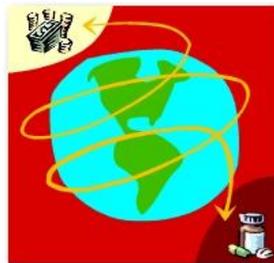


# **Boletín Fármacos: *Farmacovigilancia***

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

**Publicado por**  
*Salud y Fármacos*



**Volumen 22, número 3, agosto 2019**



*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**

Rogelio A. Fernández Argüelles, México  
Mariano Madurga, España

### **Asesor de Farmacia**

Emilio Pol Yanguas

### **Asesor en Prescripción y Utilización**

Juan Gervás, España

### **Corresponsales**

Rafaela Sierra, Centro América  
Steven Orozco Arcila, Colombia

### **Webmaster**

People Walking

### **Equipo de Traductores**

Núria Homedes, EE UU  
Enrique Muñoz Soler, España  
Antonio Ugalde, EE.UU.

### **Editores Asociados**

Corina Bontempo Duca de Freitas, Brasil  
Albin Chaves, Costa Rica  
Hernán Collado, Costa Rica  
José Ruben de Alcantara Bonfim, Brasil  
Francisco Debesa García, Cuba  
Anahí Dresser, México  
José Humberto Duque, Colombia  
Albert Figueras, España  
Sergio Gonorazky, Argentina  
Alejandro Goyret, Uruguay  
Eduardo Hernández, México  
Luis Justo, Argentina  
Óscar Lanza, Bolivia  
René Leyva, México  
Roberto López Linares, Perú  
Benito Marchand, Ecuador  
Gabriela Minaya, Perú  
Bruno Schlemper Junior, Brasil  
Xavier Seuba, España  
Federico Tobar, Panamá  
Francisco Rossi, Colombia

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

Los materiales que se envíen para publicarse en uno de los números deben ser recibidos con treinta días de anticipación a su publicación. El envío debe hacerse preferiblemente por correo electrónico, a ser posible en Word o en RTF, a Núria Homedes (nhomedes@hotmail.com). Para la revisión de libros enviar un ejemplar a Antonio Ugalde, 1808 Gelincliff Dr Austin Tx 78704, EE.UU. Teléfono: (202) 9999079

## Índice

Boletín Fármacos: Farmcovigilancia 2019; 22 (3)

---

### Investigaciones

---

Fármacos para evitar en el tratamiento del sueño de baja calidad, especialmente en mujeres embarazadas Rev Prescrire 2018; 38 (415):359	1
Las interacciones de la colchicina con otros medicamentos pueden ser mortales Worst Pills Best Pills, mayo de 2019	1
Interacciones medicamentosas con litio potencialmente peligrosas Worst Pills Best Pills, marzo de 2019	4
Interacciones potencialmente peligrosas entre los medicamentos para la disfunción eréctil y otros medicamentos Worst Pills Best Pills Newsletter, Julio 2019	6
Galactorrea inducida por fármacos Prescrire International 2018; 27(198): 264	8
Ginecomastia inducida por fármacos Revue Prescrire 2018; 38 (414):265-270	9
Medicamentos que inducen el crecimiento de la mama (ginecomastia) en los hombres Worst Pills Best Pills, mayo de 2019	11
Medicamentos que causan trastornos del gusto Worst Pills Best Pills, abril 2019	13
Ciprofloxacina y riesgo de hipoglicemia en pacientes no diabéticos Berhe A, Russom M, Bahran F, Hagos G	15
Dexrazoxano en niños: desacuerdos y arbitraje europeo Rev Prescrire 2018; 38 (414):259-260	15
Inhibidores de los puntos de control: medicamentos potentes con efectos adversos en la piel potencialmente graves Lipper GM	16
Revisión de los productos con testosterona Worst Pills Best Pills Newsletter, mayo de 2019	17
La FDA advierte que el uso de dosis altas de tofacitinib -Xeljanz, Xeljanz XR -puede ocasionar coágulos sanguíneos que ponen en peligro la vida Worst Pills and Best Pills, abril de 2019	19

---

### Solicitudes y Retiros del Mercado

---

Alemtuzumab. La UE está revisando Lemtrada, de Sanofi, por efectos secundarios fatales en el corazón y los vasos sanguíneos	20
Olaratumab. Tras fracaso clínico, Lilly retirará el medicamento oncológico aprobado por la FDA	21

---

### Solicitudes y Cambios al Etiquetado o Ficha Técnica

---

La FDA agrega un recuadro de advertencia por el riesgo de lesiones graves por sonambulismo con determinados medicamentos para el insomnio	22
Denosumab. Pacientes y médicos deben ser advertidos sobre el riesgo de fracturas de columna vertebral poco después de suspender la medicación contra la osteoporosis	23
Desloratadina: prolongación del intervalo QT se añade a la Ficha Técnica de la Unión Europea Rev Prescrire 2018; 38 (416):421-422	23

---

### Reacciones Adversas e Interacciones

---

Los biológicos contra la artritis y la psoriasis han inundado el mercado y se han vinculado a 34,000 muertes	24
Agonistas del receptor de GLP-1: informes de cetoacidosis diabética cuando la insulina concomitante se redujo o suspendió rápidamente	28
Anticoagulantes orales de acción directa (DOAC): aumentan del riesgo de eventos trombóticos recurrentes en pacientes con síndrome antifosfolípido	29
Belimumab (Benlysta): en los ensayos clínicos hay mayor riesgo de eventos psiquiátricos graves	29

Cannabidiol. Revisión investiga los efectos adversos del cannabidiol	29
Inmunoterapia. Un salvavidas con un problema: los nuevos y poderosos medicamentos contra el cáncer pueden desencadenar diabetes, y nadie está seguro de las razones	30
Suplementos dietéticos. Más daño que beneficio: los científicos descubren los efectos dañinos de los suplementos dietéticos	31
Vacuna contra la fiebre amarilla (Stamaril). Reacciones adversas fatales: hay que tener extrema precaución en las personas que podrían estar inmunodeprimidas y en los mayores de 60 años.	32
Venclexta. La FDA advierte sobre los riesgos asociados al uso investigacional de Venclexta en el mieloma múltiple	32
Verzenio, contra el cáncer de mama, podría tener graves efectos secundarios para los pulmones, advierte el Ministerio de Salud de Japón	33
Vinpocetina. Declaración de la Dra. Amy Abernethy y Frank Yiannas, subdelegados de la FDA, sobre una advertencia para las mujeres en edad fértil acerca de los posibles riesgos de seguridad que presentan los suplementos alimenticios que contienen vinpocetina	33

---

### **Precauciones**

Un estudio encuentra que el tratamiento para la alergia al maní puede aumentar el riesgo de anafilaxis	34
Anticonceptivos hormonales: depresión y suicidio Rev Prescrire 2018; 38 (417):512	35
Bremelanotida. Se desconocen los efectos del medicamento para la libido femenina, advierte un grupo de defensa	35
Preocupaciones de seguridad por los trasplantes de microbiota fecal	36
Proscar y Avodart. Medicamentos para la próstata que podrían aumentar el riesgo de diabetes	37

---

### **Otros temas de farmacovigilancia**

La FDA envió una advertencia a una compañía que está comercializando productos derivados de células madre no aprobados para tratar afecciones serias.	38
¿Células madre o aceite de serpiente?	39
¿Con qué frecuencia interaccionan los medicamentos que se recetan en el departamento de emergencias?	39
Estudio: los adultos mayores a menudo no informan efectos adversos a los medicamentos	40

---

## Investigaciones

### Fármacos a evitar en el tratamiento del sueño de baja calidad, especialmente en mujeres embarazadas

*Rev Prescrire* 2018; 38 (415):359

Traducido por Salud y Fármacos

Algunos fármacos conllevan riesgos de efectos adversos en mujeres embarazadas o en los fetos que son desproporcionados a su eficacia.

**Benzodiacepinas de acción demasiado rápida, de acción demasiado prolongada o con metabolitos activos.** Las benzodiacepinas de acción rápida y corta, como flunitrazepam y triazolam, conllevan un mayor riesgo de amnesia, sonambulismo y conducta automática que otras benzodiacepinas, y en ocasiones han llevado a conductas criminales. Las benzodiacepinas de acción prolongada o con metabolitos activos pueden tener efectos residuales y acumulativos en el organismo [1].

**Plantas peligrosas: cimicufuga (cohosh negro), marrubio negro, pulsatilla.** El balance riesgo-beneficio de la cimicufuga (cohosh negro) y del marrubio negro resulta desfavorable debido al riesgo de daño hepático. La pulsatilla es teratógena en animales y presenta efectos adversos neurológicos y renales [2]. Es mejor evitar extractos alcohólicos concentrados de valeriana (generalmente 70%) y las plantas en polvo, que contienen valepotriatos, cuya citotoxicidad y mutagenicidad se han demostrado *in vitro* [2].

**Antihistamínicos neurolépticos: alimemazina, prometazina.** Los antihistamínicos derivados de las fenotiazinas, como alimemazina y prometazina, tienen propiedades neurolépticas. Su balance riesgo-beneficio como sedantes es desfavorable debido a sus efectos adversos en mujeres embarazadas y niños. Además de los efectos sedantes y antimuscarínicos, producen: arritmias, hiperglucemia, hipotensión, efectos endocrinos, efectos extrapiramidales, síndrome de muerte súbita en infantes, y trastornos de la termorregulación [3].

Los datos disponibles en animales sobre prometazina (en una especie) y alimemazina (en dos especies) no mostraron efectos teratógenos [4]. No se observó un aumento del riesgo de malformaciones en los muchos estudios efectuados sobre la exposición in útero de prometazina durante el primer trimestre del embarazo, con un total de unos 5.000 niños expuestos. Nuestra búsqueda bibliográfica no halló datos sobre mujeres embarazadas expuestas a alimemazina durante el primer trimestre del embarazo [4-7].

En neonatos expuestos próximo al parto, los efectos sedantes y

antimuscarínicos de estos fármacos pueden producir lactancia pobre, trastornos neurológicos, y retraso de la evacuación del meconio [8,9].

**Melatonina.** La melatonina no es más efectiva en el alivio del insomnio que el placebo. Puede producir reacciones de hipersensibilidad, y sus efectos adversos a largo plazo apenas están documentados [2].

Algunos estudios en animales han hallado que dosis muy altas de melatonina producen defectos óseos, restricción del crecimiento fetal, pérdida del embrión, y alteración de la conducta en adultos [4-7]. Nuestra búsqueda bibliográfica no halló datos sobre mujeres embarazadas expuestas a melatonina durante el primer trimestre del embarazo.

Cuando se emplea durante el segundo y el tercer trimestre del embarazo y próximo al parto, la embarazada y el feto se ven expuestos al riesgo de efectos adversos a largo plazo apenas documentados [4-7]. La madre también se ve expuesta al riesgo de reacciones de hipersensibilidad [2,10].

#### Referencias

1. Prescrire Rédaction "Plaintes de mauvais sommeil. Autant que possible, éviter les somnifères" *Rev Prescrire* 2008; 28 (292): 111-118.
2. Prescrire Rédaction "Mauvais sommeil chez un adulte" Premiers Choix Prescrire, actualizado en diciembre de 2016: 6 páginas.
3. Prescrire Rédaction "24-1-2. Patients sous antihistaminique H1" *Rev Prescrire* 2018; 38 (416 suppl. Interactions Médicamenteuses).
4. "Reprotox" Micromedex Healthcare Series. www.rightanswerknowledge.com acceso en febrero de 2018.
5. "TERIS Teratogen Information System". www.rightanswerknowledge.com acceso en febrero de 2018.
6. "Shepard's Catalog of Teratogenic Agents". www.rightanswerknowledge.com acceso en febrero de 2018.
7. Briggs GG et al. "Drugs in Pregnancy and Lactation. A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk" 11<sup>th</sup> ed. Lippincott Williams & Wilkins, Filadelfia 2017.
8. Prescrire Rédaction "Femmes enceintes et médicaments utilisés dans l'asthme" *Rev Prescrire* 2013; 33 (361): 839-847.
9. ANSM "RCP-Théralène 5 mg" 7 de noviembre de 2017: 6 páginas.
10. Prescrire Rédaction "19-4. Patients insomniaques" *Rev Prescrire* 2018; 38 (416 suppl. Interactions Médicamenteuses).

### Las interacciones de la colchicina con otros medicamentos pueden ser mortales

*(Colchicine interactions with other drugs can be life-threatening)*

*Worst Pills Best Pills*, mayo de 2019

Traducido por Salud y Fármacos

Los pacientes tratados con colchicina (Colcrys, Gloperba, Mitigare) deben saber que su uso en combinación con cualquiera de los muchos otros medicamentos puede provocar interacciones adversas graves, algunas de las cuales podrían ser mortales.

#### Usos y dosis aprobadas por la FDA

La FDA ha aprobado la colchicina para la prevención y el tratamiento de los ataques de gota aguda (brotes) [1]. La gota se desarrolla en algunos pacientes que tienen niveles elevados de ácido úrico, producto de los desechos corporales, que puede

deberse a que el cuerpo que produce demasiado ácido úrico o a que los riñones eliminan muy poco.

Los ataques agudos de gota ocurren cuando se forman cristales de ácido úrico en las articulaciones y tejidos circundantes, lo que provoca un dolor articular intenso, hinchazón y enrojecimiento. Los ataques de gota generalmente afectan a una sola articulación, como el dedo gordo del pie, el tobillo o la rodilla; duran varios días; y ocurren intermitentemente. Los tratamientos estándar para los ataques de gota aguda incluyen medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (por ejemplo, ibuprofeno [Advil, Ibu-Tab, Motrin]), colchicina e inyección de esteroides en la articulación afectada [2].

Según el etiquetado (o ficha técnica) del medicamento aprobado por la FDA, la dosis recomendada de colchicina para la prevención de los ataques de gota en adultos y adolescentes mayores de 16 años es una tableta (0,6 miligramos [mg]) una o dos veces al día. La dosis diaria total máxima recomendada para la prevención de los ataques de gota es de dos comprimidos (1,2 mg). La dosis recomendada de colchicina para el tratamiento de un ataque de gota aguda es de dos tabletas (1,2 mg) cuando surge el primer signo de ataque, seguida de una tableta (0,6 mg) una hora después.

La colchicina también está aprobada por la FDA para tratar una afección hereditaria denominada fiebre familiar mediterránea [3], que causa episodios recurrentes de inflamación dolorosa en el abdomen, el tórax o las articulaciones, generalmente en combinación con fiebre [4]. La enfermedad afecta principalmente a personas de ascendencia árabe, armenia, judía o turca, y se presenta en hasta el 0,5% de estas personas. La dosis recomendada de colchicina para la fiebre mediterránea familiar en adultos es de dos a cuatro comprimidos (1,2 mg a 2,4 mg) al día.

Es importante destacar que, en general, la dosis de colchicina debe reducirse en los pacientes que presentan un deterioro moderado o grave de la función renal o un deterioro grave de la función hepática [5].

#### **Medicamentos que aumentan los niveles de colchicina.**

Al igual que muchos medicamentos, la colchicina se metaboliza (descompone o modifica químicamente) a través de unas sustancias que produce el hígado llamadas enzimas. Una enzima hepática importante, conocida como CYP3A4, descompone la colchicina [6]. La forma más común en que otros medicamentos pueden aumentar los niveles de colchicina en la sangre es mediante la inhibición de esta enzima hepática clave [7].

Otros medicamentos pueden aumentar los niveles de colchicina al bloquear el efecto de la P-glicoproteína [8], una sustancia que existe naturalmente en los intestinos, riñones y otros órganos [9]. La glicoproteína P que hay en los intestinos y los riñones normalmente elimina la colchicina del cuerpo mediante su excreción en las heces y la orina, respectivamente, lo que reduce los niveles en sangre del medicamento [10]. Cuando los fármacos que inhiben la actividad de la P-glicoproteína se toman con colchicina, se reduce la eliminación de colchicina por los intestinos y los riñones, lo que aumenta el riesgo de toxicidad por colchicina.

El siguiente cuadro enumera 15 medicamentos orales que, cuando se toman concomitantemente (simultáneamente) con la colchicina, pueden hacer que los niveles de colchicina en la sangre alcancen niveles tóxicos. La lista incluye antibióticos, medicamentos antifúngicos, medicamentos antivirales, bloqueadores de los canales de calcio que se usan para tratar la presión arterial alta y medicamentos inmunosupresores que se recetan de forma rutinaria después del trasplante de órganos.

La toxicidad de la colchicina generalmente causa síntomas gastrointestinales, como dolor abdominal, náuseas, vómitos y diarrea [11]. También puede causar dolor muscular y debilidad, y afectar la capacidad de la médula ósea para producir glóbulos rojos y blancos, lo que resulta en una anemia grave y aumenta el riesgo de infecciones graves, respectivamente. En casos extremos, la toxicidad de la colchicina puede progresar hasta la falla de múltiples órganos vitales y la muerte.

El antibiótico claritromicina (solo genérico) es uno de los inhibidores más fuertes del CYP3A4. Un estudio demostró que el uso concomitante de colchicina y claritromicina durante una semana produjo un aumento de más del 280% en los niveles de colchicina en la sangre en comparación con tomar solo colchicina [14].

Otro estudio realizado por investigadores en Hong Kong identificó a 116 pacientes que habían sido tratados con colchicina y claritromicina después de su ingreso hospitalario [15]. Los investigadores compararon los resultados clínicos de los pacientes que tomaron los dos medicamentos simultáneamente con los que fueron tratados con los medicamentos en forma secuencial, habiendo iniciado un tratamiento con un medicamento solo después de que se hubiera completado el curso de la terapia con el otro medicamento. En los 88 pacientes que recibieron los dos medicamentos juntos, nueve (10%) murieron. En contraste, solo uno (3,6%) de los 28 pacientes que recibieron los dos medicamentos de forma secuencial. Además, el riesgo de muerte por el uso concomitante de colchicina y claritromicina fue mucho mayor en los pacientes con insuficiencia renal.

Para los pacientes que han recibido recetas de alguno de los medicamentos enumerados en el cuadro anterior, la dosis de colchicina debe reducirse significativamente para evitar niveles peligrosos de colchicina en sangre [16]. Además, los pacientes con insuficiencia renal o hepática no deben tomar colchicina concomitantemente con claritromicina u otros fármacos que sean inhibidores fuertes de CYP3A4 o de la P-glicoproteína.

#### **Otras interacciones farmacológicas importantes**

Un tratamiento a largo plazo en las dosis recomendadas de colchicina puede causar miopatía (daño muscular) [17]. Los síntomas de miopatía incluyen dolor muscular y debilidad. En los casos graves, esta afección puede progresar a rhabdomiólisis, una afección que destruye los músculos y amenaza la vida y puede provocar una insuficiencia renal repentina y la muerte. Los pacientes con insuficiencia renal y los pacientes ancianos tienen un mayor riesgo de miopatía y rhabdomiólisis.

El uso concomitante de colchicina con cualquiera de los siguientes medicamentos puede aumentar el riesgo de desarrollar miopatía o rhabdomiólisis: atorvastatina (Caduet, Lipitor),

fluvastatina (Lescol XL), lovastatina (Altoprev), pravastatina (Pravachol), simvastatina (Folipid, Vytorin, Zocor), fenofibrato (Antara, Fenoflide, Lipofen, Tricor, Triglide), ácido fenofibrato (Trilipix), gemfibrozil (Lopid), ciclosporina (Gengraf, Neoral, Sandimmune) y digoxina (Lanoxin) [18]. En particular, todos

estos medicamentos, excepto la digoxina y la ciclosporina, están asociados con un mayor riesgo de miopatía.

#### Ejemplos de fármacos orales que aumentan el riesgo de toxicidad por colchicina [12, 13]

Nombre Genérico	Nombres de marca en EE UU	Clase de medicamentos
claritromicina*	Solo genérico	Antibiótico
ciclosporina	Gengraf, Neoral, Sandimmune	Immunosupresor/para trasplante de órganos
darunavir	Prezcobix, † Prezista, Symtuza †	Antiviral
diltiazem*	Cardizem, Cartia XT, Diltzac, Taztia XT, Tiazac	Bloqueador de canales de calcio
eritromicina	E.E.S., Ery-Tab, Eryc, Eryped, Erythrocin	Antibiótico
fluconazol	Diflucan	Antimicótico
indinavir	Crixivan	Antiviral
itraconazol**	Onmel, Sporanox	Antifúngico
ketoconazol***	Solo Genérico	Antifúngico
lopinavir	Kaletra †	Antiviral
nefazodona***	Solo Genérico	Antidepresivo
ritonavir	Kaletra, † Norvir, Technivie, † Viekira Viekira XR †	Antiviral
saquinavir	Invirase	Antiviral
tacrolimus	Astragraf XL Astagraf XL, Envarsus XR, Prograf	Immunosupresor/para trasplante de órganos
verapamilo	Calan, Verelan	Bloqueador de canales de calcio

† Medicamento de combinación que contiene otros ingredientes activos no enumerados

\* Designado como de Uso Limitado

\*\* Designado como No Usar, excepto para infecciones fúngicas graves

\*\*\* Designado como No Usar

#### Lo que puede hacer

Este tipo de interacciones farmacológicas potencialmente peligrosas refuerzan la importancia de llevar todos los medicamentos recetados y no recetados que consume cada vez que visita a un médico. Debido a que muchos medicamentos, incluyendo otros que no se mencionan en este artículo, pueden afectar los niveles sanguíneos de colchicina, debe averiguar con su médico si algún otro medicamento que esté tomando podría interactuar con su tratamiento con colchicina.

Antes de tomar colchicina, informe a su médico acerca de todas sus afecciones médicas, especialmente si tiene una enfermedad renal o hepática.

Si está tomando colchicina y comienza o finaliza el tratamiento con otro medicamento que puede aumentar los niveles sanguíneos de colchicina o aumentar el riesgo de miopatía, hable con su médico sobre si necesitará ajustar su dosis de colchicina o si existe un medicamento alternativo que no interactúe con la colchicina. Si tiene una enfermedad renal o hepática importante, no debe tomar ningún fármaco que sea un fuerte inhibidor de la CYP3A4, como la claritromicina, o la glicoproteína P-mientras esté tomando colchicina.

