenales, y sirve para regular el revestimiento del útero. Las empresas también pueden fabricar la hormona.

Las progestinas, como la 17P, son compuestos sintéticos que simulan los efectos de la progesterona al interactuar con sus receptores. Se utilizan en la anticoncepción y en el reemplazo hormonal durante la menopausia, y sus efectos difieren según las características específicas de cada compuesto.

Los autores del artículo original dicen que no fueron muy precisos con el uso de los términos, y algunos afirmaron que no se requiere ninguna corrección porque el 17P es "una forma de

progesterona". Otros expertos no están de acuerdo y dicen que no es exacto referirse al 17P como una forma de progesterona ya que "es un metabolito de la progesterona".

Por otra parte, un portavoz de la FDA dijo que la decisión de la FDA de aprobar Makena no se vio influida por una confusión entre 17P y progesterona. "Las acciones de la FDA sobre Makena se basaron en su ingrediente activo, caproato de 17-alfa-hidroxiprogesterona o caproato de 17-hidroxiprogesterona, y los datos presentados en los documentos regulatorios se refieren específicamente a ese ingrediente activo", dijo April Grant, responsable de prensa de la FDA. De hecho, Makena finalmente fue retirada del mercado porque un ensayo confirmatorio no logró demostrar que el medicamento fuera eficaz para prevenir el parto prematuro, algo que no tiene nada que ver con la confusión entre 17P y progesterona.

Sin embargo, el uso impreciso de los términos ha provocado que algunas mujeres recibieran tratamiento con progesterona en lugar de 17 P. El riesgo de confundir estos dos productos se vio exacerbado por el elevado precio de Makena, ya que para facilitar el acceso, la FDA permitió que las farmacias que elaboran fórmulas magistrales siguieran fabricándolo, aún después de la aprobación de Makena. El precio de lista de Makena era US\$1.500 por inyección semanal, lo que significa

que el costo total para alguien que pagara de su bolsillo y comenzara el tratamiento en la semana 20 de embarazo podía alcanzar los US\$30.000. Eso es entre 70 y 150 veces el costo de una versión galénica de 17P (una versión elaborada en las farmacias combinando sus ingredientes activos) que se vendía a entre US\$10 y US\$20 la dosis.

"El alcance de la confusión ha sido tal que, en reuniones científicas nacionales, algunos académicos han afirmado que el 17P es un esteroide natural producido por la placenta humana. Los médicos y las organizaciones profesionales han utilizado el término progesterona y el caproato de 17 α -hidroxiprogesterona de forma indistinta, lo que implica que estos dos compuestos son iguales. Sin embargo, existen diferencias químicas, biológicas y farmacológicas entre los dos. Las indicaciones clínicas también difieren", advirtieron los autores de un editorial en el American Journal of Obstetrics and Gynecology (AJOG) que destacó la persistente confusión. Los editores de la AJOG han dicho que tomarán medidas para corregir los artículos afectados.

Referencia

1. Merelli, A How a scientific slip-up caused a pregnant woman to get an untested treatment for preterm birth. Stat, April 22, 2024. <https://www.statnews.com/2024/04/22/progesterone-17p-makena-confused-in-scientific-papers-medical-practice/>

Argentina. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT)

Disposición 3031/2024

DI-2024-3031-APN-ANMAT#MS, 27 de marzo de 2024

<https://www.boletinoficial.gob.ar/detalleAviso/primera/305418/20240405>

ARTÍCULO 1º- Establécese la implementación de la plataforma "eReporting Industria" como sistema único para el envío por parte de las empresas Titulares de Autorización de Registro y Comercialización de Especialidades medicinales al Departamento de Farmacovigilancia y Gestión de Riesgo, Efector central del Sistema Nacional de Farmacovigilancia, de las notificaciones relativas a sospechas de Reacciones adversas, Eventos Supuestamente Atribuibles a la Vacunación e Inmunización y otros problemas de seguridad relacionados con el uso de medicamentos tales como errores de medicación, falta de efectividad y exposición en embarazo.

ARTÍCULO 2º- Las empresas Titulares de Autorización de Registro y Comercialización de Especialidades medicinales deberán implementar los sistemas de codificación MedDRA y WHODrug, tramitando las licencias correspondientes ante los organismos competentes.

ARTÍCULO 3º- Las empresas Titulares de Autorización de Registro y Comercialización de Especialidades medicinales deberán dar cumplimiento a lo establecido en los artículos 1º y 2º, en un plazo no mayor de 180 (CIENTO OCHENTA) días corridos a partir de la entrada en vigencia de la presente disposición.

ARTÍCULO 4º- Las empresas Titulares de Autorización de Registro y Comercialización de Especialidades medicinales deberán tramitar la generación de los usuarios ante el Departamento de Farmacovigilancia y Gestión de Riesgo con una antelación mínima de 45 (CUARENTA Y CINCO) días corridos previo al inicio del envío de las notificaciones mediante la herramienta "eReporting Industria".

ARTÍCULO 5º- El procedimiento para el envío de notificaciones mediante la herramienta "eReporting Industria" deberá realizarse de acuerdo con las instrucciones establecidas en el "Manual de Uso eReporting Industria", el que será publicado en la página web institucional.