Debe buscar atención médica de urgencia si experimenta alguno de los siguientes síntomas, pues podrían indicar una toxicidad de colchicina potencialmente mortal:

- Diarrea severa o vómitos.
- Debilidad o dolor muscular.
- Entumecimiento u hormigueo en sus dedos de manos o pies.
- Sangrado inusual o moretones.
- Aumento de infecciones.

- Se siente débil o cansado.
- Color pálido o gris de los labios, lengua o palmas de tus manos.

Finalmente, mantenga la colchicina fuera del alcance de los niños para evitar una sobredosis accidental potencialmente fatal.

#### Referencias

1. Takeda Pharmaceuticals America. Label: colchicine (COLCRYS). January 2019. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=d6adc880-5499-4691-93f3-27c87902d5fc>. Accessed March 7, 2019.
2. Becker MA. Treatment of gout flares. *UpToDate*. Updated February 11, 2019.
3. Takeda Pharmaceuticals America. Label: colchicine (COLCRYS). January 2019. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=d6adc880-5499-4691-93f3-27c87902d5fc>. Accessed March 7, 2019.
4. U.S. National Library of Medicine. Familial Mediterranean fever. <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/familial-mediterranean-fever>. Accessed March 7, 2019.
5. Takeda Pharmaceuticals America. Label: colchicine (COLCRYS). January 2019. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=d6adc880-5499-4691-93f3-27c87902d5fc>. Accessed March 7, 2019.
6. *Ibid*.
7. *Ibid*.
8. Becker MA. Treatment of gout flares. *UpToDate*. Updated February 11, 2019.
9. Ledwith KV, Roberts AG. Cardiovascular ion channel inhibitor drug-drug interactions with P-glycoprotein. *AAPS J*. 2017;19(2):409-420.
10. Becker MA. Treatment of gout flares. *UpToDate*. Updated February 11, 2019.

11. Takeda Pharmaceuticals America. Label: colchicine (COLCRYS). January 2019.  
<https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=d6adc880-5499-4691-93f3-27c87902d5fc>. Accessed March 7, 2019.
12. IBM Micromedex. Drug interactions. <http://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch>. Accessed March 7, 2019.
13. Takeda Pharmaceuticals America. Label: colchicine (COLCRYS). January 2019.  
<https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=d6adc880-5499-4691-93f3-27c87902d5fc>. Accessed March 7, 2019.
14. Takeda Pharmaceuticals America. Label: colchicine (COLCRYS). January 2019.
15. Hung IF, Wu AK, Cheng VC, et al. Fatal interaction between clarithromycin and colchicine in patients with renal insufficiency: a retrospective study. *Clin Infect Dis*. 2005;41(3):291-300.
16. Takeda Pharmaceuticals America. Label: colchicine (COLCRYS). January 2019.  
<https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=d6adc880-5499-4691-93f3-27c87902d5fc>. Accessed March 7, 2019.
17. *Ibid.*
18. *Ibid.*

### Interacciones medicamentosas con litio potencialmente peligrosas (*Potentially dangerous lithium drug interactions*)

*Worst Pills Best Pills*, marzo de 2019

Traducido por Salud y Fármacos

El litio (Lithobid) es un medicamento estabilizador del estado de ánimo que ha estado disponible durante muchas décadas [1]. La FDA lo ha aprobado para el tratamiento del trastorno bipolar, también conocido como depresión maníaca, una enfermedad mental crónica que causa cambios inusuales en el estado de ánimo, la energía y los niveles de actividad [2].

El litio sigue siendo el medicamento mejor y más establecido para el trastorno bipolar, por lo que se prescribe de por vida en muchos pacientes [3]. Es el fármaco de elección tanto para controlar los síntomas durante los episodios maníacos agudos como para prevenir o disminuir la intensidad de futuros episodios maníacos [4, 5]

El litio puede interactuar con muchos medicamentos de uso común. Muchas de estas interacciones pueden provocar toxicidad peligrosa por litio u otros efectos adversos potencialmente mortales, dependiendo de la otra droga que se use de forma concomitante.

#### Toxicidad por litio

El etiquetado/ficha técnica para el litio incluye una advertencia de recuadro negro, el tipo de advertencia más fuerte que la FDA puede exigir, lo que indica que la toxicidad por litio está estrechamente relacionada con los niveles de litio en la sangre y puede ocurrir en niveles solo ligeramente superiores al nivel necesario para lograr la eficacia terapéutica deseada [6]. Por esta razón, los pacientes que usan litio deben someterse a análisis de sangre frecuentes para monitorear los niveles del medicamento al iniciar el tratamiento o someterse a ajustes de dosis y, posteriormente, periódicamente una vez que se alcancen niveles estables de litio en sangre.

El siguiente cuadro enumera algunos de los muchos medicamentos que, cuando se toman concomitantemente con litio, pueden aumentar los niveles de litio en sangre hasta niveles tóxicos. La lista incluye los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA), los bloqueadores de los receptores de la angiotensina II (BRA) y los diuréticos (a menudo llamados píldoras de agua), todos los cuales se usan comúnmente para tratar la hipertensión, la insuficiencia cardíaca y la enfermedad renal. Los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), que se usan para tratar el dolor, la fiebre y la inflamación, son otro grupo de medicamentos de uso común que

pueden provocar toxicidad por litio (consulte el cuadro al pie de la página). Los inhibidores de la ECA, los BRA, los diuréticos y los AINE pueden aumentar los niveles de litio al interferir con la eliminación del litio a través de los riñones [7].

#### Ejemplos de medicamentos que pueden causar toxicidad por litio cuando se toman concomitantemente con litio (se excluyen los productos combinados)

Nombre genérico	Nombre de marca en EE UU
<b>Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina</b>	
benazepril*	Lotensin
captopril*	solo genérico
enalapril*	Epaned, Vasotec
fosinopril*	solo genérico
lisinopril*	Prinivil, Qbrelis, Zestril
moexipril*	solo genérico
perindopril*	solo genérico
quinapril*	Accupril
ramipril*	Altace
trandolapril*	solo genérico
<b>Antagonistas del receptor de la angiotensina II</b>	
azilsartan*	Edarbi
candesartan*	Atacand
eprosartan*	solo genérico
irbesartan*	Avapro
losartan*	Cozaar
olmesartan**	Benicar
telmisartan*	Micardis
valsartan*	Diovan
<b>Diuréticos</b>	
bumetanida*	Bumex
clorotiazida	Diuril
hloortalidona	solo genérico
furosemida*	Lasix
hidroclorotiazida	Microzide
indapamida**	solo genérico
meticlotiazida	solo genérico
metolazona	Zaroxolyn
espironolactona*	Aldactone
triamterene**	Dyrenium

\* Designado como Uso Limitado

\*\* Designado como No Usar

Náuseas, diarrea, vómitos, pérdida de apetito, somnolencia, debilidad muscular y disminución de la coordinación son signos tempranos de toxicidad por litio. Con el aumento de los niveles de litio en la sangre, los pacientes pueden experimentar mareos, ataxia (falta grave de control muscular o de coordinación de movimientos voluntarios), dificultad para hablar, visión borrosa, tinnitus (percepción de ruido o zumbido en los oídos) y un aumento notable de la producción de orina. La toxicidad grave por litio puede provocar convulsiones, coma, ritmos cardíacos anormales e incluso la muerte.

Para los pacientes que toman inhibidores de la ECA, BRA, diuréticos o AINEs, la terapia con litio generalmente debe iniciarse con una dosis más baja y debe irse aumentando lentamente. Los pacientes también deben someterse a exámenes de sangre frecuentes para verificar los niveles de litio hasta que alcancen un nivel de medicamento en la sangre estable.

Los pacientes que han recibido una dosis estable de litio y posteriormente comienzan a tomar un inhibidor de la ECA, BRA, diurético o AINE deben someterse a exámenes de sangre más frecuentes para determinar los niveles de litio y deben ser vigilados de cerca para detectar síntomas de toxicidad del litio hasta que se demuestre que el nivel de litio en la sangre es estable y está en el rango terapéutico deseado. Es importante destacar que, a veces, transcurren entre dos y tres semanas después de iniciar el tratamiento con el fármaco que interactúa antes de que se haga evidente la toxicidad por litio.

### Síndrome de serotonina

El litio usado solo puede precipitar el síndrome de serotonina, una condición potencialmente mortal. El riesgo de este síndrome aumenta cuando se toma litio concomitantemente con otros medicamentos que aumentan los niveles de serotonina en el cuerpo, también llamados medicamentos serotoninérgico.

El siguiente cuadro enumera muchos medicamentos serotoninérgicos de uso común que pueden tener esta peligrosa interacción con el litio, incluyendo los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y los inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina, que están aprobados por la FDA para el tratamiento de la depresión y otros trastornos psiquiátricos. El suplemento dietético de la hierba de San Juan también puede causar esta misma interacción.

### Medicamentos que aumentan el riesgo de síndrome de serotonina cuando se toman concomitantemente con litio

Nombre genérico	Nombre de marca en EE UU y usos aprobados por la FDA
<b>Inhibidores de la recaptación selectiva de la serotonina</b>	
citalopram*	Celexa: depresión
escitalopram*	Lexapro: depresión mayor, trastorno por ansiedad generalizada
fluoxetina*	Prozac: depresión mayor, trastorno obsesivo-compulsivo, bulimia nervosa, pánico, trastorno bipolar, depression resistente al tratamiento Sarafem, Selfemra: disforia premenstrual Symbyax***: trastorno bipolar, depresión resistente al tratamiento
fluvoxamina*	Luvox: trastorno obsesivo-compulsivo

paroxetina	Brisdelle***: sofocos asociados a la menopausia Paxil*: depresión mayor, desorden obsesivo-compulsivo, pánico, ansiedad social, trastorno por ansiedad generalizada, estrés post-traumático Pexeva*: depresión mayor, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno por ansiedad generalizada
sertralina*	Zoloft: depresión mayor, desorden obsesivo-compulsivo, pánico, ansiedad social, estrés post-traumático, disforia premenstrual
vilazodona*	Viibryd: depresión mayor
<b>Inhibidores de la recaptación de la serotonina y de la norepinefrina</b>	
desvenlafaxina*	Khedezla, Pristiq: depresión mayor
duloxetina***	Cymbalta: depresión mayor, trastorno por ansiedad generalizada, neuropatía diabética periférica, fibromialgia, dolor mulculosquelético crónico.
levomilnacipran†	Fetzima: depresión mayor
milnacipran***	Savella: fibromialgia
venlafaxina*	Effexor XR: depresión, trastorno por ansiedad generalizada, ansiedad social, pánico
<b>Antidepresivos tricíclicos</b>	
amitriptilina***	Solo genérico: depresión
amoxapina***	Solo genérico: depresión
desipramina*	Norpramin: depresión
doxepin***	Silenor: insomnia Solo genérico: depresión, ansiedad
imipramina***	Surmontil, Tofranil: depresión
nortriptilina*	Pamelor: depresión
<b>Triptanos</b>	
almotriptan	Axert: migraña
eletriptan	Relpax: migraña
frovatriptan	Frova: migraña
naratriptan	Amerge: migraña
rizatriptan	Maxalt: migraña
sumatriptan	Imitrex, Onzetra Xsail, Treximet**: migraña
zolmitriptan	Zomig: migraña
<b>Otros medicamentos</b>	
fentanilo*	Abstral, Actiq, Duragesic, Fentora, Lazanda, Subsys: dolor
tramadol***	Conzip, Ultracet**, Ultram: dolor

\* Designado como Uso Limitado

\*\* Combinación de medicamento que contiene otro ingrediente activo no listado

\*\*\* Designado como No Usar

† Designado como No Usar durante siete años (hasta agosto de 2020)

Los síntomas del síndrome de serotonina se superponen con los de la toxicidad por litio e incluyen agitación, alucinaciones, delirios, mareos, sudoración, sofocos, temblores, músculos rígidos, pérdida de coordinación, convulsiones, náuseas, vómitos y diarrea. La condición puede progresar a coma y muerte. Todos los pacientes que toman litio deben estar alertas a los síntomas del síndrome de serotonina, y al tratamiento concomitante con

litio; y cualquier fármaco serotoninérgico debe suspenderse de inmediato en cualquier paciente que experimente tales síntomas.

### Lo que puede hacer

Estos tipos de interacciones farmacológicas potencialmente peligrosas refuerzan la importancia de llevar todos los medicamentos recetados y no recetados que consume cada vez que visita a un médico. Debido a que muchos medicamentos, incluyendo otros que no se mencionan en este artículo, pueden tener interacciones peligrosas con el litio, averigüe con su médico si algún otro medicamento que tome interactuará con su tratamiento de litio.

### Interacciones potencialmente peligrosas entre los medicamentos para la disfunción eréctil y otros medicamentos (*Potentially Dangerous interactions between erectile dysfunction drugs and other medications*)

*Worst Pills Best Pills Newsletter*, Julio 2019

[https://www.worstpills.org/member/newsletter.cfm?n\\_id=1276&eType=EmailBlastContent&eId=0923a3ba-6b1f-4c5c-835e-b7f4a01c8366](https://www.worstpills.org/member/newsletter.cfm?n_id=1276&eType=EmailBlastContent&eId=0923a3ba-6b1f-4c5c-835e-b7f4a01c8366)

Traducido por Salud y Fármacos

Los pacientes que toman cualquiera de los cuatro medicamentos de administración oral y venta con receta que la FDA ha aprobado para tratar la disfunción eréctil en los hombres: avanafil (Stendra) [1], sildenafil (Viagra) [2], tadalafil (Cialis) [3] y vardenafil (Levitra, Staxyn) [4] deben saber que todos tienen interacciones clínicamente importantes con muchos otros medicamentos de venta con receta.

Estos medicamentos para la disfunción eréctil pertenecen a una clase de medicamentos conocidos como inhibidores de la fosfodiesterasa-5 (PDE5). Provocan una relajación de los músculos de las paredes de los vasos sanguíneos, lo que provoca una dilatación de los vasos sanguíneos (vasodilatación) y un aumento del flujo de sangre al pene.

El Grupo de Investigación en Salud de Public Citizen ha designado a los cuatro medicamentos como de Uso Limitado.

### Interacciones con vasodilatadores [5-8]

Debido a que los inhibidores de la PDE5 pueden causar una vasodilatación leve en los vasos sanguíneos de todo el cuerpo, no solo en el pene, estos medicamentos pueden provocar una disminución de la presión arterial. Por lo tanto, tomar estos medicamentos concomitantemente con otros vasodilatadores (consulte los ejemplos del Cuadro 1) puede provocar una caída peligrosa en la presión arterial.

Lo más importante es que el etiquetado (ficha técnica) de todos los inhibidores de la PDE5 advierte que los pacientes que toman cualquiera de los medicamentos con nitrato, como el dinitrato de isosorbida (Bidil, Dilatrate-SR, Isordil), que se utilizan para dilatar los vasos sanguíneos del corazón en pacientes con enfermedad arterial coronaria - nunca deben consumir estos medicamentos para la disfunción eréctil. Si lo hacen, podrían precipitar una caída severa en la presión arterial, lo que podría

### Referencias

- Geddes JR, Miklowitz DJ. Treatment of bipolar disorder. *Lancet*. 2013;381(9878):1672-1682.
- National Institutes of Health. Bipolar disorder. April 2016. <https://www.nimh.nih.gov/health/topics/bipolar-disorder/index.shtml>. Accessed December 16, 2016.
- Malhi GS, Outhred T. Therapeutic mechanisms of lithium in bipolar disorder: recent advances and current understanding. *CNS Drugs*. 2016;30(10):931-949.
- ANI Pharmaceuticals, Inc. Label: lithium (LITHOBID). April 2018. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2018/018027s064lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/018027s064lbl.pdf). Accessed December 5, 2018.
- Oruch R, Elderbi MA, Khattab HA, et al. Lithium: A review of pharmacology, clinical uses, and toxicity. *Eur J Pharmacol*. 2014 Oct 5;740:464-473.
- ANI Pharmaceuticals, Inc. Label: lithium (LITHOBID). April 2018. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2018/018027s064lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/018027s064lbl.pdf). Accessed December 5, 2018.
- Ibid*.

provocar un ataque al corazón, un derrame cerebral o la pérdida de conciencia.

### Cuadro 1: Ejemplos de medicamentos que pueden causar hipotensión peligrosamente baja cuando se toman concomitantemente con medicamentos para la disfunción eréctil

Nombre genérico	Nombre de marca
Nitratos para la enfermedad arterial coronaria	
Dinitrato de isosorbida	Bidil,† Dilatrate-SR, Isordil
Mononitrato de isosorbida	Monoket
Nitroglicerina	Gonitro, Minitran, Nitro-Dur, Nitrolingual Pumpspray, Nitromist, Nitrostat
Alfa bloqueante aprobado solo para la hipertensión	
prazosina*	Minipress
Alfa bloqueante aprobado para la hipertensión y la hipertrofia benigna de próstata	
doxazosina**	Cardura
terazosina**	Solo genérico
Alfa bloqueante aprobado solo para la hipertrofia benigna de próstata	
alfuzosina***	Uroxatral
silodosina***	Rapaflo
tamsulosina***	Flomax, Jalyn†

† Medicamento combinado que contiene uno o más ingredientes activos

\* Designado como No Usar para todas las indicaciones

\*\* Designado como No Usar para la hipertensión, Uso limitado para la hiperplasia benigna prostática (BPH)

\*\*\* Designado como Uso limitado para BPH

Los inhibidores de la PDE5 también pueden mejorar los efectos hipotensores de los seis alfabloqueantes, que incluyen la doxazosina (Cardura) y alfuzosina (Uroxatral). La FDA ha aprobado tres alfabloqueantes para el tratamiento de la

hipertensión (presión arterial alta) y cinco para la hipertrofia prostática benigna (agrandamiento benigno de la glándula prostática) [9]. El uso concomitante de un inhibidor de la PDE5 y un alfabloqueante puede provocar síntomas de hipotensión, como desmayos, aturdimiento o mareos al sentarse o pararse. Los pacientes que ya usan un alfabloqueante, deben iniciar tratamiento con un inhibidor de la PDE5 a la dosis inicial más baja recomendada y solo si el paciente se ha mantenido clínicamente estable con el tratamiento con alfabloqueantes.

Los inhibidores de la PDE5 también pueden aumentar los efectos de otros medicamentos para la hipertensión, ocasionando hipotensión.

### Medicamentos que aumentan los niveles de inhibidores de la PDE5 [10-14]

Al igual que muchos medicamentos, los inhibidores de la PDE5 se metabolizan (es decir, son degradados o modificados químicamente) en el hígado por unas sustancias llamadas enzimas. Una enzima hepática importante, conocida como CYP3A4, descompone estos medicamentos.

El Cuadro 2 enumera ejemplos de inhibidores de CYP3A4. Cuando estos se consumen concomitantemente con cualquiera de los inhibidores de la PDE5, como los inhibidores de la CYP3A4 disminuyen la descomposición del inhibidor de la PDE5, los niveles de PDE5 en la sangre pueden alcanzar niveles tóxicos. La lista incluye antibióticos, antifúngicos, antivirales y el antidepressivo nefazodona (solo genérico).

### Cuadro 2: Ejemplos de medicamentos que inhiben el CYP3A4 y pueden aumentar el riesgo de toxicidad por medicamentos para la disfunción eréctil

Nombre genérico	Nombre de marca
<b>Antibióticos</b>	
claritromicina*	Solo genéricos
Antidepressivos nefazodona**	Solo genéricos
<b>Antifúngicos</b>	
fluconazole	Diflucan
itraconazole***	Onmel, Sporanox, Tolsura
ketoconazole (solo por vía oral)**	Solo genéricos
voriconazole	Vfend
<b>Antivirales para la hepatitis C y la infección por VIH</b>	
atazanavir	Evotaz, † Reyataz
darunavir	Prezcobix, † Prezista, Symtuza †
indinavir	Crixivan
ritonavir	Kaletra, † Norvir, Technivie, † Viekira †
saquinavir	Invirase

† Medicamento combinado que contiene uno o más ingredientes activos

\* Designado como uso limitado

\*\* Designado como no usar

\*\*\* Designado como No usar, excepto en caso de infecciones fúngicas graves

Los signos y síntomas de toxicidad por PDE5 incluyen dolor de cabeza, enrojecimiento, presión arterial baja, desmayos y priapismo (una erección prolongada y dolorosa que requiere

atención médica inmediata si dura más de cuatro horas porque puede causar una lesión en el pene).

### Lo que puede hacer

Si está tomando algún medicamento con nitrato, no debe usar un inhibidor de la PDE5. Si está tomando algún alfabloqueante u otros medicamentos para la hipertensión, cuando inicie el tratamiento con cualquier medicamento para la disfunción eréctil debe estar alerta a los síntomas de hipotensión. Si está tomando alguno de los medicamentos enumerados en el Cuadro 2 y está considerando tomar un inhibidor de la PDE5, hable con su médico para comenzar con la dosis más baja disponible.

Estas interacciones de medicamentos potencialmente peligrosas refuerzan la importancia de llevar todos sus medicamentos cada vez que visite a un médico. Debido a que muchos medicamentos, incluyendo otros no enumerados en este artículo, afectan la actividad de la enzima que metaboliza los inhibidores de la PDE5 o interactúan de otras maneras, debe hablar con su médico sobre si alguno de sus medicamentos podría interactuar con su medicamento para la disfunción eréctil.

### Referencias

1. Metuchen Pharmaceuticals. Label: avanafil (STENDRA). August 2018. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2018/202276s0181bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/202276s0181bl.pdf). Accessed May 7, 2019.
2. Pfizer Labs. Label: sildenafil (VIAGRA). December 2017. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2017/020895s0481bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/020895s0481bl.pdf). Accessed May 7, 2019.
3. Eli Lilly and Company. Label: tadalafil (CIALIS). February 2018. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2018/021368s0301bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/021368s0301bl.pdf). Accessed May 7, 2019.
4. Bayer HealthCare Pharmaceuticals. Label: vardenafil (LEVITRA). November 2018. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=a01def95-c0ef-43b9-bd9e-5565b2385ad3&type=display>. Accessed May 7, 2019.
5. Metuchen Pharmaceuticals. Label: avanafil (STENDRA). August 2018. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2018/202276s0181bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/202276s0181bl.pdf). Accessed May 7, 2019.
6. Pfizer Labs. Label: sildenafil (VIAGRA). December 2017. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2017/020895s0481bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/020895s0481bl.pdf). Accessed May 7, 2019.
7. Eli Lilly and Company. Label: tadalafil (CIALIS). February 2018. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2018/021368s0301bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/021368s0301bl.pdf). Accessed May 7, 2019.
8. Bayer HealthCare Pharmaceuticals. Label: vardenafil (LEVITRA). November 2018. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=a01def95-c0ef-43b9-bd9e-5565b2385ad3&type=display>. Accessed May 7, 2019.
9. Prostate drugs increase risks of falls, fracture. Worst Pills, Best Pills News. June 2016. [https://www.worstpills.org/member/newsletter.cfm?n\\_id=1037](https://www.worstpills.org/member/newsletter.cfm?n_id=1037). Accessed May 7, 2019.
10. Metuchen Pharmaceuticals. Label: avanafil (STENDRA). August 2018. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2018/202276s0181bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/202276s0181bl.pdf). Accessed May 7, 2019.
11. Pfizer Labs. Label: sildenafil (VIAGRA). December 2017. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2017/020895s0481bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/020895s0481bl.pdf). Accessed May 7, 2019.

12. Eli Lilly and Company. Label: tadalafil (CIALIS). February 2018. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2018/021368s030lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/021368s030lbl.pdf). Accessed May 7, 2019.
13. Bayer HealthCare Pharmaceuticals. Label: vardenafil (LEVITRA). November 2018. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=a01def95-c0ef-43b9-bd9e-5565b2385ad3&type=display>. Accessed May 7, 2019.
14. IBM Micromedex. Drug interactions. <http://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch>. Accessed May 7, 2019.

### Galactorrea inducida por fármacos (*Drug induced-galactorrhea*)

*Prescrire International* 2018; 27(198): 264

Traducido por Salud y Fármacos

La galactorrea se define como la secreción de leche de las mamas en ausencia de embarazo o lactancia. Se produce tanto en hombres como en mujeres, y lo más común es que sea bilateral. En dichos casos, la leche, producida por varios conductos mamarios, es blanca y acuosa. A veces la leche es de color amarillo, verde, marrón o gris, y a veces solo se produce en una mama. La galactorrea debe diferenciarse de secreciones unilaterales y espontáneas con una apariencia rosada, serosa o sanguinolenta, que son sugestivos de un tumor [1,2].

La galactorrea por sí misma no representa ningún riesgo grave. Son las causas subyacentes las que en ocasiones son graves [3].

**Con frecuencia se asocia a hiperprolactinemia.** A menudo la galactorrea está causada por una hiperprolactinemia. La prolactina es una hormona implicada en la inducción y mantenimiento de la lactancia. También reduce las funciones reproductivas al inhibir la secreción de la GnRH (hormona liberadora de gonadotropina, una hormona hipotalámica) y de las gonadotropinas pituitarias, así como la producción de esteroides gonadales en hombres y mujeres [1,2].

La hiperprolactinemia en mujeres se presenta principalmente como amenorrea, problemas de fertilidad y galactorrea, y en hombres como descenso del libido, problemas de fertilidad, ginecomastia y, rara vez, galactorrea [2,4].

La regulación de la producción de prolactina es compleja, implica numerosos factores incluyendo dopamina y estrógenos. Algunos pacientes presentan galactorrea sin ningún trastorno del ciclo menstrual, con unos niveles de prolactina que suelen estar dentro de la normalidad [2,3].

La hiperprolactinemia es fisiológica durante el embarazo, la lactancia, tras una manipulación excesiva de las mamas, estrés, etc. Otros casos se deben a trastornos que afectan al hipotálamo o la pituitaria (tumores, traumas, adenomas, acromegalia), lesiones de las paredes torácicas (quemaduras, cirugía de mamas, traumas), hipotiroidismo, insuficiencia renal, y cirrosis [2,3,5].

Es frecuente que la galactorrea y la hiperprolactinemia estén inducidas por fármacos [2,3,5].

**Fármacos que producen galactorrea: a menudo aquellos que**

**producen hiperprolactinemia.** Los fármacos que pueden producir galactorrea con frecuencia son aquellos que incrementan los niveles de prolactina y también conllevan un riesgo de ginecomastia. Son principalmente neurolepticos, incluyendo aquellos empleados como antieméticos (domperidona, metoclopramida, metopimazina), como antihistamínicos (fenotiazinas como prometazina) o como tratamiento para la migraña (flunarizina) [6-10], y también:

- antidepresivos: incluyendo tricíclicos, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, y venlafaxina [6,8];
- antiandrogénicos: flutamida y ciproterona [6,11];
- un opiáceo: metadona [6];
- una hormona aprobada para el tratamiento del insomnio: melatonina [12];
- un antiepiléptico: carbamazepina [6];
- benzodiazepinas [6];
- antihipertensivos: verapamilo y metildopa [6]; entre otros.

**Búsqueda bibliográfica** de *Prescrire* hasta el 6 de octubre de 2017

1. Golshan M et al. "Nipple discharge" *UpToDate*. www.uptodate.com acceso el 6 de octubre de 2017: 17 páginas.
2. Melmed S and Jameson JL "Disorders of the anterior pituitary and hypothalamus". En: Fauci AS et al. "Harrison's Principles of Internal Medicine" 18<sup>th</sup> ed., Mc Graw-Hill, Nueva York 2012: 2876-2902.
3. Huang W and Molitch ME "Evaluation and management of galactorrhea" *Am Fam Physician* 2012; 85 (11): 1073-1080.
4. Snyder PJ et al. "Clinical manifestations and evaluation of hyperprolactinemia" *UpToDate*. www.uptodate.com acceso 6 de octubre de 2017: 9 páginas.
5. *Prescrire* Rédaction "Hyperprolactinémie et adénomes hypophysaires" *Rev Prescrire* 1996; 16 (165): 588.
6. "Martindale The Complete Drug Reference" The Pharmaceutical Press, Londres. www.medicinescomplete.com acceso 6 de octubre de 2017.
7. "Olanzapine: mort subite, incontinence urinaire, etc." *Rev Prescrire* 2010; 30 (320): 426.
8. "Drug-induced galactorrhea" *Prescrire Int* 1996; 5 (23): 85.
9. "Métopimazine: restrictions d'utilisation pour ce neuroleptique" *Rev Prescrire* 2017; 37 (403): 338-339.
10. "24-1-2. Patients sous antihistaminique H1" *Rev Prescrire* 2018; 38 (416 suppl. Interactions médicamenteuses).
11. "Pilosité excessive chez les femmes. Différencier hypertrichose et hirsutisme" *Rev Prescrire* 2006; 26 (269): 116-122.
12. "Mélatonine: des angiœdèmes" *Rev Prescrire* 2014; 34 (369): 510.

**Ginecomastia inducida por fármacos (Drug-induced gynaecomastia)**

Revue Prescrire 2018; 38 (414):265-270

Traducido por Salud y Fármacos

**Resumen**

- La ginecomastia es una proliferación benigna del tejido mamario masculino debido a un desequilibrio entre la actividad estrogénica (que estimula el tejido mamario) y la actividad androgénica (que inhibe este tejido). Este desequilibrio puede estar relacionado con causas fisiológicas, diversos trastornos, o sustancias tóxicas incluyendo cosméticos, esteroides anabólicos y varios medicamentos.
- La ginecomastia inducida por fármacos aparece varias semanas o meses después de comenzar el tratamiento con el fármaco. En general, desaparece tras la retirada del fármaco.
- Los fármacos que pueden producir ginecomastia son principalmente aquellos con efectos estrogénicos, antiandrogénicos o inductores de hiperprolactinemia, incluyendo: tratamientos para la hipertrofia o cáncer de próstata; neurolépticos; diuréticos ahorradores de potasio con efectos antialdosteronérgicos, como espironolactona; cimetidina; algunos fármacos oncológicos; ketoconazol; e izoniazida.
- Cuando un paciente se queja de ginecomastia, vale la pena revisar la lista de fármacos que toma o que ha tomado recientemente, sin olvidar los productos que no están clasificados como medicamentos. Debe considerarse su papel entre un rango de posibles causas.

La ginecomastia es una proliferación benigna del tejido mamario en el hombre, en ocasiones acompañado por dolor en la mama, malestar o incluso problemas psicológicos. Se debe a un desequilibrio entre la actividad estrogénica [que estimula el tejido mamario] y la actividad androgénica (que inhibe este tejido). Este desequilibrio puede estar relacionado con causas fisiológicas, diversos trastornos, o sustancias tóxicas incluyendo fármacos, esteroides anabólicos y cosméticos [1].

¿Qué mecanismos subyacentes podrían explicar la ginecomastia inducida por fármacos? ¿Qué fármacos están implicados?

A continuación, vamos a tratar de responder a estas preguntas a partir de nuestra búsqueda bibliográfica.

**Alteraciones en el equilibrio entre estrógenos y andrógenos**

La ginecomastia inducida por fármacos no tiene ninguna característica clínica específica que la distinga de otras causas de este trastorno [2].

Aparece varias semanas o meses después de comenzar el tratamiento con el fármaco y normalmente revierte tras su retirada [1,2].

Los fármacos pueden producir ginecomastia mediante varios mecanismos, a veces combinados, pero no siempre son identificables [2-4].

Algunos fármacos incrementan la actividad estrogénica como resultado de sus propiedades intrínsecas (estrógenos naturales o

sintéticos), o al aumentar la actividad de la aromatasa, que convierte los andrógenos en estrógenos [1,2,4].

Otros fármacos reducen la actividad androgénica mediante varios mecanismos. Los fármacos pueden disminuir la síntesis o secreción de andrógenos por los testículos o las glándulas adrenales, especialmente al bloquear la acción de las gonadotropinas. Los fármacos también pueden producir hiperprolactinemia; la prolactina es una hormona que bloquea la acción de las gonadotropinas. La hiperprolactinemia en los hombres se manifiesta principalmente como ginecomastia y, rara vez, como galactorrea. Otros fármacos actúan sobre los receptores androgénicos por bloqueo o inhibición competitiva [2,4].

**Fármacos empleados por su actividad hormonal**

Varios fármacos empleados por su acción estrogénica o androgénica causan ginecomastia.

**Fármacos para el cáncer de próstata.** Entre los fármacos empleados para el tratamiento del cáncer de próstata, los agonistas y los antagonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH, por sus siglas en inglés) como gonadorelina, goserelina y degarelix, inhiben la síntesis testicular de andrógenos [1,4,5].

Los fármacos antiandrogénicos bloquean la acción de los andrógenos a nivel del receptor [5]. La ginecomastia relacionada con los antiandrogénicos no esteroideos, como la flutamida, es más frecuente [40% a 80% de los pacientes] que con los inhibidores de la síntesis de andrógenos (1% a 16% de los pacientes) [5]. La enzalutamida es otro antiandrogénico no esteroideo que causa ginecomastia [1,6]. Ciproterona, un progestágeno con actividad antiandrogénica, parece causar ginecomastia dolorosa con menos frecuencia que la flutamida [1,5].

Estrógenos como dietilestilbestrol y estamustina también conllevan un riesgo de ginecomastia [1,2].

**Inhibidores de la 5-alfa reductasa.** Inhibidores de la 5-alfa reductasa como dutasterida y finasterida, aprobados para su uso en la hipertrofia benigna de próstata, producen ginecomastia. La 5-alfa reductasa convierte la testosterona en un metabolito con propiedades androgénicas más potentes; por este motivo los fármacos que inhiben esta enzima tienen un efecto antiandrogénico [1,7,8].

En tres ensayos comparativos de doble ciego, con un total de unos 4.000 pacientes, al año de tratamiento la ginecomastia fue estadísticamente más frecuente en los tratados con dutasterida que en los que recibieron placebo (0,8% frente a 0,3%) [7].

En una serie de 214 casos notificados de ginecomastia por finasterida, el trastorno apareció entre 14 días y 2,5 años tras el inicio del tratamiento. Tras la retirada del fármaco, la ginecomastia se resolvió total o parcialmente en 69 de los 86 pacientes de los que se disponían datos de seguimiento (es decir,

un 80%). En el 20% restante, no se revirtió la ginecomastia [1,8].

**Estrógenos tópicos.** Se observó ginecomastia en chicos de entre 3 y 5 años expuestos accidentalmente a estrógenos mediante el contacto directo con la piel de adultos que se aplicaban el producto de forma tópica [9].

**Medidas a tomar.** Cuando los medicamentos se administran por vía tópica, deben tenerse ciertas precauciones para evitar la exposición a los más cercanos: lavado de manos, llevar prendas de ropa que cubran los sitios de aplicación y limpiar estas áreas antes de entrar en contacto con otros individuos [9].

**Andrógenos y gonadotropinas.** La ginecomastia relacionada con andrógenos como testosterona puede aparecer de forma paradójica. Se relaciona con la conversión de andrógenos a estrógenos [1,2,4].

Las gonadotropinas se utilizan principalmente para el tratamiento de la infertilidad masculina por hipogonadismo. Estimulan la producción de testosterona. También se han notificado casos de ginecomastia [1].

**Fármacos con efectos hormonales no deseados.** Otros fármacos, que no se emplean en trastornos endocrinos, pueden producir ginecomastia, en particular por vía estrogénica, antiandrogénica o por efectos inductores de hiperprolactinemia.

**Neurolépticos.** Los neurolépticos causan hiperprolactinemia, que derivan en una ginecomastia, independientemente de la indicación para la que se utilizan: como antipsicóticos, antieméticos, antihistamínicos, o en el tratamiento de la migraña o los trastornos del sueño [1,2,10,11].

Aumentan la secreción de prolactina al bloquear los receptores de la dopamina D2 a nivel central.

**Espironolactona y otros “antagonistas de la aldosterona”.** Los diuréticos ahorradores de potasio como espironolactona que son antagonistas del receptor de la aldosterona presentan efectos antiandrogénicos. Causan ginecomastia que es dependiente de la dosis y la duración de la exposición. Aparece varios meses después del inicio del tratamiento y normalmente revierte unas pocas semanas después de su retirada [1,2,12,13].

En una serie de casos que incluía a 699 pacientes hipertensos tratados con espironolactona y con un seguimiento de al menos 2 meses, se observaron 91 casos de ginecomastia (13%). La incidencia de ginecomastia fue del 7% con una dosis diaria igual o inferior a 50 mg al día, y del 52% con una dosis igual o superior a 150 mg al día. El tiempo medio hasta el inicio de la ginecomastia también fue variable, dependiendo de la dosis (27 meses y 9 meses respectivamente). Tras interrumpir el tratamiento, la ginecomastia desapareció por completo en 64 pacientes y parcialmente en 22. De los 5 pacientes restantes, se perdió el seguimiento de 3, y en los otros 2 casos (uno con cirrosis enólica y otro tratado con un glucósido cardíaco) la ginecomastia no se revirtió [2].

**Cimetidina.** Entre los antagonistas de la histamina H2, cimetidina se une a los receptores de la testosterona y presenta una acción antiandrogénica. También aumenta los niveles de

prolactina [1,2,14,15].

En un estudio con unos 80.000 pacientes británicos, la cimetidina se asoció con aproximadamente 3 casos de ginecomastia por cada 1.000 pacientes-año, es decir, un riesgo relativo 7 veces mayor que en pacientes sin cimetidina. El periodo de mayor riesgo parece ser entre el 7º y el 12º mes tras el inicio del tratamiento. La dosis pareció ser un factor relevante, en particular cuando se superó 1 gr al día.

También se han notificado casos raros de ginecomastia con otros antagonistas de la histamina H2 y con los inhibidores de la bomba de protones [1,2,15,16].

**Fármacos oncológicos.** A veces los fármacos oncológicos destruyen las células de Leydig de los testículos, por lo que son una causa potencial de ginecomastia por hipogonadismo. La ginecomastia se ha notificado, en particular, con busulfán (un agente alquilante), con sorafenib (un inhibidor multiquinasa), y con los inhibidores de la tirosina quinasa BCR-ABL como imatinib [1,2,17].

Mitotano, un fármaco que actúa sobre el metabolismo del cortisol y ha sido aprobado para el tratamiento del cáncer adrenal, a menudo produce ginecomastia [1].

**Anti-infecciosos.** Ketoconazol, un agente antifúngico de la clase imidazol, inhibe la síntesis de los esteroides adrenales y gonadales y por tanto producen efectos antiandrogénicos. Cuando se administra de forma sistemática, produce ginecomastia [1,2,18].

También se ha notificado ginecomastia con isoniazida, un fármaco antituberculoso, y en pacientes con VIH tratados con fármacos antirretrovirales [1,4].

### Y también...

Más raramente se han notificado casos de ginecomastia con otros fármacos cuyo mecanismo no siempre se ha identificado [3,4].

**Glucósidos cardíacos, hipotensores, y ticagrelor.** Glucósidos cardíacos como la digoxina, empleados en la insuficiencia cardíaca y algunos tipos de taquicardia, a veces producen ginecomastia. Los efectos parecen relacionarse con su estructura química, semejante a la de los estrógenos [1,2,19].

Se ha notificado ginecomastia con agentes hipotensores, como clonidina y bloqueantes de los canales del calcio como el nifedipino y el verapamilo [1,2].

Ticagrelor, un antiagregante plaquetario, también puede producir ginecomastia. En un ensayo clínico con unos 18.600 pacientes, el 0,16% de los pacientes del grupo de ticagrelor presentó ginecomastia frente al 0,03% de los pacientes en el grupo de clopidogrel ( $p=0,0016$ ) [20].

**Antidepresivos, diazepam, antiepilépticos y metadona.** Se han notificado casos de ginecomastia con antidepresivos tricíclicos, mianserina y mirtazapina [1,21].

El diazepam y antiepilépticos como carbamazepina y ácido

valproico también están implicados [1].

La metadona produce hiperprolactinemia y ginecomastia [1,17].

**Fármacos hipouricémicos, penicilamina, sulindac sulindaco y ciclosporina.** Se ha notificado ginecomastia con el agente hipouricémico febuxostat, y, raramente, con alopurinol [1].

Entre los fármacos antirreumáticos, en alguna ocasión han estado implicados la penicilamina, el sulindac (un fármaco anti-inflamatorio no esteroideo) y la ciclosporina (un inmunosupresor) [1,17].

**Roflumilast y sildenafil.** Se ha notificado ginecomastia con inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 4 como roflumilast, aprobado para la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, y con inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5, como sildenafil, aprobado para la disfunción eréctil [1].

### En la práctica

Cuando un paciente se queja de ginecomastia, vale la pena revisar la lista de fármacos que toma o que ha tomado recientemente. Entre un rango de posibles causas debe considerarse su papel. Estas causas también incluyen productos que no están clasificados como medicamentos, como esteroides anabólicos o cosméticos. Generalmente la retirada del fármaco (o producto) responsable revierte la ginecomastia, aunque deben sopesarse las desventajas potenciales de la interrupción del tratamiento o su sustitución por otro fármaco.

Revisión producida de forma colectiva por el Equipo Editorial: sin conflictos de intereses.

### Búsqueda bibliográfica y metodología

Esa revisión se basó en las siguientes fuentes publicadas: *la revue Prescrire* hasta el número 411 (enero 2018); “Martindale The Complete Drug Reference” ([www.medicinescomplete.com](http://www.medicinescomplete.com), último acceso 6 de octubre de 2017); y “UpToDate” ([www.uptodate.com](http://www.uptodate.com), último acceso 6 de octubre de 2017).

Esta revisión se preparó siguiendo la metodología estándar de *Prescrire*, que incluye la verificación de la selección de documentos y su análisis, revisiones externas y múltiples controles de calidad.

## Medicamentos que inducen el crecimiento de la mama (ginecomastia) en los hombres

*(Medications that induce breast enlargement in men)*

*Worst Pills Best Pills*, mayo de 2019

Traducido por Salud y Fármacos

En los hombres, los senos anormalmente grandes pueden causar angustia y vergüenza. Los cánceres de mama representan solo el 1% de todos los casos de agrandamiento de los senos masculinos [1]. En los hombres, el resto de casos pueden deberse a afecciones benignas conocidas como ginecomastia (proliferación en el tejido mamario glandular) y pseudoginecomastia (proliferación del tejido graso en la mama).