ARTÍCULO 6º- Sin perjuicio de la puesta en funcionamiento de los módulos de "eReporting" para pacientes, profesionales sanitarios y efectores periféricos, establécese que continúan disponibles únicamente para estos notificadores las otras vías de reportes utilizadas en la actualidad.

ARTÍCULO 7º.- La presente disposición entrará en vigencia el día de su publicación en el Boletín Oficial.

Guatemala y El Salvador firman convenio de cooperación en materia de vigilancia, análisis y control de productos farmacéuticos y afines

Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social -MSPAS-12 de enero de 2024

<https://prensa.gob.gt/comunicado/guatemala-y-el-salvador-firman-convenio-de-cooperacion-en-materia-de-vigilancia-analisis>

Con la finalidad de facilitar el intercambio técnico entre autoridades reguladoras de ambas naciones, se llevó a cabo el lanzamiento virtual del convenio de cooperación entre el Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines –DRCPFA– y la Dirección del Laboratorio Nacional de Salud, del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social –MSPAS– de Guatemala, con la Dirección Nacional de Medicamentos de El Salvador.

El acuerdo tiene como finalidad el intercambio de conocimientos, fortalezas y experiencias profesionales en la práctica del registro, análisis, monitoreo y vigilancia de productos farmacéuticos y afines en Guatemala y El Salvador.

En el evento participó Leslie Samayoa, viceministra de Regulación, Vigilancia y Control de la Salud, del MSPAS; Kareem Sagastume, jefe del Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines; Noé García, director Nacional de Medicamentos de El Salvador y Sulay Mejía, jefa de la Unidad de Cooperación y Alianzas Estratégicas de El Salvador.

"El intercambio de conocimientos y experiencias servirán para fortalecer y respaldar a la industria farmacéutica, así como

armonizar y unificar criterios que serán de beneficio para la población de Guatemala y El Salvador", expresó la viceministra Samayoa.

Actualmente, el desarrollo farmacéutico en la región centroamericana ha dado lugar a un interés renovado de la cooperación técnica entre autoridades reguladoras nacionales, por esa razón, este convenio entre El Salvador y Guatemala es muy importante, destacaron los participantes.

"Este convenio da pauta a que sigamos trabajando de la mano, a que sigamos avanzando en nuestra madurez regulatoria, a que nos sigamos apoyando de acuerdo a nuestra experiencia, de acuerdo a nuestra fortaleza, así que juntos vamos a seguir avanzando con más fuerza", declaró Noé García, director Nacional de Medicamentos de El Salvador.

La viceministra Samayoa reconoció a las autoridades salvadoreñas la colaboración que siempre han tenido con Guatemala: "Gracias por todo el apoyo que nos han brindado, tanto de la viceministra, como del director nacional. Aunque todavía no se encontraba firmado el documento, hemos logrado tener intercambios técnicos y mucho fortalecimiento para el departamento".

Panamá fortalece sistema de farmacovigilancia con su integración a herramientas internacionales

Ministerio de la Presidencia, 11 de abril de 2024

<https://www.presidencia.gob.pa/Noticias/Panama-fortalece-sistema-de-farmacovigilancia-con-su-integracion-a-herramientas-internacionales#>

- Panamá y Costa Rica lideran la implementación regional de las buenas prácticas en la farmacovigilancia y la estandarización de los manuales de uso a través de sistemas utilizados en unos 112 países.
- La puesta en marcha de esta herramienta es parte de las acciones para robustecer estos controles en nuestro país.

A través de la Dirección de Farmacia y Drogas del Ministerio de Salud, Panamá presentó a profesionales de la salud interesados en la adopción de estándares internacionales y que están vinculados con unidades de farmacovigilancia de la industria farmacéutica, las funcionalidades de la actualización del sistema regional de farmacovigilancia.

Se trata de la puesta en práctica de las funcionalidades operativas de los diccionarios WHODrug Global y MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities), que permite que los países miembros accedan en línea en tiempo real al Sistema Regional de Notificación de sospecha de reacciones adversas a medicamentos y vacunas de uso humano.

El WHODrug Global es el diccionario de medicamentos que facilita la identificación e intercambio de información de los medicamentos registrados y que se encuentran en el mercado.

Todo este sistema se coordina desde el Centro de la Seguridad de los Medicamentos (UMC, por sus siglas en inglés), que es el centro colaborador de la Organización Mundial de la Salud (OMS) responsable del Programa Mundial de Monitoreo de Medicamentos, y a nivel regional se maneja bajo la coordinación del Sistema de Integración Centroamericana y República Dominicana (SICA), y su Consejo de Ministros de Salud de Centroamérica y República Dominicana (COMISCA).

Esta es una de las acciones de fortalecimiento de las actividades nacionales y regionales de farmacovigilancia, paralelo a la ampliación de la normativa vigente en Panamá, que es una ley robusta, moderna y actualizada en cuanto a la adquisición de medicamentos y la farmacovigilancia, así como la aplicación de buenas prácticas.

El intercambio de información, a través de este sistema, se utiliza en unos 112 países, entre estos Japón, Argentina, Corea del Sur, México, Brasil, Colombia, Ecuador, Uruguay y Perú.

Presidieron la reunión informativa Elvia Lau, directora de Farmacia y Drogas del Ministerio de Salud de Panamá; Marielos Campos, directora de Integración de Salud de la Secretaría Ejecutiva de COMISCA/SICA; y Peter Hjelmström, director de la UMC.