La ginecomastia se produce por un desequilibrio en los efectos de las hormonas andrógenas (como la testosterona, que inhibe el tejido glandular mamario) y las hormonas estrógenas (que estimulan el tejido glandular mamario) [2]. Este desequilibrio puede ser normal (ginecomastia fisiológica), como cuando ocurre

1. “Martindale The Complete Drug Reference” The Pharmaceutical Press, Londres.
2. “Gynécomasties médicamenteuses. Elles s’observent lors de traitements prolongés” *Rev Prescrire* 1994; 14 (136) : 21-22.
3. Niewoehner C Band Schorer AE “Gynaecomastia and breast cancer in men” *Br Med J* 2008; 336: 709-713.
4. Braunstein GD et al. “Epidemiology, pathophysiology, and causes of gynecomastia” *UpToDate*: 22 páginas.
5. “Traitements de première ligne d’un cancer de la prostate métastaté. Déprimer la sécrétion androgénique en cas de symptômes” *Rev Prescrire* 2012; 32 (349): 843-847.
6. “1-5-6. Patients sous enzalutamide” *Rev Prescrire* 2018; 38 (416 suppl. Interactions médicamenteuses).
7. “Dutasteride: no better than finasteride” *Prescrire Int* 2004; 13(131): 183.
8. “22-4-3. Patients sous inhibiteur de la 5-alpha réductase” *Rev Prescrire* 2018; 38 (416 suppl. Interactions médicamenteuses).
9. “Estrogènes en application cutanée: des enfants exposés par contact avec une adulte” *Rev Prescrire* 2010; 30 (324): 742.
10. “Olanzapine: sudden cardiac death, urinary incontinence” *Prescrire Int* 2010; 19 (109): 217.
11. “19-1. Patients psychotiques” *Rev Prescrire* 2018; 38 (416 suppl. Interactions médicamenteuses).
12. “Eplerenone: recent myocardial infarction with heart failure: a spironolactone me too” *Prescrire Int* 2006; 15 (82): 46-49.
13. “2-1-2. Patients sous diurétique” *Rev Prescrire* 2018; 38 (416 suppl. Interactions médicamenteuses).
14. “Cimétidine et ranitidine” *Rev Prescrire* 1985; 5 (42): 13-15 + (43): 6.
15. “6-1. Patients ayant un reflux gastro-œsophagien” *Rev Prescrire* 2018; 38 (416 suppl. Interactions médicamenteuses).
16. “On the adverse effects of omeprazole” *Prescrire Int* 1997; 6 (29): 78-79.
17. ANSM “RCP-Imeth 10 mg, comprimés” 20 de mayo de 2014 + “RCP-Méthadone AP-HP 1 mg, gélules” 27 de enero de 2016 + “RCP-Trolovol 300 mg, comprimés” 18 de abril de 2017 + “RCP-Arthrocin 100 mg, comprimés” 21 de junio de 2017 + “RCP-Neoral 10 mg, capsules molles” 27 de junio de 2014: 52 páginas.
18. “Ketoconazole and endogenous Cushing’s syndrome. Effective but tricky to use” *Prescrire Int* 2016; 25 (169): 65-66.
19. “Digoxin and breast cancer” *Prescrire Int* 2013; 22 (137): 98.
20. “Ticagrelor. Acute coronary syndromes: nothing new” *Prescrire Int* 2011; 20 (120): 229-233.
21. “Fiche E8a. Gynécomasties médicamenteuses en bref” *Rev Prescrire* 2018; 38 (416 suppl. Interactions médicamenteuses).

en recién nacidos (debido a una oleada de hormonas maternas transferidas al bebé a través de la placenta durante el parto), varones adolescentes (debido a niveles bajos de testosterona) y hombres mayores (debido a la disminución en los niveles de testosterona relacionada con la edad).

El desequilibrio hormonal también puede ser anormal (no fisiológico) cuando se desarrolla con ciertos trastornos, como el hipogonadismo clásico, enfermedad hepática grave, tiroides hiperactiva, enfermedad renal crónica, desnutrición y tumores de los testículos. También puede resultar de abuso de sustancias.

Ciertos medicamentos en conjunto representan del 10 al 25% de

los casos de ginecomastia [3]. Aprenda sobre estos medicamentos para evitar este molesto efecto adverso.

### Ejemplos de fármacos orales que inducen ginecomastia [11-15]

Familia de medicamentos	Nombre de los medicamentos (marcas en EE UU)†
Antibióticos y antifúngicos	<ul style="list-style-type: none"> <li>isoniazida (Laniazid)</li> <li>ketoconazole (solo genérico)*</li> <li>metronidazol (Flagyl)**</li> </ul>
Antipsicóticos	<p><b>Ciertos antipsicóticos atípicos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>risperidona (Risperdal)**</li> </ul> <p><b>Antipsicóticos típicos o tradicionales</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>chlorpromacina (solo genérico)**</li> <li>flufenacina (solo genérico)**</li> <li>haloperidol (solo genérico)**</li> <li>trifluoperacina (solo genérico)**</li> </ul>
Antihipertensivos y cardiovasculares	<p><b>Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>captopril (solo genérico)**</li> <li>enalapril (Epaned, Vasotec)**</li> </ul> <p><b>Bloqueantes del canal del calcio</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>amlodipina (Norvasc)**</li> <li>diltiazem (Cardizem, Diltzac and others)**</li> <li>nifedipina (Adalat CC,** Procardia,* Procardia XL**)</li> <li>verapamilo (Calan, Verelan)</li> </ul> <p><b>Otros</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>digoxina (Lanoxin)</li> <li>espironolactona (Aldactone, Carospir)**</li> </ul>
Medicamentos gastrointestinales	<ul style="list-style-type: none"> <li>cimetidina (Tagamet HB)</li> <li>metoclopramida (Reglan)**</li> <li>omeprazol (Prilosec)**</li> </ul>
Medicamentos respiratorios	<ul style="list-style-type: none"> <li>roflumilast (Daliresp)</li> <li>sildenafil (Revatio)**</li> </ul>
Anticonvulsivos	<ul style="list-style-type: none"> <li>carbamecequina (Carbatrol y otros)</li> <li>ácido valproico (Depakene)</li> </ul>
Algunos productos para la próstata (o la clavicie)	<ul style="list-style-type: none"> <li>bicalutamida (Casodex)</li> <li>finasterida (Propecia, Proscar)*</li> <li>flutamida (solo genérico)</li> </ul>
Antidepresivos tricíclicos o tetracíclicos	<ul style="list-style-type: none"> <li>amitriptilina (solo genérico)*</li> <li>imipramina (Tofranil)*</li> <li>mirtazapina (Remeron, Remeron Soltab)**</li> </ul>

† Nota: los medicamentos combinados se hay excluido de este cuadro.

\* Designado como No Usar

\*\* Designado como Uso Limitado

### Medicamentos implicados en la ginecomastia

El cuadro que se presenta a continuación proporciona ejemplos de muchos medicamentos que han demostrado causar

ginecomastia. Los signos de la ginecomastia relacionada con el fármaco son similares a los de otros tipos de ginecomastia [4]: los pacientes masculinos informan aumento de senos (generalmente de ambos senos), que se asocia con dolor o sensibilidad en la mayoría de los pacientes [5]. Los síntomas de la ginecomastia relacionada con el medicamento pueden ocurrir dentro de varias semanas o meses después de empezar a usar el medicamento causante [6].

Los medicamentos pueden causar ginecomastia de varias maneras. Algunos medicamentos aumentan el efecto del estrógeno [7]. Otros medicamentos reducen el efecto de los andrógenos de varias maneras [8]. Además, algunos medicamentos aumentan el nivel en sangre de la hormona prolactina, que estimula la producción de leche y también bloquea el efecto de las hormonas liberadas por la pituitaria que promueven la producción de andrógenos.

No hay ningún medicamento aprobado para tratar la ginecomastia inducida por fármacos. Sin embargo, suspender el fármaco causal, si es apropiado, a menudo resulta en la reducción del seno [9]. Pero si la ginecomastia ha estado presente por más de un año, es poco probable que se resuelva sustancialmente [10].

### Lo que puede hacer

Si usted es un hombre que ha desarrollado ginecomastia sin razón aparente, haga una lista de sus medicamentos y revíselo con su médico. Él o ella puede pedirle que suspenda o reduzca la dosis del medicamento causante.

### Referencias

- Niewoehner CB, Schorer AE. Gynaecomastia and breast cancer in men. *BMJ*. 2008;336(7646):709-713.
- Dickson G. Gynecomastia. *Am Fam Physician*. 2012;85(7):716-722.
- Dickson G. Gynecomastia. *Am Fam Physician*. 2012;85(7):716-722.
- Drug-induced gynaecomastia. *Prescrire Int*. 1994;3(11):77-78.
- Nuttall FQ, Warriar RS, Gannon MC. Gynecomastia and drugs: a critical evaluation of the literature. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015;71(5):569-578.
- Drug-induced gynaecomastia. *Prescrire Int*. 2018;27(198):263-266.
- Ibid*.
- Ibid*.
- Dickson G. Gynecomastia. *Am Fam Physician*. 2012;85(7):716-722.
- Eckman A, Dobs A. Drug-induced gynecomastia. *Expert Opin Drug Saf*. 2008;7(6):691-702.
- Bowman JD, Kim H, Bustamante JJ. Drug-induced gynecomastia. *Pharmacotherapy*. 2012;32(12):1123-1140.
- Deepinder F, Braunstein GD. Drug-induced gynecomastia: an evidence-based review. *Expert Opin Drug Saf*. 2012;11(5):779-795.
- Drug-induced gynaecomastia. *Prescrire Int*. 2018;27(198):263-266.
- Eckman A, Dobs A. Drug-induced gynecomastia. *Expert Opin Drug Saf*. 2008;7(6):691-702.
- Goldman RD. Drug-induced gynecomastia in children and adolescents. *Can Fam Physician*. 2010;56(4):344-345.

**Medicamentos que causan trastornos del gusto** (*Medications that cause taste disorders*)

Worst Pills Best Pills, abril 2019

Traducido por Salud y Fármacos

El gusto juega un papel crítico en el sentido general de bienestar y calidad de vida de las personas [1]. Las alteraciones del gusto pueden afectar negativamente el apetito y la ingesta de alimentos, lo que ocasiona deshidratación, pérdida de peso y desnutrición, y perjudica significativamente la calidad de vida y el estado de ánimo [2].

Con frecuencia, los medicamentos pueden alterar el gusto [3]. Más de 200 medicamentos, incluyendo muchos de los que se usan comúnmente, pueden causar trastornos del gusto (consulte el cuadro para ver ejemplos) [4- 6]. En una encuesta a más de 1.100 adultos que viven independientemente en el hogar se indagó sobre los efectos orales de los medicamentos, y un tercio de los participantes informaron pérdida o alteración del gusto inducida por los medicamentos [7]. Estos efectos pueden hacer que los pacientes dejen de tomar medicamentos necesarios de venta con receta.

Es importante destacar que, cuando se están desarrollando nuevos fármacos, sus efectos sobre el sabor rara vez se evalúan en estudios de toxicología en animales [8]. Además, entre los expertos en toxicología, el conocimiento sobre cómo estudiar dichos efectos adversos es muy limitado [9].

En algunos casos, los efectos adversos de los medicamentos sobre el sabor son de larga duración y no se resuelven rápidamente tras la suspensión del medicamento [10]. Al saber qué medicamentos pueden causar trastornos del gusto, los pacientes pueden estar alertas ante los síntomas de estos efectos adversos y consultar a sus médicos antes de que sufran graves consecuencias adversas para la salud.

**Tipos de trastornos del gusto**

El tipo más común de trastorno del gusto inducido por medicamentos es la disgeusia, una condición en la que cuando comen los pacientes tienen las sensaciones de sabor distorsionadas [11]. Los pacientes con disgeusia pueden experimentar un sabor metálico o sensaciones excesivamente dulces, amargas o saladas. Parageusia, un subtipo de disgeusia, es la sensación de un sabor a comida sucia o dañada mientras se come [12].

Otro tipo de alteración del gusto inducida por el fármaco es la pérdida total de una o más de las cuatro sensaciones básicas del gusto: sal, dulce, amargo y agrio, una condición conocida como ageusia [13].

**Cómo los medicamentos pueden afectar el gusto.**

Muchos medicamentos contienen ingredientes activos que tienen un sabor amargo desagradable. En algunos casos, después de que un medicamento de este tipo se ingiere y se absorbe en el estómago o en los intestinos, el ingrediente activo se transfiere de la sangre a la saliva en cantidades suficientes para provocar un sabor amargo [14]. Con el uso prolongado, otros medicamentos de sabor amargo pueden acumularse en las papilas gustativas a niveles lo suficientemente altos como para provocar un sabor amargo [15].

Otros medicamentos pueden provocar una sensación metálica desagradable al activar receptores químicos específicos en la boca [16].

Finalmente, muchos otros medicamentos que no inducen gustos desagradables por sí mismos causan alteraciones del gusto, como la disgeusia, al interrumpir la función normal de las papilas gustativas de la lengua o de los nervios que transmiten las señales gustativas de las papilas gustativas al cerebro [17].

**Ejemplos de medicamentos orales que se han relacionado con trastornos del gusto †**

Familia de medicamentos	Ejemplos
<b>Antibióticos para infecciones bacterianas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• amoxicilina (Amoxil, Augmentin, Larotid)</li> <li>• ampicilina (solo genérico)</li> <li>• azitromicina (Zithromax)*</li> <li>• ciprofloxacina (Cipro)*</li> <li>• claritromicina (solo genérico)*</li> <li>• metronidazol (Flagyl, Pylera)*</li> <li>• ofloxacina (solo genérico)*</li> <li>• sulfametoxazol (Bactrim, Septra, Sulfatrim Pediatric)</li> <li>• tetraciclina (Achromycin V, Pylera)*</li> </ul>
<b>Antidepresivos</b>	<p><b>Inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• citalopram (Celexa)*</li> <li>• escitalopram (Lexapro)*</li> <li>• fluoxetina (Prozac, Sarafem, Selfemra, Symbyax)*</li> <li>• paroxetina (Paxil, Pexeva)*</li> <li>• sertralina (Zoloft)*</li> <li>• trazodona (solo genérico)**</li> </ul> <p><b>Tricíclicos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• amitriptilina (solo genérico)**</li> <li>• clomipramina (Anafranil)*</li> <li>• desipramina (Norpramin)*</li> <li>• doxepina (Silenor)**</li> <li>• imipramina (Tofranil)**</li> <li>• nortriptilina (Pamelor)*</li> </ul> <p><b>Otros</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• bupropion (Aplenzin, Forfivo XL, Wellbutrin)*</li> <li>• venlafaxina (Effexor XR)*</li> </ul>
<b>Antifúngicos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• griseofulvina (Gris-PEG)</li> <li>• terbinafina (Lamisil)**</li> </ul>
<b>Antihistaminas para la alergia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• loratadine (Alavert, Claritin)*</li> </ul>
<b>Antipsicóticos</b>	<p><b>Antipsicóticos atípicos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• clozapina (Clozaril, Fazaclo Odt, Versacloz)*</li> <li>• olanzapina (Symbyax, Zyprexa, Zyprexa Zydis)*</li> <li>• risperidona (Risperdal)*</li> </ul>

	<p><b>Antipiscóticos típicos o tradicionales</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• haloperidol (solo genérico)*</li> <li>• trifluoperacina (solo genérico)*</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• simvastatina (Flolipid, Zocor)</li> </ul>
<b>Antivirales</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• aciclovir (Sitavig, Zovirax)</li> <li>• amantadina (Gocovri, Osmolex ER)</li> <li>• oseltamivir (Tamiflu)*</li> </ul>	<p>† Nota: la mayoría de los medicamentos combinados se excluyeron de esta tabla.</p> <p>* Designado como Uso Limitado</p> <p>** Designado como No Usar</p> <p>*** Designado como No Usar, excepto para el trastorno de pánico</p>
<b>Medicamentos para el trastorno bipolar</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• litio (Lithobid)*</li> </ul>	
<b>Medicamentos cardiovasculares para la hipertensión, la insuficiencia cardíaca o las arritmias</b>	<p><b>Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• captopril (solo genérico)*</li> <li>• enalapril (Epaned, Vasotec)*</li> <li>• lisinopril (Prinivil, Qbrelis, Zestril)*</li> </ul> <p><b>Bloqueadores de los receptores de la angiotensina II (BRA)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• losartan (Cozaar)*</li> </ul> <p><b>Beta-bloqueantes</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• metoprolol (Kaspargo Sprinkle, Lopressor, Toprol-XL)</li> <li>• propranolol (Hemangeol, Inderal, Innopran XL)</li> </ul> <p><b>Bloqueantes del canal del calcio</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• amlodipina (Norvasc)*</li> <li>• diltiazem (Cardizem, Cartia XT, Diltzac, Taztia XT, Tiazac)*</li> <li>• nifedipina (Adalat CC, Procardia XL)*</li> <li>• nisoldipina (Sular)</li> </ul> <p><b>Diuréticos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• amilorida (Midamor)</li> <li>• furosemida (Lasix)*</li> <li>• hidroclorotiacida (Microzide)*</li> <li>• espironolactona (Aldactone, Carospir)*</li> </ul>	<p><b>Lo que puedes hacer</b></p> <p>Siempre pregúntele a su médico acerca de los efectos adversos antes de comenzar cualquier medicamento nuevo. Si un medicamento tiene el potencial de causar trastornos del gusto, esté alerta a los cambios en su sensación de gusto. Si experimenta cambios en el sabor que afectan significativamente su apetito, la ingesta de alimentos, la calidad de vida o el estado de ánimo, hable con su médico acerca de reducir su dosis o comenzar a tomar otro medicamento para su afección que no cause alteraciones en el gusto.</p> <p>Es muy importante que no deje de tomar ningún medicamento recetado sin consultar primero con su médico. Muchos de los medicamentos que figuran en el cuadro tratan afecciones graves e incluso mortales. Detener el tratamiento sin la supervisión de un médico puede ser muy peligroso.</p>
<b>Medicamentos para la epilepsia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• carbamacepina (Carbatrol, Epitol, Equetro, Tegretol, Teril)</li> <li>• clonazepam (Klonopin)</li> <li>• fenitoína (Dilantin, Phenytek)</li> <li>• topiramato (Qudexy XR, Topamax, Trokendi XR)*</li> </ul>	
<b>Medicamentos gastrointestinales</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• omeprazol (Prilosec, Zegerid)*</li> <li>• ranitidina (Zantac)</li> </ul>	
<b>Sedantes y somníferos</b>	<p><b>Benzodiacepinas</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• alprazolam (Xanax)***</li> <li>• diazepam (Valium)**</li> <li>• flurazepam (solo genérico)**</li> </ul> <p><b>Otros</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• eszopiclona (Lunesta)**</li> <li>• zolpidem (Ambien, Edluar, Intermezzo, Zolpimist)**</li> </ul>	
<b>Estatinas para la hipercolesterolemia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• atorvastatina (Lipitor)</li> <li>• fluvastatina (Lescol XL)**</li> <li>• lovastatina (Altoprev)</li> <li>• pravastatina (Pravachol)</li> </ul>	

#### Referencias

1. Naik BS, Shetty N, Maben EV. Drug-induced taste disorders. *Eur J Intern Med.* 2010 Jun;21(3):240-243.
2. Doty RL, Shah M, Bromley SM. Drug-induced taste disorders. *Drug Saf.* 2008;31(3):199-215.
3. Schiffman SS. Influence of medications on taste and smell. *World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg.* 2018;4(1):84-91.
4. Wang T, Glendinning J, Grushka M, et al. Drug-induced taste disorders in clinical practice and preclinical safety evaluation. *Toxicol Sci.* 2017 Apr 1;156(2):315-324.
5. Doty RL, Shah M, Bromley SM. Drug-induced taste disorders. *Drug Saf.* 2008;31(3):199-215.
6. Schiffman SS. Influence of medications on taste and smell. *World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg.* 2018;4(1):84-91.
7. Shinkai RS, Hatch JP, Schmidt CB, Sartori EA. Exposure to the oral side effects of medication in a community-based sample. *Spec Care Dentist.* 2006;26(3):116-120.
8. Wang T, Glendinning J, Grushka M, et al. Drug-induced taste disorders in clinical practice and preclinical safety evaluation. *Toxicol Sci.* 2017 Apr 1;156(2):315-324.
9. *Ibid.*
10. Doty RL, Shah M, Bromley SM. Drug-induced taste disorders. *Drug Saf.* 2008;31(3):199-215.
11. Naik BS, Shetty N, Maben EV. Drug-induced taste disorders. *Eur J Intern Med.* 2010 Jun;21(3):240-243.
12. *Ibid.*
13. *Ibid.*
14. Schiffman SS. Influence of medications on taste and smell. *World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg.* 2018;4(1):84-91.
15. *Ibid.*
16. *Ibid.*
17. Naik BS, Shetty N, Maben EV. Drug-induced taste disorders. *Eur J Intern Med.* 2010 Jun;21(3):240-243.

**Ciprofloxacina y riesgo de hipoglucemia en pacientes no diabéticos***(Ciprofloxacin and risk of hypoglycemia in non-diabetic patients)*

Berhe A, Russom M, Bahran F, Hagos G

*Journal of Medical Case Reports* 2019; **13**:142<https://doi.org/10.1186/s13256-019-2083-y>

Traducido por Salud y Fármacos

**Resumen**

**Antecedentes.** Las fluoroquinolonas se han asociado a la hipoglucemia, generalmente por interacciones farmacológicas y otros factores de riesgo asociados en pacientes que reciben tratamiento con medicamentos para la diabetes. A excepción de la publicación de cuatro informes de casos, no hay estudios que hayan detectado asociaciones positivas entre la ciprofloxacina y la hipoglucemia. En todos los casos menos uno, la ciprofloxacina se combinó con otros hipoglucemiantes. Recientemente, el Centro Nacional de Farmacovigilancia de Eritrea recibió un caso grave. Un paciente joven y sano sin diabetes experimentó episodios recurrentes de hipoglucemia tras el uso de ciprofloxacina oral. El objetivo del presente estudio es, por lo tanto, evaluar si hay relación causal entre la ciprofloxacina y la hipoglucemia en pacientes no diabéticos utilizando la base global de datos de reacciones adversas a los medicamentos del Centro de Monitoreo de Uppsala (VigiBase®).

**Métodos.** Se realizó una búsqueda en la base global de datos de reacciones adversas a los medicamentos de la Organización Mundial de la Salud (15 de agosto de 2018) utilizando "ciprofloxacina" como sustancia farmacológica e "hipoglucemia" como reacción. Para controlar los factores de confusión y

mejorar la solidez de los datos se excluyeron los pacientes que utilizaron concomitantemente fármacos hipoglucemiantes (pacientes con diabetes) y aquellos con una puntuación de integridad inferior al 50%. Se evaluó la causalidad utilizando los criterios Hill.

**Resultados.** Desde 1989 se habían reportado 35 casos de hipoglucemia asociados con el uso de ciprofloxacina en pacientes no diabéticos en 17 países. La mediana del tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento con ciprofloxacina fue de 4 días. La mediana de edad de los afectados fue de 64 años (rango intercuartil, 50–85) con una proporción similar entre hombres y mujeres. El ciprofloxacino fue el único producto que se sospechó que podría haber ocasionado la hipoglucemia, y en el 48,5% de los casos fue el único fármaco administrado. En diez casos, la hipoglucemia desapareció con la retirada de la ciprofloxacina, y en un caso reapareció al volver a administrar el antibiótico. La hipoglucemia se consideró "grave" en 20 casos, y en dos casos ocasionó la muerte.

**Conclusiones.** Esta evaluación encontró un vínculo causal sugestivo entre el uso de ciprofloxacina y la hipoglucemia en pacientes no diabéticos.

**Dexrazoxano en niños: desacuerdos y arbitraje europeo***Rev Prescrire* 2018; 38 (414):259-260

Traducido por Salud y Fármacos

- En 2017, dexrazoxano volvió a aprobarse en la Unión Europea para su uso en niños tratados con dosis altas de antraciclinas. Sin embargo, sigue la incertidumbre.

Dexrazoxano, un quelante del hierro con propiedades citotóxicas, se autorizó para su uso como agente cardioprotector en algunos pacientes tratados con antraciclinas [1]. Las antraciclinas, como la doxorubicina, son fármacos citotóxicos que conllevan un riesgo de insuficiencia cardíaca, en ocasiones varios años después del fin de tratamiento. La cardiotoxicidad de las antraciclinas aumenta con la dosis recibida acumulada. Dexrazoxano parece ser particularmente de utilidad en pacientes con riesgo cardíaco muy alto y/o para los que parecen estar justificadas dosis muy altas de antraciclinas [2].

En 2011, el uso de dexrazoxano estaba contraindicado en niños, debido a un aumento del riesgo de los llamados cánceres secundarios y por la eficacia no demostrada en niños [3]. A finales de 2015, la compañía envió los datos bibliográficos a las autoridades europeas para justificar el uso de dexrazoxano en niños. La falta de consenso entre las agencias nacionales de la UE condujo a un procedimiento de arbitraje por parte del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA). En 2017, este comité concluyó que el uso de dexrazoxano estaba justificado en niños que reciban dosis acumuladas de antraciclinas superiores a 300

mg/m<sup>2</sup>, por ejemplo, para tratar sarcomas o leucemia mieloide aguda recidivante.

El CHMP justificó su posición a partir de datos que mostraban la efectividad del dexrazoxano en la prevención de insuficiencia cardíaca en niños expuestos a dosis altas de antraciclinas (pero sin detallar el nivel de protección a corto plazo). Según el CHMP, no pareció aumentar el riesgo de cánceres secundarios en niños, con un seguimiento de hasta 12 años tras la exposición a dexrazoxano [4, 5]. Sin embargo, el bajo nivel de evidencia proporcionado por estos datos condujo a la siguiente enmienda en la Ficha Técnica Europea: "No se ha establecido la seguridad y la eficacia (...) en niños con edades entre 0 y 18 años". Esto ilustra la incertidumbre alrededor de esta decisión [1,4].

**En la práctica.** Desde su introducción en el mercado europeo en la década de los 90, la evaluación de dexrazoxano resulta insuficiente para determinar su balance riesgo-beneficio. Casi 20 años después, el desacuerdo entre las agencias muestra que la incertidumbre sobre este fármaco sigue siendo sustancial.

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

1. ANSM "RCP-Cardioxane" 6 de septiembre de 2017: 11 páginas.
2. Prescrire Rédaction "Dexrazoxane: cardioprotection modérée et risques graves" *Rev Prescrire* 2014; 34 (365): 187.

3. Prescrire Rédaction “Dexrazoxane: restrictions d’utilisation bienvenues” *Rev Prescrire* 2012; 32 (342): 265.
4. European Commission “Annexes-Cardioxane” 19 de julio de 2017:10 páginas.

5. EMA - CHMP “Assessment report. Referral under article 13 of Regulation (EC) No1234/2008. Cardioxane-EMA/H/A-13/1453” 18 de mayo de 2017: 10 páginas.

### **Inhibidores de los puntos de control: medicamentos potentes con efectos adversos en la piel potencialmente graves**

*(Checkpoint inhibitors: Powerful drugs with potentially severe cutaneous adverse effects)*

Lipper GM

*Medscape*, 12 de junio de 2019

<https://www.medscape.com/viewarticle/914009>

Traducido por Salud y Fármacos

Una clase relativamente nueva de medicamentos contra el cáncer, los inhibidores del punto de control inmunitario (ICIs, por sus siglas en inglés), están demostrando ser muy efectivos para atacar los tumores. Sin embargo, también se asocian con algunas reacciones adversas de tipo cutáneo potencialmente graves. Desafortunadamente, estos mismos efectos secundarios podrían indicar que los medicamentos están siendo efectivos. Así que la decisión de interrumpirlos no se debe tomar a la ligera. Un estudio nuevo proporciona información útil para el manejo de la mayoría de estas reacciones dermatológicas y, en la mayoría de los casos, preservar la terapia contra el cáncer.

Los ICIs son anticuerpos monoclonales que prometen tratar un número creciente de cánceres estimulando el sistema inmunitario, por lo que también pueden provocar eventos adversos (EAs) mediados por este sistema. Estos incluyen cánceres de pulmón de células no pequeñas y de células pequeñas, linfoma de Hodgkin, cáncer de vejiga, carcinoma de células renales, melanoma y carcinoma de células de Merkel [1].

Dado que se siguen ampliando las indicaciones de estos agentes, es importante aprender a identificar los EAs más comunes y los menos comunes pero graves que se asocian al consumo de estos poderosos medicamentos. Aunque hay reacciones cutáneas molestas de muchos tipos, hay otras reacciones más graves que pueden ser mortales y pueden incluir toxicidad gastrointestinal (colitis), hepática (hepatitis) o cutánea [2,3].

Los EA cutáneos ocurren en la mitad de los pacientes que consumen ICIs, por lo que son una de las complicaciones más frecuentes de estos agentes [4]. Las reacciones cutáneas pueden simular varias otras afecciones y pueden presentarse prácticamente de cualquier forma (maculopapular, eccematosa, liquenoide, psoriasiforme, inmunobullosa, acneiforme o granulomatosa).

Las reacciones cutáneas graves y potencialmente mortales pueden incluir una reacción similar al síndrome de Stevens-Johnson (SJS), una reacción con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), o reacciones autoinmunes (por ejemplo, vitíligo, alopecia areata). Esto puede requerir la interrupción de la dosis o discontinuar el tratamiento [5-7]. Y esto es importante porque estas reacciones pueden ser un indicador de la eficacia de estos agentes, por lo que es importante seguir el tratamiento [8,9].

Para comprender mejor las reacciones cutáneas asociadas a ICIs, un grupo de investigadores de la Universidad de Yale hizo una revisión retrospectiva de los pacientes oncológicos tratados con

inmunoterapia que acudieron a su hospital de atención terciaria con erupciones cutáneas [10].

#### **Caracterización de las reacciones cutáneas asociadas a ICIs**

El estudio incluyó aproximadamente a 100 pacientes tratados con ICIs entre 2016 y 2018. Los autores identificaron varias características comunes a estas reacciones a los medicamentos:

1. Los ICIs pueden tardar más tiempo que los regímenes quimioterapéuticos tradicionales en provocar una respuesta, lo que probablemente explica que el período de latencia promedio entre el inicio del fármaco y la reacción oscile desde unos pocos días hasta casi un año y medio. Este período difiere según el tipo de reacción cutánea. Las reacciones maculopapulares y las similares al SJS tienden a desarrollarse más rápidamente que las reacciones inmunes y granulomatosas.
2. Los cinco tipos más frecuentes de reacciones cutáneas fueron de tipo liquenoide, maculopapulares, psoriasiformes, eccematosas e inmunobullosas.
3. Una cuarta parte de los eventos, en su mayoría los calificados como más graves, dieron como resultado la interrupción del tratamiento; casi una de cada 10 interrupciones fue permanente.
4. Las reacciones cutáneas se asociaron más frecuentemente con dos agentes que inhiben la muerte celular programada (agentes anti-PD-1). Aproximadamente un tercio de las reacciones se produjeron con pembrolizumab (n = 35), y otro tercio con nivolumab (n = 33).
5. La terapia combinada con ipilimumab, que se dirige a la proteína 4 de los linfocitos T citotóxicos (anti-CTLA-4) y nivolumab, se asoció a 17 de los casos.
6. Los efectos adversos cutáneos fueron menos frecuentes con atezolizumab (n = 8) y durvalumab (n = 5), que son agentes anti-PD-L1, y el anti-CTLA-4 ipilimumab (n = 5).
7. La gran mayoría de las reacciones (90%) se trataron con corticosteroides tópicos. Las reacciones de mayor grado (20%) requirieron corticosteroides sistémicos. Cuando era apropiado para la reacción cutánea observada, se administró tratamiento con otros agentes y fototerapia. Solo el 10% de las reacciones no respondieron al tratamiento ni a la interrupción del ICI.
8. El prurito fue el síntoma más frecuente, y a menudo se tuvo que usar terapia combinada para controlarlo (p. ej.,

corticosteroides tópicos, antihistamínicos, gabapentina, aprepitant).

## Referencias

- Hargadon KM, Johnson CE, Williams CJ. Immune checkpoint blockade therapy for cancer: an overview of FDA-approved immune checkpoint inhibitors. *Int Immunopharmacol.* 2018;62:29-39.
- De Velasco G, Je Y, Bosse D, et al. Comprehensive meta-analysis of key immune-related adverse events from CTLA-4 and PD-1/PD-L1 inhibitors in cancer patients. *Cancer Immunol Res.* 2017;5:312-318.
- Weber JS, Yang JC, Atkins MB, Disis ML. Toxicities of immunotherapy for the practitioner. *J Clin Oncol.* 2015;33:2092-2099.
- Patel AB, Pacha O. Skin reactions to immune checkpoint inhibitors. *Adv Exp Med Biol.* 2018;995:175-184.
- Curry JL, Tetzlaff MT, Nagarajan P, et al. Diverse types of dermatologic toxicities from immune checkpoint blockade therapy. *J Cutan Pathol.* 2017;44:158-176.
- Collins LK, Chapman MS, Carter JB, Samie FH. Cutaneous adverse effects of immune checkpoint inhibitors. *Curr Probl Cancer.* 2017;41:125-128.
- Plachouri KM, Vryzaki E, Georgiou S. Cutaneous adverse events of immune checkpoint inhibitors: a summarized overview. *Curr Drug Saf.* 2019;14:14-20.
- Lo JA, Fisher DE, Flaherty KT. Prognostic significance of cutaneous adverse events associated with pembrolizumab therapy. *JAMA Oncol.* 2015;1:1340-1341.
- Haratani K, Hayashi H, Chiba Y, et al. Association of immune-related adverse events with nivolumab efficacy in non-small cell lung cancer. *JAMA Oncol.* 2018;4:374-378.
- Coleman E, Ko C, Dai F, Tomayko MM, Kluger H, Leventhal JS. Inflammatory eruptions associated with immune checkpoint inhibitor therapy: a single-institution retrospective analysis with stratification of reactions by toxicity and implications for management. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80:990-997.

## Revisión de los productos con testosterona (review of testosterone products)

*Worst Pills Best Pills Newsletter*, mayo de 2019

Traducido por Salud y Fármacos

La testosterona, una hormona que se produce principalmente en los testículos, es la principal hormona sexual masculina. Es esencial para el crecimiento, el desarrollo de los órganos sexuales y el mantenimiento de las características masculinas. Los niveles de testosterona en la sangre alcanzan los niveles normales de la edad adulta a los 17 años y en los hombres se mantienen estables hasta la tercera y cuarta década de la vida [1]. Estos niveles disminuyen naturalmente a medida que los hombres envejecen, y en ocasiones esa disminución se asocia con disminuciones en los niveles de energía y de la función sexual. Sin embargo, no hay pruebas concluyentes de que estos cambios se deban siempre a los niveles bajos de testosterona. [2]

La FDA ha aprobado diferentes formas de productos de testosterona sintética (consulte el Cuadro a continuación para obtener una lista de estos productos).

### Formas aprobadas de productos de testosterona para el mercado EE UU

Formas	Nombres de marca
<b>Metiltestosterone</b>	
Tabletas o cápsulas orales	Android 25,* Methyltestosterone,* Testred*
<b>Testosterona</b>	
Pellets implantados	Testopel*
Inyectable (intramuscular)	Aveed,* Depo-Testosterone,* Testosterone Cypionate,* Testosterone Enanthate*
Inyectable (subcutánea)	Xyosted (Autoinjector)**
Gel de administración nasal	Natesto*
Tabletas orales	Jatenzo (cápsulas),** Striant*(tableta bucal no oral para deglución)
Transdermal, parches de liberación lenta	Androderm*
Gel transdermal	Androgel,* Fortesta*, Testim*, Vogelxo*

Solución transdermal	Solo genérico *
* Designado como Uso Limitado	
** Designado como No Usar	

### Pocos beneficios para un grupo limitado

Históricamente, la FDA no exigió pruebas de beneficio clínico al aprobar los productos de testosterona [3]. En cambio, la agencia solo requirió una prueba de que estos productos elevaban los niveles de testosterona en sangre a niveles normales.

Hace aproximadamente 10 años, los fabricantes de testosterona lanzaron una campaña de publicidad masiva dirigida al consumidor que presentaba la disminución de testosterona relacionada con la edad como una enfermedad, el llamado síndrome de T baja [4,5], que supuestamente es responsable de numerosos síntomas, incluyendo la falta de energía y la pérdida de deseo sexual, que a menudo están relacionados con el envejecimiento normal [6].

Esta campaña de la T baja ocasionó un aumento del uso de productos de testosterona, especialmente después de la introducción de formas fáciles de usar estos productos (como los geles transdérmicos) [7]. Además, la mayoría de los que la han utilizado son hombres entre las edades de 40 y 64 años, con niveles predecibles de disminución de testosterona debido al envejecimiento normal, en lugar de por alguna afección médica que reduzca la producción de testosterona [8].

En febrero de 2015, la FDA finalmente exigió a los fabricantes de testosterona que hicieran cambios en el etiquetado indicando que el uso aprobado de estos productos se limita a la terapia de reemplazo en un grupo pequeño de hombres: aquellos con "hipogonadismo clásico", definido como falta o producción inadecuada de testosterona por los testículos debido a ciertas afecciones médicas [9, 10]. Estas afecciones incluyen (1) la falta de producción de testosterona por los testículos debido a enfermedades genéticas o daño testicular a causa de la quimioterapia o inflamación y (2) trastornos de dos estructuras cerebrales (el hipotálamo y la glándula pituitaria) que controlan

la producción de testosterona. La FDA tomó esta decisión después de reconocer que no se ha establecido el beneficio del reemplazo de testosterona en hombres con niveles bajos de testosterona por el envejecimiento normal [11].

En 2017, se publicaron los resultados de siete ensayos coordinados, aleatorios y controlados, llamados los Ensayos de Testosterona (Ensayos T), que fueron financiados conjuntamente por el gobierno federal y la industria. Los ensayos T examinaron el efecto de la terapia de reemplazo de testosterona sobre los síntomas y las condiciones asociadas con la edad en hombres de edad avanzada que no tenían hipogonadismo clásico. En conjunto, estos ensayos mostraron que el tratamiento con testosterona corrigió la anemia y aumentó la densidad ósea, pero no mejoró la memoria u otras funciones cognitivas en comparación con un placebo después de 12 meses de seguimiento [12,13,14].

### Riesgos graves

En 2014, la FDA exigió a los fabricantes de testosterona que incluyeran una advertencia general en el etiquetado de sus productos con respecto al riesgo de coágulos sanguíneos en las venas [15].

En el mismo año, Public Citizen's Health Research Group solicitó a la FDA que agregase una advertencia de recuadro negro (la advertencia más fuerte que la agencia puede requerir) al etiquetado de todos los productos que contienen testosterona en EE UU. Para advertir sobre un mayor riesgo de eventos cardiovasculares adversos (incluyendo ataque cardíaco y accidente cerebrovascular) [16]. Basamos nuestra petición en pruebas de ensayos clínicos aleatorios y estudios observacionales que demostraron que los hombres que usaban productos de testosterona tenían más probabilidades de experimentar tales eventos que los no usuarios. La FDA rechazó nuestra petición en julio de 2014. Unos meses más tarde, la agencia convocó un comité asesor que examinó los mismos estudios incluidos en nuestra petición, así como algunos otros [17].

En 2015, la FDA reconoció que había un "posible" aumento del riesgo cardiovascular asociado al uso de testosterona y requirió cambios generales en el etiquetado, incluyendo una nueva advertencia, pero no una advertencia de recuadro negro como solicitamos, para los productos de testosterona [18].

Desde entonces, el ensayo cardiovascular, que se centró en una submuestra de 138 sujetos de los principales ensayos T mencionados anteriormente, mostró que la cantidad de placa no calcificada en la arteria coronaria era significativamente mayor en los hombres tratados con testosterona que en los que recibieron un placebo [19]. Este ensayo también mostró que la terapia con testosterona causó mayores aumentos en la cantidad de placa total, tanto calcificada como no calcificada, en las arterias coronarias. Aunque los investigadores de este ensayo advirtieron que su muestra no era lo suficientemente grande como para sacar conclusiones definitivas, concluyeron que sus hallazgos son preocupantes porque cualquier estrechamiento de las arterias coronarias con placa puede ser perjudicial.

En 2016, la FDA solicitó que se incluyera otra advertencia general en el etiquetado de los productos de testosterona en relación con un mayor riesgo de abuso, dependencia (necesidad

de dosis más altas) y síntomas de abstinencia (que incluyen depresión, fatiga, irritabilidad, pérdida de apetito e insomnio) asociados con el uso de estos productos por adultos y adolescentes [20]. La advertencia indica que tal abuso usualmente ocurre en dosis más altas que las prescritas y junto con el uso de esteroides anabólicos (sustancias que actúan como la testosterona). El abuso de la testosterona puede causar un ataque cardíaco, insuficiencia cardíaca, accidente cerebrovascular, depresión, hostilidad, agresión y toxicidad hepática.

Desde 2009 [21], las etiquetas de productos de testosterona en gel tópico (incluido ANDROGEL) contienen advertencias de recuadro negro relacionadas con la virilización de los niños expuestos accidentalmente a estos productos (desarrollo de rasgos físicos propios de adultos, incluyendo el agrandamiento del pene o el clítoris o desarrollo de vello púbico) [22].

Efectos adversos adicionales relacionados con la testosterona incluyen la infertilidad masculina; empeoramiento del agrandamiento de la próstata benigna (que provoca dificultades para orinar); problemas para respirar durante el sueño; e hinchazón de los tobillos, pies o cuerpo [23]. Los hombres con cáncer de mama o de próstata no deben utilizar estos productos.

Hemos clasificado las marcas Jatenzo y Xyosted recientemente aprobadas como No Usar porque, a diferencia de otros productos de testosterona, tienen advertencias de recuadro negro en sus etiquetas que indican que causan un aumento de la presión arterial, lo que aumenta el riesgo de ataques cardíacos y accidentes cerebrovasculares. Todos los demás productos de testosterona están clasificados como de Uso Limitado (para el hipogonadismo clásico confirmado).

### Lo que puedes hacer

A menos que usted sea un hombre con un diagnóstico confirmado de hipogonadismo clásico, no debe tomar testosterona. No utilice las marcas Jatenzo o Xyosted por ningún motivo porque presentan mayores riesgos. Nunca debe usar testosterona para aliviar los síntomas del envejecimiento. Los remedios más simples, como hacer ejercicio y mantener un peso saludable, pueden proporcionar más beneficios que la testosterona.

Si usa testosterona, preste atención a los síntomas de efectos adversos cardiovasculares: dolor o presión en el pecho, dificultad para respirar, frecuencia cardíaca rápida o irregular, dificultad para hablar o debilidad en un lado del cuerpo. Además, esté alerta a los síntomas de otras reacciones, como coágulos de sangre en las piernas (dolor o hinchazón) o pulmones (dificultad para respirar). Si experimenta alguno de estos síntomas, busque atención médica de inmediato.

### Referencias

1. Testosterone and Aging: Clinical Research Directions. Catharyn T. Liverman, Dan G. Blazer, Editors; Committee on Assessing the Need for Clinical Trials of Testosterone Replacement Therapy. The National Academies Press. 2004.
2. Food and Drug Administration. FDA drug safety communication: FDA cautions about using testosterone products for low testosterone due to aging; requires labeling change to inform of possible increased risk of heart attack and stroke with use. March 3,

2015. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM436270.pdf>. Accessed March 6, 2019.
3. Food and Drug Administration. Background documents for the joint meeting for Bone, Reproductive and Urologic Drugs Advisory Committee (BRUDAC) and the Drug Safety and Risk Management Advisory Committee (DSARM AC). September 17, 2014.
  4. Perls T, Handelsman DJ. Disease mongering of age-associated declines in testosterone and growth hormone levels. *J Am Geriatr Soc*. 2015;63(4):809-811.
  5. Morden NE, Woloshin S, Brooks CG, Schwartz LM. Trends in testosterone prescribing for age-related hypogonadism in men with and without heart disease [published online ahead of print December 28 2018]. *JAMA Intern Med*. doi:10.1001/jamainternmed.2018.6505.
  6. Weintraub A. Why all those testosterone ads constitute disease mongering. *Forbes*. March 24, 2015. <http://www.forbes.com/sites/arleneweintraub/2015/03/24/why-all-those-testosterone-ads-constitute-disease-mongering>. Accessed March 6, 2019.
  7. Handelsman DJ. Irrational exuberance in testosterone prescribing: When will the bubble burst? *Med Care*. 2015;53(9):743-745.
  8. Food and Drug Administration. FDA drug safety communication: FDA cautions about using testosterone products for low testosterone due to aging; requires labeling change to inform of possible increased risk of heart attack and stroke with use. March 3, 2015. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM436270.pdf>. Accessed March 6, 2019.
  9. Food and Drug Administration. Letter to Eli Lilly and Company. May 11, 2015. [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/applletter/2015/022504Orig1s012ltr.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/applletter/2015/022504Orig1s012ltr.pdf). Accessed March 6, 2019.
  10. Food and Drug Administration. Auxilium Pharmaceuticals, Inc. May 11, 2015. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/applletter/2015/021543Orig1s011ltr.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/applletter/2015/021543Orig1s011ltr.pdf). Accessed March 6, 2019.
  11. Food and Drug Administration. FDA drug safety communication: FDA cautions about using testosterone products for low testosterone due to aging; requires labeling change to inform of possible increased risk of heart attack and stroke with use. March 3, 2015. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM436270.pdf>. Accessed March 6, 2019.
  12. Resnick SM, Matsumoto AM, Stephens-Shields AJ, et al. Testosterone treatment and cognitive function in older men with low testosterone and age-associated memory impairment. *JAMA*. 2017;317(7):717-727.
  13. Snyder PJ, Kopperdahl DL, Stephens-Shields AJ, et al. Effect of testosterone treatment on volumetric bone density and strength in older men with low testosterone: A controlled clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2017;177(4):471-479.
  14. Roy CN, Snyder PJ, Stephens-Shields AJ, et al. Association of testosterone levels with anemia in older men: A controlled clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2017;177(4):480-490.
  15. Food and Drug Administration. FDA adding general warning to testosterone products about potential for venous blood clots. June 19, 2014. <https://wayback.archive-it.org/7993/20170112003957/http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm401746.htm>. Accessed March 6, 2019.
  16. Public Citizen. Petition to the FDA for black box warnings on all testosterone products. February 25, 2014. <https://www.citizen.org/sites/default/files/21841.pdf>. Accessed March 6, 2019.
  17. Food and Drug Administration. FDA drug safety communication: FDA cautions about using testosterone products for low testosterone due to aging; requires labeling change to inform of possible increased risk of heart attack and stroke with use. March 3, 2015. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM436270.pdf>. Accessed March 6, 2019.
  18. *Ibid*.
  19. Budoff MJ, Ellenberg SS, Lewis CE, et al. Testosterone treatment and coronary artery plaque volume in older men with low testosterone. *JAMA*. 2017;317(7):708-716.
  20. Food and Drug Administration. FDA approves new changes to testosterone labeling regarding the risks associated with abuse and dependence of testosterone and other anabolic androgenic steroids (AAS). October 25, 2016. <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm526206.htm>. Accessed March 6, 2019.
  21. Food and Drug Administration. Letter to Solvay Pharmaceuticals, Inc. re. NDA 21-015/S-022: new boxed warning for AndroGel (testosterone gel) 1% for topical. September 18, 2009. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/applletter/2009/021015s022ltr.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/applletter/2009/021015s022ltr.pdf). Accessed March 6, 2019.
  22. AbbVie Inc. Label: testosterone gel (ANDROGEL). October 2016. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=8677ba5b-8374-46cb-854c-403972e9ddf3&type=display>. Accessed March 6, 2019.
  23. Allergan, Inc. Label testosterone patch (ANDRODERM). June 2018. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=e58a5328-fdd9-40cb-a19f-8ed798989b9c&type=display>. Accessed March 6, 2019.

**La FDA advierte que el uso de dosis altas de tofacitinib -Xeljanz, Xeljanz XR -puede ocasionar coágulos sanguíneos que ponen en peligro la vida (FDA warns of life-threatening blood clots with use of high-dose tofacitinib XELJANZ, XELJANZ XR)**

*Worst Pills and Best Pills*, abril de 2019

[http://www.worstpills.org/member/ealert.cfm?ea\\_id=126](http://www.worstpills.org/member/ealert.cfm?ea_id=126) (con suscripción)

Traducido por Salud y Fármacos

Esta es una alerta importante para los pacientes que toman tofacitinib oral (Xeljanz, Xeljanz XR), que la FDA ha aprobado para el tratamiento en ciertos pacientes adultos de la artritis reumatoide (AR), la artritis psoriásica y la colitis ulcerosa [1].

Tofacitinib es un miembro de la familia de fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMEs). Los FARMEs son medicamentos que mitigan los signos y síntomas de la AR y disminuyen la progresión del daño articular. Public Citizen's Health Research Group ha designado al tofacitinib como fármaco a No Usar en AR [2].

El 25 de febrero, la FDA emitió una advertencia sobre el aumento del riesgo de tromboembolismo pulmonar y de muerte en pacientes con AR que toman tofacitinib 10 mg dos veces al día [3]. Es importante destacar que la dosis más alta de Xeljanz aprobada por la FDA para AR es de 5 mg dos veces al día; para Xeljanz XR, la dosis más alta aprobada para la AR es de 11 mg una vez al día [4]. La dosis más alta de 10 mg dos veces al día está aprobada solo para ciertos pacientes con colitis ulcerosa.

Cuando la FDA aprobó por primera vez el tofacitinib en 2012, la agencia solicitó al fabricante del medicamento que realizara un ensayo clínico aleatorizado de tamaño de muestra grande en pacientes con artritis reumatoide para evaluar el riesgo de eventos

adversos relacionados con corazón, cáncer e infecciones graves cuando el medicamento se toma en dos dosis (10 mg y 5 mg dos veces al día) en combinación con el FARME oral de primera línea, el metotrexato (Otrexup, Rasuvo, Trexall, Xatmep) [5]. También se requirió que el ensayo incluyera a un grupo de comparación en que, los sujetos recibieran un FARME biológico inyectable conocido como inhibidor del factor de necrosis tumoral (TNF) (ya fuera adalimumab [Amjevita, Amgevita, Cyltezo, Humira] o etanercept [Enbrel, Erelzi]) [6]. Los sujetos incluidos en el ensayo deberían tener al menos 50 años de edad y al menos un factor de riesgo de enfermedad cardiovascular, como niveles altos de colesterol o diabetes.

El ensayo comenzó en 2014 y se espera que incluya a aproximadamente 4.400 sujetos y se complete en 2020. Un análisis preliminar de los datos recopilados hasta el momento encontró una mayor incidencia de tromboembolismo pulmonar coágulos sanguíneos en los pulmones y de muerte en sujetos con AR artritis reumatoide tratados con tofacitinib 10 mg dos veces al día que entre aquellos que recibieron tofacitinib 5 mg dos veces al día o un inhibidor de TNF.

La FDA recomendó que los pacientes que toman tofacitinib busquen atención médica inmediata si experimentan tromboembolismo pulmonar. Entre los síntomas se incluyen los siguientes:

- Falta de aliento repentina o dificultad para respirar.
- Dolor de pecho o espalda.
- Tos con sangre, hemoptisis.
- Sudoración excesiva.
- Piel fría y húmeda o azulada.

### Lo que puede hacer

Si tiene AR, debe evitar empezar tratamiento con tofacitinib si no lo está tomando actualmente. Si ya está tomando tofacitinib para la artritis reumatoide, consulte con su médico acerca de cambiar a otro FARME. Los FARMES que hemos designado como de uso limitado son adalimumab, etanercept, golimumab (Simponi), infliximab, anakinra (Kineret), abatacept (Orencia) y rituximab

(Rituxan). No deje de tomar ningún medicamento antes de ver a su médico.

Si está tomando tofacitinib por algún motivo, si experimenta alguno de los síntomas mencionados anteriormente sométase lo antes posible a una evaluación médica.

Para ver la alerta de seguridad de la FDA, visite el siguiente enlace:

<https://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm632016.htm>.

### Referencias

1. Pfizer. Label: tofacitinib (XELJANZ). October 2018. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2018/203214s020,208246s006lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/203214s020,208246s006lbl.pdf). Accessed March 5, 2019.
2. Tofacitinib (XELJANZ): The wrong choice for rheumatoid arthritis. October 2017. [http://www.worstpills.org/member/newsletter.cfm?n\\_id=1155](http://www.worstpills.org/member/newsletter.cfm?n_id=1155). Accessed March 5, 2019.
3. Food and Drug Administration. Xeljanz, Xeljanz XR (tofacitinib): Safety communication - safety trial finds increased risk of blood clots in the lungs and death with higher dose in rheumatoid arthritis patients. February 25, 2019. <https://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm632016.htm>. Accessed March 5, 2019.
4. Pfizer. Label: tofacitinib (XELJANZ). October 2018. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2018/203214s020,208246s006lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/203214s020,208246s006lbl.pdf). Accessed March 5, 2019.
5. Food and Drug Administration. Xeljanz, Xeljanz XR (tofacitinib): Safety communication - safety trial finds increased risk of blood clots in the lungs and death with higher dose in rheumatoid arthritis patients. February 25, 2019. <https://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm632016.htm>. Accessed March 5, 2019.
6. ClinicalTrials.gov. Safety study of tofacitinib versus tumor necrosis factor (TNF) inhibitor in subjects with rheumatoid arthritis. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02092467>. Accessed March 5, 2019.

## Solicitudes y Retiros del Mercado

Alemtuzumab. **La UE está revisando Lemtrada, de Sanofi, por efectos secundarios fatales en el corazón y los vasos sanguíneos** (*Sanofi's hard-hit Lemtrada goes under EU review for fatal side effects in heart, blood vessels*)

Kyle Blankenship |

FiercePharma, 15 de abril de 2019

<https://www.fiercepharma.com/pharma/sanofi-s-lemtrada-under-review-eu-for-fatal-side-effects-heart-blood-vessels>

Traducido por Salud y Fármacos

Tras un año difícil en el competitivo campo de la esclerosis múltiple (EM), Lemtrada (alemtuzumab) de Sanofi no podía permitirse otro contratiempo. Pero eso es exactamente lo que sucedió la semana pasada.

El viernes, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) recomendó una restricción temporal al uso de Lemtrada mientras revisa los informes de que el medicamento compromete el

sistema inmunológico de los pacientes y puede provocar la muerte por sus efectos adversos en el corazón y los vasos sanguíneos.

En su recomendación, el Comité de Evaluación de Riesgos de Farmacovigilancia de la agencia dijo que solo deberían utilizar el fármaco intravenoso los pacientes con EM recurrente-remite, muy activa, a pesar de haber estado en tratamiento con al menos dos terapias que modifican la enfermedad (DMT) o cuando no se pueden usar otros DMTs (disease-modifying therapies). Además, la agencia está evaluando la inclusión de nuevas advertencias de seguridad en la etiqueta (ficha técnica) de Lemtrada.

Una vez que la EMA complete su revisión, los resultados finales se presentarán al Comité de Medicamentos de Uso Humano antes de que la Comisión Europea tome la decisión final. Lemtrada fue aprobada en la UE en 2013.

El obstáculo en Europa se produce después de un año problemático. La FDA advirtió que Lemtrada podía aumentar el riesgo de desgarros arteriales y accidentes cerebrovasculares, y permitió que entraran más competidores en el mercado de la EM.

En noviembre de 2018, la FDA emitió una advertencia de seguridad para Lemtrada tras recibir los informes de casos "raros pero graves" de accidentes cerebrovasculares y desgarros en el revestimiento de las arterias de la cabeza y el cuello entre pacientes que acababan de iniciar el tratamiento con Lemtrada. La FDA dijo que 13 pacientes habían reportado eventos de este tipo después de que se aprobara el medicamento en EE UU en 2014.

Como parte de su notificación, los reguladores de EE UU modificaron su guía de prescripción y la advertencia de caja negra para incluir los riesgos para la salud que se habían reportado.

A fines de marzo, y tras mucho tiempo de espera, la FDA aprobó el KGaA de Merck Mavenclad, aumentando la presión sobre las pocas ventas de Lemtrada en un mercado concurrido que incluye a Gilenya y Mayzent de Novartis, Tecfidera y Tysabri de Biogen junto con Ocrevus de Roche. Además, Celgene recientemente volvió a presentar a la FDA la solicitud de aprobación de ozanimod, un tratamiento para la EM recurrente.

Y a medida que la competencia y el control regulatorio han aumentado, las ventas de Lemtrada han disminuido. En el año fiscal 2018, Sanofi informó que las ventas del medicamento se habían hundido un 15% desde 2017 hasta llegar a 402 millones de euros (US\$454,6 millones).

Este bajo desempeño se produjo tras un aumento de las ventas de Lemtrada en 2017, pero que no alcanzó las expectativas de los analistas. Sanofi ha tenido que defenderse del declive de su envejecida división de diabetes y en los últimos años se ha apoyado en su oferta de productos para la EM.

Sanofi espera que los resultados positivos de un ensayo clínico de ocho años ayuden a Lemtrada a mantenerse a flote en el mercado. En octubre pasado, la compañía reveló datos clínicos de fase 3 que muestran que Lemtrada estaba teniendo efecto en aproximadamente la mitad de los pacientes con EM remitentes y con recaídas ocho años después de haber recibido sus dos primeras tandas de tratamiento.

**Olaratumab. Tras fracaso clínico, Lilly retirará el medicamento oncológico aprobado por la FDA** (*Lilly to withdraw FDA-approved cancer drug after clinical failure*)

Andrew Dunn

*biopharmaDIVE*, 25 de abril 2019

<https://www.biopharmadive.com/news/lilly-to-withdraw-fda-approved-cancer-drug-after-clinical-failure/553443/>

Traducido por Salud y Fármacos

### Resumen de Dive:

Eli Lilly dijo el jueves que está retirando su medicamento contra el cáncer olaratumab Lartruvo del mercado global,

aproximadamente tres meses después de revelar el fracaso del medicamento en un estudio de Fase 3.

La FDA aprobó condicionalmente Lartruvo en octubre de 2016 como tratamiento de primera línea para ciertos sarcomas de tejidos blandos. Sin embargo, el ensayo confirmatorio de Lilly fracasó, ocasionando que la farmacéutica de Indianápolis suspendiera su promoción en enero.

Lilly ha establecido un programa para permitir que los pacientes que ya están tomando el medicamento sigan recibiéndolo, incluso después de su retirada del mercado, siempre y cuando se informe a los pacientes sobre los resultados del estudio y los riesgos de continuar con la terapia. "El establecimiento de este programa brindará a los pacientes que actualmente están tomando Lartruvo la oportunidad de continuar su programa de tratamiento sin interrupciones", dijo Anne White, presidenta de Lilly Oncology, el 25 de abril en una declaración.

### Evaluación de Dive:

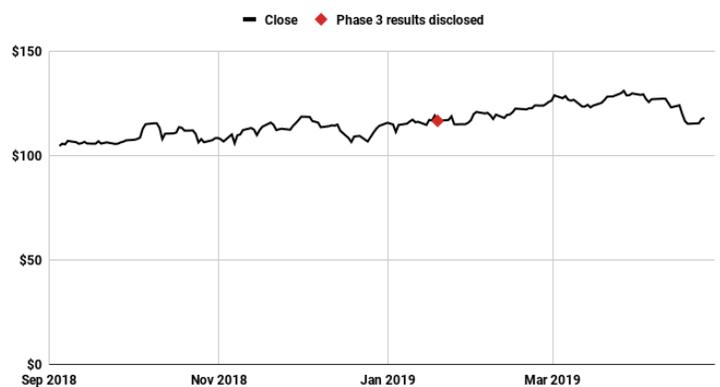
Lartruvo (olaratumab) fue el primer fármaco aprobado para el sarcoma de tejidos blandos en más de cuatro décadas, y en ese momento ofrecía a los pacientes con un tumor difícil de tratar otra opción, además de la doxorrubicina, una quimioterapia.

La aprobación de la FDA se basó en datos de un estudio previo más pequeño que aportó signos de beneficio. Sin embargo, en enero se divulgaron los resultados de un ensayo más grande, ANNOUNCE, y revelaron que la combinación, asociación de Lartruvo con doxorrubicina no ayudó a los pacientes a vivir por más tiempo que aquellos que tomaron solo doxorrubicina.

El fracaso de Lartruvo y su posterior retirada por Lilly son un contratiempo para el negocio de oncología de la compañía. A pesar de la decepción, especialmente para los pacientes, el revés no ha afectado mucho a las acciones de Lilly.

De hecho, desde la divulgación de los resultados del estudio de Fase 3, las acciones de la compañía se han mantenido más o menos a un precio por acción que es más de un 40% más alto que hace un año.

**Lilly's stock has held steady through Lartruvo's struggles**



Las acciones de Lilly se han mantenido estables durante los problemas con Lartruvo

Los ejecutivos también han descontado que estos resultados clínicos y la retirada anticipada del mercado pudieran tener un impacto financiero a largo plazo/

"Incluso tras la salida de Lartruvo, confiamos en lograr nuestra meta en ventas para 2020, lo que representaría que el negocio farmacéutico ha tenido una tasa de crecimiento anual compuesta del 7% entre 2015 y 2020", dijo Joshua Smiley, director financiero de Lilly, en la conferencia para hablar de los resultados de cuarto trimestre de la empresa.

Sin embargo, el fracaso de la prueba fue citado como una de las varias razones por las cuales en febrero Lilly redujo su pronóstico de ingresos para 2019 en US\$200 millones.

Lartruvo obtuvo un poco más de US\$300 millones en ventas en el 2018. Previamente, la compañía había considerado aceptar una desvalorización de alrededor de US\$80 millones en el primer trimestre, por los problemas con el medicamento oncológico.

El jueves, Lilly describió un nuevo programa para permitir que los pacientes tratados con Lartruvo continúen con el tratamiento después de su retirada. Según la compañía, los pacientes deberían ser informados de los riesgos del medicamento y del fracaso del ensayo de fase 3 antes de decidir si desean continuar con el régimen.

Tanto los reguladores de EE UU como los europeos, a los pocos días de que se hubieran divulgado los resultados del estudio, recomendaron a los médicos que no iniciaran tratamientos con Lartruvo. La EMA agregó que los médicos pueden mantener a sus pacientes en el medicamento si parece estarles beneficiando, al tiempo que estiman que hay 1.000 pacientes europeos consumiendo el medicamento.

## Solicitudes y Cambios al Etiquetado o Ficha Técnica

### La FDA agrega un recuadro de advertencia por el riesgo de lesiones graves por sonambulismo con determinados medicamentos para el insomnio

FDA, 30 de abril de 2019

<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/la-fda-agrega-un-recuadro-de-advertencia-para-el-riesgo-de-lesiones-graves-ocasionadas-por>

La FDA advierte que han ocurrido lesiones poco frecuentes pero graves con determinados medicamentos comunes recetados para el insomnio debido a comportamientos relacionados con el sueño, que incluyen sonambulismo, conducir con sueño y realizar otras actividades mientras no se está totalmente despierto. Estos comportamientos complejos del sueño también han tenido como consecuencia la muerte. Estos comportamientos parecen ser más comunes con eszopiclona (Lunesta), zaleplon (Sonata) y zolpidem (Ambien, Ambien CR, Edluar, Intermezzo, Zolpimist) que con otros medicamentos de venta con receta que se utilizan para dormir.

Como resultado, estamos exigiendo que se agregue un Recuadro de advertencia, nuestra advertencia más prominente, a la información para la prescripción y a las Guías del medicamento para el paciente para estos medicamentos. También estamos exigiendo una contraindicación, nuestra advertencia más enfática, para evitar el uso en pacientes que hayan experimentado anteriormente un episodio de comportamiento complejo del sueño con eszopiclona, zaleplon y zolpidem.

Han ocurrido lesiones graves y muerte derivadas de comportamientos complejos del sueño en pacientes con y sin un historial de tales comportamientos, incluso a las dosis más bajas recomendadas, y los comportamientos pueden ocurrir después de una sola dosis. Estos comportamientos pueden ocurrir después de tomar estos medicamentos con o sin alcohol u otros depresores del sistema nervioso central que pueden ser sedantes como los tranquilizantes, opioides y medicamentos ansiolíticos (contra la ansiedad).

La eszopiclona, zaleplon y zolpidem son medicamentos utilizados para tratar el insomnio en adultos que tienen dificultad para conciliar el sueño o permanecer dormidos. Están comprendidos en una clase de medicamentos llamados sedativo-

hipnóticos y han sido aprobados y han estado en el mercado durante muchos años. Estos medicamentos para el insomnio actúan reduciendo la actividad del cerebro para permitir el sueño. La calidad del sueño puede tener un impacto positivo sobre la salud física y mental.

Los profesionales de atención médica no deben prescribir eszopiclona, zaleplon o zolpidem a pacientes que hayan experimentado anteriormente comportamientos complejos del sueño después de tomar cualquiera de estos medicamentos. Aconseje a todos los pacientes que, si bien son poco frecuentes, los comportamientos ocasionados por estos medicamentos han resultado en lesiones graves o muerte. Dígale al paciente que deje de tomar estos medicamentos si experimenta un episodio de comportamiento complejo del sueño.

Los pacientes deben dejar de tomar el medicamento para el insomnio y comunicarse con su profesional de atención médica de inmediato si experimentan un comportamiento complejo del sueño en el cual realizan actividades mientras no están completamente despiertos o si no recuerdan actividades que han realizado mientras estaban bajo los efectos del medicamento.

Identificamos 66 casos de comportamientos complejos del sueño que ocurrieron con estos medicamentos durante los últimos 26 años que tuvieron como consecuencia lesiones graves, incluida la muerte. Este número incluye únicamente los reportes presentados ante la FDA\* o los informes que se encuentran en la bibliografía médica [1-5] por lo que es posible que existan casos adicionales de los que no tenemos conocimiento. Estos casos incluían sobredosis accidentales, caídas, quemaduras, casi ahogamientos, exposición a temperaturas de frío extremo que derivaron en pérdida de un miembro, intoxicación por monóxido de carbono, ahogamiento, hipotermia, accidentes vehiculares donde conducía el paciente, y autolesiones como heridas por armas de fuego y aparentes intentos de suicidio. Los pacientes, en general, no recordaban estos eventos. No se comprenden por completo los mecanismos subyacentes por los cuales estos medicamentos para el insomnio ocasionan comportamientos complejos del sueño.

La FDA también recuerda al público que todos los medicamentos que se toman para el insomnio pueden alterar la conducción y las actividades que exigen un nivel de alerta en la mañana posterior

a su uso. La somnolencia ya está indicada en la lista como un efecto secundario común en las etiquetas de todos los medicamentos para el insomnio, junto con las advertencias de que los pacientes todavía pueden sentirse somnolientos el día después de tomar estos productos. Los pacientes que toman medicamentos para el insomnio pueden experimentar una alteración en los niveles de alerta mental en la mañana posterior a su uso, incluso si se sienten completamente despiertos.

Comunicamos la información de seguridad relacionada con determinados medicamentos para el insomnio en enero de 2013 (riesgo de alteraciones en la mañana siguiente con zolpidem), mayo de 2013 (dosis más bajas recomendadas aprobadas para zolpidem) y mayo de 2014 (riesgo de alteraciones en la mañana siguiente con eszopiclona; dosis más baja recomendada). Continuamos monitoreando la seguridad de los medicamentos para el insomnio y actualizaremos al público a medida que nueva información se encuentre disponible.

### Referencias

1. Chopra A, Selim B, Silber MH, Krahn L. Para-Suicidal Amnestic Behavior Associated with Chronic Zolpidem Use: Implications for Patient Safety (Comportamiento amnésico parasuicida asociado con el uso crónico de zolpidem: implicancias para la seguridad del paciente). *Psychosomatics*. 2013;54(5):498-501.
2. Das P, Dutt T. A veteran who is suicidal while sleeping (Un veterano que tiene comportamientos suicidas mientras duerme). *Current Psychiatry*. 2017;16(4):43-49.
3. Gibson CE, Caplan JP. Zolpidem-Associated Parasomnia with Serious Self-Injury: A shot in the Dark (Parasomnia asociada con zolpidem con graves autolesiones: un disparo en la oscuridad). *Psychosomatics*. 2011;52(1):88-91.
4. Liskow B, Pikalov A. Zaleplon overdose associated with sleepwalking and complex behavior (Sobredosis de zaleplon asociada con sonambulismo y comportamientos complejos). *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2004;43(8):927-928.
5. Polasek TM, vidya P, Yolande L. Serious adverse drug reactions to zolpidem: does impaired metabolic clearance and concurrent SSRI/SNRI use increase risk? (Reacciones adversas graves al zolpidem: ¿aumenta el riesgo la eliminación metabólica deficiente y el uso concurrente de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI)/inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina (SNRI)?) *Journal of Pharmacy Practice and Research*. 2016;46(2):139-142.

**Denosumab. Pacientes y médicos deben ser advertidos sobre el riesgo de fracturas de columna vertebral poco después de suspender la medicación contra la osteoporosis** (*Patients, doctors must be warned about risk of spinal fractures soon after stopping osteoporosis medication*)

Public Citizen

*Comunicado de Prensa*, 16 de abril de 2019

Traducido por Salud y Fármacos

Los efectos de Prolia son de corta duración; las fracturas pueden empezar a ocurrir al mes de haber empezado a desaparecer el efecto del medicamento.

La FDA debe exigir inmediatamente que se advierta con más fuerza a los médicos y pacientes que cuando los pacientes dejan de tomar el medicamento para la osteoporosis Prolia aumenta su riesgo de fracturas de columna vertebral, escribió Public Citizen

en una petición a la agencia

(<https://default.salsalabs.org/T13536aa0-571f-4db8-bfe3-5d239690c0f4/d5703049-42c4-45ee-b1c8-efe57050d914>).

La FDA aprobó Prolia, que se administra mediante inyección cada seis meses, por primera en 2010 para tratar a mujeres posmenopáusicas con osteoporosis y alto riesgo de fractura, pero desde entonces su uso se ha ampliado para incluir a los hombres. Sus efectos duran seis meses. La petición de Public Citizen destaca que va aumentando la evidencia de que cuando los pacientes dejan de usar el medicamento aumenta su riesgo de fracturas vertebrales múltiples a partir de siete meses después de su última dosis. Estas fracturas pueden causar dolor severo e incapacitante.

A diferencia de otros tratamientos para la osteoporosis, los efectos positivos de Prolia sobre los huesos son de corta duración y fácilmente reversibles si se suspende el medicamento. Un estudio citado en la petición describió a 24 pacientes que colectivamente habían experimentado 112 nuevas fracturas de columna, lo que representa un promedio de casi cinco fracturas por paciente.

La petición a la FDA solicita la actualización de las advertencias sobre este riesgo, que están enterradas en la etiqueta, reemplazándolas con una advertencia de caja negra más prominente en la parte superior de la etiqueta del producto, la advertencia más fuerte que la agencia puede requerir. La petición también solicita a la FDA que exija a Amgen, el fabricante de Prolia, que envíe cartas a los médicos y elabore folletos actualizados para los pacientes que les adviertan sobre el aumento de riesgo de fracturas de la columna vertebral si suspenden el medicamento o se olvidan una dosis programada.

"Es fundamental que la FDA requiera una advertencia de recuadro negro para garantizar que los médicos estén plenamente conscientes de los riesgos que implica detener el tratamiento con Prolia", dijo Meena Aladdin, investigadora de salud del Grupo de Investigación de Salud de Public Citizen. "Cada vez que los pacientes reciben una dosis de Prolia también deben recibir un folleto advirtiéndoles sobre el riesgo de fracturas de la columna vertebral si dejan de tomar el medicamento y no reciben una terapia alternativa contra la osteoporosis para mitigar este riesgo".

**Desloratadina: prolongación del intervalo QT se añade a la Ficha Técnica de la Unión Europea**

*Rev Prescrire* 2018; 38 (416):421-422

Traducido por Salud y Fármacos

El riesgo de prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma (ECG), un riesgo que parece ser raro con desloratadina pero que, como con otros antihistamínicos, debería tenerse en cuenta en pacientes con otros factores de riesgo de prolongación del intervalo QT.

Desloratadina, un llamado antihistamínico no sedante sin efectos antimuscarínicos, es el metabolito activo de la loratadina y de rupatadina, otros antihistamínicos. En la UE, la desloratadina está autorizada desde comienzos de este siglo para su administración oral para la rinitis alérgica y la urticaria [1,2].

La prolongación del intervalo QT puede producir arritmias cardíacas severas, incluyendo *torsades de pointes*, o incluso muerte súbita. Se trata de un riesgo conocido desde comienzos de este siglo con varios antihistamínicos no sedantes no antimuscarínicos, incluyendo ebastina y mizolastina [3].

En 2009, estudiamos el riesgo de prolongación del intervalo QT con antihistamínicos de uso frecuente en Francia, incluyendo loratadina y desloratadina. Nuestra búsqueda bibliográfica no identificó ningún caso de prolongación del intervalo QT con desloratadina, y el riesgo de *torsades de pointes* con loratadina pareció ser muy bajo [4].

En 2015, la OMS identificó 9 casos de prolongación del intervalo QT, notificados en todo el mundo con desloratadina, que en ocho casos fueron reversibles tras la retirada del fármaco [5]. En 2017, otras 4 publicaciones llevaron al Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP, por sus siglas en inglés) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) a recomendar la incorporación del efecto adverso “prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma” a la Ficha Técnica de la UE y a los prospectos informativos para todos los productos con

desloratadina [6].

**En la práctica.** El riesgo de prolongación del intervalo QT en el ECG parece muy bajo, pero dada la gravedad de las consecuencias clínicas, resulta prudente evitar la desloratadina, así como loratadina y otros antihistamínicos, en pacientes con riesgo de prolongación del intervalo QT, particularmente en caso de hipocalcemia o bradicardia, o el uso concomitante de otros fármacos con este mismo riesgo.

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

1. EMA “SPC-Aerius” 19 October 2017 + European Commission “SPC-Aerius” 6 de agosto de 2015: 68 páginas.
2. Prescrire Rédaction “Rupatadine: un antihistaminique H1 dit non sédatif parmi d’autres” Rev Prescrire 2017; 37 (409): 825.
3. Prescrire Rédaction “Allongement de l’intervalle QT et antihistaminiques H1” Rev Prescrire 2002; 22 (230): 494.
4. Prescrire Editorial Staff “Cetirizine and loratadine: minimal risk of QT prolongation” Prescrire Int 2010; 19 (105): 26-28.
5. WHO “Signal. Desloratadine and QT prolongation” WHO Pharmaceuticals Newsletter 2015; 2: 23-26.
6. EMA “Scientific conclusions. Active substance(s): desloratadine. Procedure No. EMEA/H/C/PSUSA/00000962/201607” 23 de marzo de 2017: 2 páginas.

## Reacciones Adversas e Interacciones

**Los biológicos contra la artritis y la psoriasis han inundado el mercado y se han vinculado a 34,000 muertes** (*Biologic medications for arthritis and psoriasis have flooded the market — and been linked to 34,000 deaths*)

Fauber J, Crowe K

*Milwaukee Journal Sentinel*, 30 de mayo de 2019

<https://www.jsonline.com/story/news/investigations/2019/05/30/arthritis-psoriasis-drugs-darker-aspect-34-000-reports-deaths/1206103001/>

Traducido por Salud y Fármacos

Con su insuficiencia renal y hepática, y varios días con una temperatura de 106 grados, un ventilador ayudaba a mantener viva a Helen Tschannen.

Los médicos no estaban seguros de lo que estaba sucediendo, pero la familia lo sabía: Tschannen, de 77 años, no quería que las máquinas la mantuvieran viva. Tras 21 días en el hospital de Illinois, se reunieron junto a su cama para debatir si estaban haciendo lo correcto.

Una enfermera desconectó el equipo. Tschannen tomó una respiración espontánea y murió.

Fue el 19 de octubre de 2004.

En las semanas posteriores a la muerte de Tschannen, su familia supo que había padecido una infección micótica frecuente conocida como histoplasmosis. En la mayoría de personas no produce síntomas o son síntomas leves.

Pero resulta que Tschannen estaba en riesgo de sufrir una infección grave, no por su edad ni porque viviera en una región donde se encuentra el hongo, sino por el medicamento para su

artritis reumatoide que había comenzado a tomar unos meses antes.

El medicamento, Remicade, había recibido el permiso de comercialización para ese problema en 1999. Estaba a la vanguardia de una clase de medicamentos conocidos como medicamentos biológicos, que tratan enfermedades autoinmunes de la piel, las articulaciones y el sistema gastrointestinal. A diferencia de los medicamentos químicos, los biológicos se cultivan en el laboratorio a partir de células animales y se administran como inyectables o por vía intravenosa.

En los últimos 20 años, estos medicamentos, que pueden costar alrededor de US\$40.000 al año, han inundado el mercado. Los anuncios por televisión de varios, incluyendo Humira y Cosentyx, son constantes y prometen mejorar los síntomas gastrointestinales y la calidad de la piel. Los pacientes que los tomen tendrán “codos atractivos”.

Según datos de IQVIA, una firma que investiga el mercado farmacéutico, cifras preliminares para 2018 muestran que el año pasado se emitieron casi seis millones de recetas de biológicos, un aumento de casi el 50% con respecto a 2013.

Los medicamentos son efectivos para tratar la artritis reumatoide, la psoriasis y otros trastornos autoinmunes. A menudo provocan una mejora significativa de los síntomas, incluso su remisión.

Pero hay un aspecto más oscuro de los medicamentos que es menos conocido por el público: los pacientes son más susceptibles a un número creciente de infecciones y otros efectos secundarios graves.

El caso de Tschannen es uno de al menos 34.000 informes de pacientes que desde 2004 han muerto mientras usaban biológicos y que se han informado a la FDA, según un extenso análisis realizado por el Milwaukee Journal Sentinel de los datos de la agencia.

Según la investigación, durante ese tiempo, se reportaron más de un millón de "eventos adversos" en personas que utilizaron estos medicamentos, incluyendo casi 500.000 que se consideraron graves.

La FDA define un evento adverso como cualquier experiencia indeseable asociada a un producto médico. Para que se les considere graves, la situación debe implicar muerte, discapacidad, hospitalización, daños permanentes o problemas que pongan en peligro la vida. Sin embargo, la base de datos de la FDA no verifica ninguna relación causa - efecto entre el medicamento y lo sucedido.

Si bien los biológicos solo representan una pequeña parte de una industria de medicamentos de venta con receta de más de US\$450.000 millones (el año pasado los biológicos alcanzaron unos \$45.000 millones), tienen un efecto desproporcionado.

Entre todos los medicamentos recetados en los últimos 15 años, los productos biológicos Humira y Enbrel son los más citados en la base de datos de la FDA, según la revisión del Journal Sentinel.

Humira se relacionó con 169.000 eventos adversos graves y 13.000 muertes, seguido por Enbrel con 135.000 eventos graves y 8.000 muertes. Sin embargo, ninguno de ellos figura entre los 20 medicamentos más recetados en EE UU, según datos de IQVIA.

"Esos números son importantes", dijo Steven Woloshin, profesor de medicina en la Escuela de Medicina Dartmouth Geisel. "Ciertamente es una señal que no puede ser ignorada".

Según el análisis, Remicade, el medicamento que Tschannen estaba tomando, ha estado involucrado en 98.000 informes de eventos adversos graves, incluyendo 6.000 muertes.

La hija de Tschannen, Bev Webber, de Mukwonago, Wisconsin, dijo que sigue preocupada porque un medicamento que la gente toma para vivir mejor también los puede hacer susceptibles a sufrir una infección mortal.

"Todavía no tengo respuesta a la pregunta de cuántas muertes relacionadas con un medicamento se necesitan antes de que lo saquen del mercado", dijo Webber, una enfermera jubilada. "Me doy cuenta de que no hay una respuesta clara".

Las personas que usan productos biológicos corren el riesgo de tener una infección más grave porque sus sistemas inmunológicos son más débiles, dijo Chadi Hage, profesor asociado de medicina clínica en la Universidad de Indiana que ha investigado la histoplasmosis en personas que usan productos biológicos.

Los pacientes deben estar completamente informados sobre los riesgos, dijo.

"Ellos toman estos medicamentos para vivir mejor, pero al mismo tiempo, las cosas funcionarían mejor cuanto más educados estén acerca de lo que es riesgoso y lo que no lo es".

### Un mercado concurrido

Hay 21 medicamentos biológicos en el mercado, en comparación con siete en 2004; otros dos se comercializaron pero fueron retirados del mercado. Muchos de los medicamentos están aprobados para tratar múltiples afecciones.

Antes de tomar los medicamentos, se supone que hay que descartar que el paciente tenga alguna infección como tuberculosis, hepatitis B y hepatitis C, porque si se reactivaran, el impacto podría ser devastador.

Pero un estudio publicado en enero encontró que los prescriptores solo examinaron al 26% de los pacientes para detectar esas infecciones.

El estudio, publicado en el Joint Commission Journal on Quality and Patient Safety concluyó diciendo "Es urgente desarrollar protocolos de seguridad más sólidos para prevenir eventos graves en esta población de alto riesgo",

Las pruebas de despistaje incluyen exámenes de sangre y de piel relativamente baratos y sus resultados pueden estar disponibles en cuestión de días, dijo el coautor del estudio Jinoos Yazdany, profesor asociado de medicina en la Universidad de California en San Francisco.

Se podría mejorar la seguridad si la industria o las asociaciones médicas financiaran registros de los pacientes que usan productos biológicos para controlar sus efectos secundarios, dijo. Otras medidas podrían incluir un mejor seguimiento de los procedimientos de seguridad que utilizan los médicos y una mejor educación de seguridad para pacientes y proveedores de atención médica.

"Se ha invertido muy poco en la seguridad del paciente", dijo Yazdany.

De hecho, parte del problema puede ser el propio sistema de aprobación de medicamentos de la FDA.

Ese sistema permite ensayos con medicamentos de un año de duración o incluso menos, cuando en el mundo real los pacientes toman estos medicamentos durante períodos mucho más largos. Además, los fabricantes de medicamentos que diseñan los ensayos pueden excluir a las personas menos sanas.

En resumen, eso significa que las personas pueden sufrir efectos secundarios graves o incluso mortales que podrían no haberse previsto en el momento en que se aprueba la venta de un medicamento.

Aunque las condiciones que se tratan con estos medicamentos podrían no poner en riesgo la vida, muchos pacientes están dispuestos a aceptar los graves riesgos de estos medicamentos porque su enfermedad puede ser debilitante, dijo Alison Huffstetler, profesora asistente de medicina familiar en la Escuela de Medicina de la Universidad de Georgetown.

"La mayoría de mis pacientes están dispuestos a asumir un riesgo que mejorará su calidad de vida", dijo. "Ciertamente hay que encontrar el equilibrio adecuado".

Un artículo de 2018 en la revista JAMA Dermatology [1] encontró que en el mundo real los pacientes con psoriasis tenían dos o tres veces más probabilidades de sufrir un evento adverso grave que los pacientes que participaron en los ensayos. En el mundo real, los medicamentos tampoco resultaron ser tan efectivos.

Considere el Cosentyx, que la FDA aprobó en 2015 para tratar la psoriasis, una afección que causa manchas rojas y escamosas en la piel. En la gran mayoría de los casos no pone en peligro la vida.

El ensayo clínico excluyó a posibles participantes por presentar 12 condiciones relacionadas con la salud, incluyendo: mujeres embarazadas o en período de lactancia; personas con hipertensión no controlada; insuficiencia cardíaca congestiva; historia de cáncer; o con cualquier problema subyacente de hígado, riñón, sangre, corazón, cerebro o gastrointestinal que pudiera comprometer significativamente el sistema inmunológico.

Desde 2015, ha habido casi 13.000 informes de eventos adversos graves con Cosentyx, incluyendo 581 muertes.

Un portavoz de Novartis, fabricante del medicamento, señaló que se han realizado más de 200 estudios con este medicamento, uno de los programas de investigación más grandes de este tipo.

Cosentyx ha recetado a más de 200.000 pacientes de alrededor del mundo y su seguridad está respaldada por cinco años de datos, incluyendo de pacientes reales, dijo el portavoz de Novartis, Eric Althoff.

#### **Advertencia tras advertencia**

Desde el año 2000, la FDA ha emitido más de 25 avisos y comunicaciones de seguridad que han involucrado a los biológicos o ha solicitado que las etiquetas de los medicamentos se actualicen para incluir información sobre nuevos riesgos graves, todo después de autorizar su comercialización para el uso de los pacientes.

La revisión de Journal Sentinel identificó advertencias sobre la posibilidad de sufrir varias infecciones fúngicas y bacterianas, así como una rara infección cerebral de tipo viral. Otras advertencias incluyeron tuberculosis, una bacteria carnívora, varias afecciones neurológicas, insuficiencia hepática e insuficiencia cardíaca, así como linfoma y otros tipos de cáncer.

En 2001, la FDA emitió una advertencia de "caja negra", que es la más estricta y que alerta a los médicos sobre la posibilidad de histoplasmosis en pacientes tratados con biológicos.

Pero no fue hasta 2008, cuatro años después de la muerte de Tschannen, que la FDA emitió una nueva advertencia de este tipo para Remicade y tres medicamentos relacionados, Humira, Enbrel y Cimzia. La advertencia señaló que las infecciones por

hongos "no siempre se identifican en los pacientes" que toman estos medicamentos.

Para entonces, había habido 45 muertes entre 240 informes de infecciones graves, y más de 207 involucraban a Remicade.

Según los datos de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de EE UU, entre 2001 y 2012, las infecciones por histoplasmosis que requirieron hospitalización se incrementaron anualmente en un 15%, con una tasa de mortalidad reportada del 20%.

Los biológicos "probablemente sean uno de los factores que han contribuido al aumento de las hospitalizaciones", dijo la portavoz de los CDC Brittany Behm.

El portavoz de la FDA, Nathan Arnold, dijo que la agencia hace un escrutinio intenso de los medicamentos antes de su comercialización, pero reconoció que "hay que hacer mucho más para controlar los medicamentos aprobados a lo largo del tiempo".

"Ningún medicamento está exento de riesgos, y no es infrecuente descubrir información nueva tras su comercialización y utilización por un gran número de pacientes", dijo. "En pocas palabras, para que un medicamento esté en el mercado, la FDA debe determinar que el medicamento es efectivo y que los beneficios esperados para los pacientes superan sus posibles riesgos".

La FDA dice que su sistema de notificación de eventos adversos no se puede usar para determinar la seguridad de un medicamento o la tasa de efectos secundarios, y señala que los pacientes también habrían podido estar utilizando otros medicamentos. Sin embargo, los investigadores y la propia agencia analizan cada vez más esta base de datos para detectar problemas potenciales.

Las compañías farmacéuticas deben informar a la FDA cualquier problema que les llame la atención. En los otros casos, incluyendo los médicos y los pacientes, la notificación es voluntaria. Se considera que ninguno de los informes ha sido verificado. Sin embargo, existe un acuerdo generalizado de que el sistema subestima lo que realmente está sucediendo entre los pacientes.

Las cifras más recientes, basadas en un informe de la Oficina de Responsabilidad del Gobierno de 2005, estiman que el sistema capta el 10% o menos de todos los eventos adversos.

Linda Davis, una portavoz de Johnson & Johnson, fabricante de Remicade, dijo que la base de datos de la FDA no es un indicador confiable de los riesgos de un medicamento, y que el que se emita un informe, no significa necesariamente que el medicamento sea responsable del evento adverso. La seguridad de Remicade se ha establecido en casi tres millones de pacientes de todo el mundo, dijo en un comunicado.

"Estamos orgullosos del impacto que Remicade ha tenido en la vida de los pacientes".

Mientras tanto, los creadores de Enbrel y Humira emitieron declaraciones similares.

"Si bien la información de seguridad de un producto puede requerir cambios a lo largo del tiempo, para incorporar los resultados del análisis de la información que procede del mundo real o de los ensayos clínicos, los beneficios de Enbrel superan sus riesgos", dijo Trish Hawkins, portavoz de Amgen, fabricante de Enbrel.

Jillian Griffin, portavoz de Abbvie, dijo que Humira es uno de los biológicos que se han testado más exhaustivamente, "tiene un perfil de seguridad bien establecido y es un tratamiento confiable que cuenta con el respaldo de los más de 16 años de experiencia de médicos y pacientes".

#### **Un nuevo riesgo: el suicidio.**

En al menos un caso, la FDA aprobó un medicamento biológico, Siliq, en contra de la recomendación de un experto de la agencia que planteó una nueva preocupación: el aumento del riesgo de suicidio.

Según un análisis interno de la FDA, se reportaron seis suicidios entre las 6.200 personas que participaron en los estudios, todas dentro de los tres años tras recibir su primera dosis, incluyendo cuatro que no tenían antecedentes de depresión. En total, 34 personas que participaron en los estudios informaron haber experimentado pensamientos o conductas suicidas.

El análisis encontró que la tasa de suicidio era de tres a cuatro veces mayor que con otros productos biológicos utilizados para tratar la psoriasis.

"Este número de suicidios en un programa de desarrollo de un medicamento para la psoriasis no tiene precedentes", dijo un médico de la FDA durante una revisión interna de 2016 que ha obtenido Journal Sentinel.

Sin embargo, la FDA aprobó el medicamento en 2017. En ese momento, ya había 10 medicamentos aprobados para tratar la psoriasis.

La agencia exigió que el medicamento llevase una advertencia de "caja negra" en la etiqueta por el riesgo de comportamientos suicidas, así como otras advertencias de riesgo de infecciones graves, tuberculosis y de desarrollo de la enfermedad de Crohn.

Bill Humphries, presidente de Ortho Dermatologics, que comercializa Siliq, señaló que, con un precio anual de US\$42.000, Siliq es el biológico para la psoriasis más barato que está disponible en el mercado.

Hizo hincapié en que no se ha establecido una "asociación causal" entre el medicamento y el pensamiento suicida, y dijo que desde que se introdujo Siliq en EE UU en julio de 2017, no ha habido informes de suicidios ni intentos de suicidio.

Los datos del sistema de notificación de eventos adversos de la FDA indican que ha habido 108 eventos adversos graves asociados a Siliq, incluyendo dos muertes que se informaron el año pasado.

#### **Un intercambio mortal**

Para algunos pacientes, los biológicos pueden reducir la necesidad de esteroides y otros medicamentos que también tienen efectos adversos.

La esperanza de vida, que puede ser varios años más corta entre las personas con enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide, ha aumentado en las últimas décadas. Si bien los biológicos podrían haber contribuido, no se ha comprobado y podría deberse a otros factores, como otros avances médicos.

En cualquier caso, la investigación subraya que estos intercambios a veces pueden ser mortales.

En 2013, el Departamento de Asuntos de Veteranos de EE UU hizo una revisión de los artículos publicados en torno a los biológicos utilizados para tratar la psoriasis y una artritis relacionada: medicamentos de la misma clase que Humira, Enbrel y Remicade.

La revisión encontró que, aunque los biológicos no tienen el potencial predecible de producir daño orgánico que tienen algunos medicamentos convencionales más antiguos, "se asocian con daños graves relativamente impredecibles, incluyendo infecciones graves (por ejemplo, sepsis, tuberculosis e infecciones virales), disfunción autoinmune (p. ej., lupus, trastornos desmielinizantes) y neoplasias malignas (p. ej., linfoma)".

Las infecciones por hongos son especialmente preocupantes.

Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de EE UU (CDC) identificaron entre 2000 y 2013 más de 260.000 hospitalizaciones por cuatro infecciones por hongos: histoplasmosis, aspergilosis, mucormicosis y coccidioidomicosis.

Todas las infecciones aumentaron sustancialmente durante ese período de tiempo; y entre el 5% y el 20% fueron mortales.

"Los proveedores deben estar atentos a las infecciones por hongos en pacientes que consumen biológicos", advirtieron los investigadores de los CDC en un documento de 2016.

Behm, la portavoz de los CDC señaló que, desde que se publicó el documento, el número de productos biológicos en el mercado ha ido aumentando. De hecho, solo desde 2016 se han aprobado ocho biológicos nuevos.

La afección potencialmente mortal conocida como sepsis ha generado preocupación especial entre las personas que usan productos biológicos, especialmente aquellos con artritis reumatoide.

Según el CDC, la sepsis, una reacción inflamatoria de todo el cuerpo a una infección, afecta a aproximadamente a 1,7 millones de personas al año, y causa unas 270.000 muertes.

A principios de la década de 2000, hubo un aumento de los casos de sepsis entre las personas con artritis reumatoide. Un documento de 2018 realizado por investigadores de la Escuela de Medicina de la Universidad de Boston encontró que las

hospitalizaciones por sepsis se triplicaron con creces entre 1993 y 2013.

El gran aumento parecía haber ocurrido a partir de 2002, cuando se pasó de 4.700 casos a 32.000 en 2013.

Una parte sustancial del aumento puede deberse a una codificación hospitalaria más precisa para la sepsis, dijo el autor principal, Sadao Jinno.

Sin embargo, los aumentos coincidieron con el auge de los biológicos. En el período comprendido entre 1999 y 2002 se aprobaron tres productos biológicos populares para tratar la artritis reumatoide: Remicade (1999), Enbrel (2000) y Humira (2002).

Ali Wilson, que vive en el área de Tampa, Florida, es una de las afectadas por la sepsis.

Después de años de usar un medicamento no biológico para controlar su artritis reumatoidea, Wilson tomó Humira en 2013. Wilson, una enfermera, se autoadministró su primera inyección el 17 de octubre de ese año.

"El 29 de octubre", dijo, "estaba muriendo en la sala de urgencias".

Wilson, de 53 años, había desarrollado una sepsis rápidamente. Tenía dolor severo en las articulaciones, fiebre de 101 y estaba vomitando y temblando. Los paramédicos apenas podían sentir su pulso. Pasó nueve días en el hospital, incluyendo cuatro en la unidad de cuidados intensivos.

Wilson dijo que ella y su médico creen que Humira podría haber debilitado su sistema inmunológico y haber facilitado el desarrollo de una infección que podría haber adquirido durante la cirugía de vesícula biliar varios meses antes del brote.

El cambio fue tan dramático, dijo, "fue como si alguien hubiera pulsado un interruptor de luz".

Se recuperó de la sepsis, pero ha evitado Humira. Ahora está tomando un medicamento genérico y recientemente comenzó con otro producto biológico, Orencia, que cree que puede ser más seguro.

Desde 2004, la FDA ha recibido casi 10.000 por sepsis en personas tratadas con biológicos, según un análisis del Journal Sentinel.

Steven Simpson, que trata pacientes con sepsis y es director médico de Sepsis Alliance, un grupo de defensa de pacientes, dijo que las personas que usan estos medicamentos deben conocer las posibles señales de alarma, como fiebre o confusión.

Si una persona que toma un medicamento biológico tiene fiebre por encima de 101, "yo iría al médico de inmediato", dijo Simpson, profesor de medicina pulmonar y de cuidados críticos en la Universidad de Kansas.

### La autopsia encuentra histoplasmosis

Tschannen, la persona de 77 años que murió de una infección por histoplasmosis, acudió al médico tan pronto como aparecieron los síntomas.

Pero nadie reconoció la causa de lo que estaba sucediendo, o la relación entre la condición y el medicamento que acababa de comenzar a tomar.

El diagnóstico de histoplasmosis no se estableció hasta ver los resultados de la autopsia.

Tschannen había sido diagnosticada con artritis reumatoide muchos años antes. Había estado tomando otros tres medicamentos para la enfermedad y solo había agregado Remicade unos meses antes de enfermarse. El fármaco se administró por infusión cada pocas semanas.

"Ella sólo había recibido dos dosis", dijo Webber, su hija.

Tschannen había sufrido un aneurisma cerebral varios años antes y tenía la presión arterial alta.

"Agregar Remicade fue mucho", dijo Webber. "Era demasiado para alguien con todos esos problemas".

A diferencia de muchas personas que desarrollan una infección por histoplasmosis, un documento de los CDC encontró que quienes usan biológicos a menudo tienen un tipo de infección que es más difícil de diagnosticar.

Según el análisis de los datos de la FDA que ha realizado Journal Sentinel, desde 2004, se han reportado a la FDA cerca de 1.800 casos de histoplasmosis y otras infecciones por hongos en personas que usan biológicos.

Un documento de 2011 sobre el riesgo de infecciones que requieren hospitalización en pacientes con artritis reumatoide mostró que Remicade tenía la tasa más alta entre varios fármacos biológicos. Sin embargo, las ventas del medicamento no disminuyeron, y las recetas aumentaron desde 2013 hasta 2018.

En los meses posteriores a la muerte de su madre, Webber buscó respuestas del médico de su madre y de Johnson & Johnson, el fabricante del medicamento.

El médico, Steven Baak, respondió describiendo las dificultades para encontrar el equilibrio en el tratamiento de la artritis reumatoide: que, si no se controla, puede provocar daños en las articulaciones o incluso el riesgo de enfermedad cardíaca.

"Es estresante", escribió, "tratar de controlar los síntomas graves sabiendo todas las cosas indeseables que pueden suceder".

Ella envió varios correos electrónicos y cartas al fabricante de medicamentos, con la esperanza de asegurar que la compañía estuviera al tanto del caso.

"Me doy cuenta de que este medicamento ha ayudado a muchos pacientes", escribió Webber en una carta. "También sé que mi madre tuvo una muerte horrible.

"Ojalá nunca hubiéramos oído hablar de esta medicación".

## Referencias

1. Mason KJ, Barker JNWN, Smith CH, et al. Comparison of Drug Discontinuation, Effectiveness, and Safety Between Clinical Trial Eligible and Ineligible Patients in BADBIR. *JAMA Dermatol.* 2018;154(5):581–588. doi:10.1001/jamadermatol.2018.0183

**Agonistas del receptor de GLP-1: informes de cetoacidosis diabética cuando la insulina concomitante se redujo o suspendió rápidamente** (*GLP-1 receptor agonists: reports of diabetic ketoacidosis when concomitant insulin was rapidly reduced or discontinued*)

MHRA, 19 de junio de 2019

<https://www.gov.uk/drug-safety-update/glp-1-receptor-agonists-reports-of-diabetic-ketoacidosis-when-concomitant-insulin-was-rapidly-reduced-or-discontinued>

Traducido por Salud y Fármacos

Se ha reportado cetoacidosis diabética en pacientes con diabetes tipo 2 tratados con un agonista del receptor de GLP-1 e insulina a quienes se les redujo o suspendió rápidamente las dosis de insulina. Los agonistas del receptor de GLP-1 no son sustitutos de la insulina, y cualquier reducción de la insulina se debe realizar de manera gradual con un autocontrol cuidadoso de la glucosa. La interrupción brusca o la reducción de las dosis de insulina puede ocasionar que el control glucémico sea deficiente, con riesgo de cetoacidosis diabética.

**Anticoagulantes orales de acción directa (DOAC): aumentan del riesgo de eventos tromboticos recurrentes en pacientes con síndrome antifosfolípido** (*Direct-acting oral anticoagulants (DOACs): increased risk of recurrent thrombotic events in patients with antiphospholipid syndrome*)

MHRA, 19 de junio de 2019

<https://www.gov.uk/drug-safety-update/direct-acting-oral-anticoagulants-doacs-increased-risk-of-recurrent-thrombotic-events-in-patients-with-antiphospholipid-syndrome>

Traducido por Salud y Fármacos

Un ensayo clínico en pacientes con síndrome antifosfolípido y antecedentes de trombosis ha evidenciado un mayor riesgo de eventos tromboticos recurrentes asociados con rivaroxaban en comparación con warfarina. Otros anticoagulantes orales de acción directa (DOAC, por sus siglas en inglés) podrían estar asociados con un aumento de un riesgo similar.

**Belimumab (Benlysta): en los ensayos clínicos hay mayor riesgo de eventos psiquiátricos graves** (*increased risk of serious psychiatric events seen in clinical trials*)

MHRA, 16 de abril de 2019

<https://www.gov.uk/drug-safety-update/belimumab-benlysta-increased-risk-of-serious-psychiatric-events-seen-in-clinical-trials>

Traducido por Salud y Fármacos

Los ensayos clínicos, incluyendo los hallazgos provisionales de un ensayo aleatorio, muestran un mayor riesgo de depresión, ideación o comportamiento suicida o autolesión en pacientes con

lupus eritematoso sistémico que reciben belimumab en comparación con los que recibieron placebo además de la terapia estándar. Evalúe a los pacientes para evaluar estos riesgos antes del inicio del tratamiento con belimumab y aconséjeles que busquen atención médica de inmediato si desarrollan una depresión o si su depresión empeora, experimentan ideas suicidas o quieren autolesionarse.

**Cannabidiol. Revisión investiga los efectos adversos del cannabidiol** (*Review investigates adverse effects of cannabidiol*)

Diana Ernst

EMPR, 21 de junio de 2019

<https://www.empr.com/home/news/review-investigates-adverse-effects-of-cannabidiol/>

Traducido por Salud y Fármacos

Según una revisión reciente publicada en la revista *Current Neuropharmacology* [1], el uso de cannabidiol (CDB), el componente no intoxicante del cannabis se ha asociado con numerosos efectos adversos en animales y humanos.

En su revisión, los autores del estudio señalaron que, si bien se ha popularizado el uso de la CDB como una terapia alternativa para una amplia gama de afecciones, falta evidencia de su efectividad para estos usos no aprobados. Para identificar los efectos adversos relacionados con el uso de la CDB, los autores buscaron en PubMed, Cochrane Central y EMBASE estudios que informaran sobre los efectos adversos o la toxicidad de los CDBs. El periodo comprendido en el estudio fue desde el inicio de las bases de datos hasta enero de 2019. También se incluyeron "Los estudios que definen los efectos beneficiosos de CBD para presentar una estimación de riesgo / beneficio" balanceada, explicaron los autores.

En estudios en humanos, los efectos adversos incluyeron diarrea, fatiga, vómitos y somnolencia, además de anomalías hepáticas. Por otra parte, en los estudios en pacientes con epilepsia y trastornos psiquiátricos, se observó que la CDB afectaba a varias enzimas CYP450, incluyendo las CYP2C8, CYP2C9, CYP1A2 y CYP2B6, y en todos esos casos se podrían producir interacciones farmacológicas inducidas por la CDB.

En los estudios en animales también se observaron efectos adversos graves, como toxicidad embrio-fetal, reducción de la espermatogénesis y neurotoxicidad. Sin embargo, las dosis administradas fueron más altas que las utilizadas en ensayos en humanos.

En base a estos hallazgos, los autores concluyeron que, si los médicos continúan recomendando CBD para usos no autorizados, es necesario tener en cuenta su potencial para provocar efectos adversos e interacciones con los medicamentos, ya que "no están exentos de riesgos".

Hasta la fecha, la FDA solo ha aprobado un producto derivado del cannabis (Epidiolex) y tres productos relacionados con el cannabis (Cesamet, Marinol, Syndros), sin embargo, varias compañías han intentado fabricar productos no aprobados relacionados con el cannabidiol.

En un artículo que analiza la política actual de la FDA sobre el CDB, Lowell Schiller, JD, Comisionado Principal Asociado para Políticas, escribe: "Si bien reconocemos los beneficios potenciales del CDB, sigue cuestionándose su seguridad. La FDA está explorando posibles vías para comercializar legalmente varios tipos de productos de CBD. "Un componente importante de este trabajo es obtener y evaluar información para abordar las preguntas pendientes relacionadas con la seguridad de los productos CBD, para que la agencia tenga la información que hay que tener en cuenta al establecer posibles marcos regulatorios para CBD que mantengan los rigurosos estándares de salud pública de la FDA".

#### Referencia

1. Huestis MA et al. Cannabidiol Adverse Effects and Toxicity. *Curr Neuropharmacol*. 2019 Jun 3. doi: 10.2174/1570159X17666190603171901. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31161980>

**Inmunoterapia. Un salvavidas con un problema: los nuevos y poderosos medicamentos contra el cáncer pueden desencadenar diabetes, y nadie está seguro de las razones** (*A lifesaver with a catch: Powerful new cancer drugs can trigger diabetes — and no one is certain why*)

Elie Dolgin

*Stat*, 29 de mayo de 2019

<https://www.statnews.com/2019/05/29/a-lifesaver-with-a-catch-powerful-new-cancer-drugs-can-trigger-diabetes-and-no-one-is-certain-why/>

Traducido por Salud y Fármacos

Las dos primeras rondas de tratamiento no presentaron problemas. Pero en noviembre pasado, después de recibir una tercera dosis de inmunoterapia potente para su cáncer de piel, Rich Lenihan comenzó a sentirse cansado y débil.

Orinaba constantemente, y por más que bebía agua no lograba calmar su sed. Un análisis de sangre reveló que sus niveles de glucosa estaban por las nubes.

Lenihan, a los 62 años, había desarrollado una enfermedad similar a la diabetes tipo 1, antes llamada diabetes "juvenil", una rara complicación de los medicamentos conocidos como inhibidores del punto de control, que aceleran la reacción inmunitaria del cuerpo contra el tejido tumoral.

Lenihan recordó que mientras lo llevaban a la UCI sus médicos le dijeron "La buena noticia es que sabemos lo que te pasa".

La mala noticia: necesitaría controlar su glucosa con inyecciones de insulina por el resto de su vida.

Aproximadamente el 1% de los pacientes tratados con inmunoterapia experimentan el mismo efecto secundario irreversible. Para empeorar las cosas, los oncólogos no saben por qué.

"Hay muchos informes de caso", dijo el Dr. Kevan Herold, un inmunólogo clínico de la Escuela de Medicina de Yale, que el año pasado publicó una serie de casos en los que había estado involucrado. "Pero aún no se sabe quién tiene más probabilidades

de desarrollar estos eventos adversos que ocasionan los inhibidores de los puntos de control".

El miércoles, el Instituto Parker de Inmunoterapia contra el Cáncer, JDRC (anteriormente la Fundación de Investigación de la Diabetes Juvenil) y Helmsley Charitable Trust anunciaron que están uniendo fuerzas para lanzar una iniciativa de investigación de US\$10 millones para un periodo de tres años, diseñada para identificar las causas de la diabetes inducida por el medicamento en pacientes con cáncer.

Eventualmente, los investigadores involucrados en el proyecto esperan descubrir nuevas estrategias terapéuticas para prevenir las complicaciones diabéticas sin sacrificar la eficacia de la inmunoterapia como tratamiento oncológico que salva vidas.

"Pero el primer paso", dijo la Dra. Zoe Quandt, endocrinóloga de la Universidad de California en San Francisco, "es comprender las respuestas inmunitarias de los pacientes para que podamos considerar qué medicamentos habría que probar".

#### Mucho para manejar

Los problemas de toxicidad relacionados con la autoinmunidad han afectado a los inhibidores de los puntos de control desde que se empezaron a hacer ensayos clínicos, aunque en general los pacientes consideran que el precio a pagar por un tratamiento que puede lograr la remisión de un cáncer metastásico es bajo.

Los participantes en algunos de los primeros ensayos con Yervoy, un medicamento que bloquea un freno de las células inmunitarias llamado CTLA-4, desarrollaron enfermedades inflamatorias de la glándula pituitaria, la tiroides y otros órganos. Pronto siguieron más casos en pacientes que recibieron la siguiente generación de agentes, como Opdivo y Keytruda que actúan sobre la 1 PD-1, otro pedal de freno que se encuentra en las células T.

Esas complicaciones, si se detectan rápidamente, rara vez resultan debilitantes durante mucho tiempo; en general, la terapia de reemplazo hormonal una o dos veces al día suele compensar la pérdida de función del órgano.

La diabetes dependiente de insulina es otra cosa. Es más, una rutina diaria, los pacientes tienen que estar controlando cuidadosa y constantemente sus niveles de azúcar en la sangre y autoinyectándose con diferentes tipos de insulina en diferentes momentos del día, de lo contrario corren el riesgo de caer en coma diabético o de que la sangre se convierta en tóxico estofado ácido.

"La diabetes tipo 1 es como estar en el infierno. Es horrible", dijo Jaime Vidal, de 79 años, cartero retirado de San Bruno, California, quien desarrolló la enfermedad hace dos meses después de recibir Opdivo (nivolumab) como parte de un protocolo experimental para personas con cáncer operable de esófago. "Si hubiera sabido lo que implicaba la diabetes tipo 1 cuando opté por el ensayo clínico, nunca hubiera optado por la inmunoterapia. Nunca. Me hubiera arriesgado a la recidiva del cáncer".

La condición también puede aparecer abruptamente. Los niveles de azúcar en la sangre aumentan precipitadamente. Muchos

pacientes aterrizan en cuidados intensivos. Una vez dados de alta, se enfrentan a una forma de enfermedad que es particularmente difícil de controlar y se conoce como diabetes "quebradiza". En este caso los niveles de glucosa pueden pasar bruscamente de demasiado altos a demasiado bajos, o viceversa. Incluso dosis más bajas de insulina pueden hacer que se pierda el balance.

"Puede ser mucho para manejar", dijo la Dra. Monica Girotra, endocrinóloga del Centro Oncológico Memorial Sloan Kettering.

Quizás lo único positivo: el ataque autodirigido a las células beta podría indicar que se ha fortalecido la respuesta inmunitaria. Y, según los informes de caso, los pacientes que desarrollan diabetes inducida por fármacos tienden a tener respuestas anticancerígenas más fuertes y duraderas al tratamiento con inhibidores de los puntos de control. "Es algo positivo", dijo Quandt.

El dinero de la beca se destinará al lanzamiento de un estudio prospectivo masivo que involucre a entre 1.500 y 2.000 pacientes, quienes se someterán a una terapia con inhibidores de puntos de control en más de 30 hospitales y clínicas comunitarias de todo EE UU. Solo unas pocas docenas podrían desarrollar diabetes, pero los investigadores no pueden saber quiénes serán. Así que, para detectar ese proceso de enfermedad fulminante, planean recolectar muestras de sangre de cada paciente a lo largo de cada paso de sus odiseas terapéuticas.

Como parte del esfuerzo para descubrir los biomarcadores que podrían estar participando en este proceso, los científicos aplicarán a las muestras de los que finalmente sean diagnosticados con diabetes (y algunos que no la desarrollen) todas las tecnologías ómicas de una sola célula y lo harán en las muestras recolectadas antes, durante y después del inicio de la enfermedad.

"Tengo una actitud bastante abierta en torno a lo que mecánicamente podría estar ocurriendo", dijo el presidente y CEO de Parker Institute, Jeff Bluestone, a STAT. "Y soy realmente optimista, creo que vamos a aprender mucho rápidamente".

A finales de este año, el Instituto Nacional del Cáncer también comenzará a construir un depósito de muestras de tejido y sangre de pacientes que experimentan efectos secundarios relacionados con el sistema inmunológico después de someterse a una terapia con inhibidores del punto de control. "Luego retrocederemos para aprender más sobre lo que podría haber ocurrido en el proceso", dijo el Dr. Elad Sharon, investigador principal del NCI.

Pero mientras Bluestone y sus colegas, incluyendo Herold y otros médicos científicos de Yale, UCSF, el Instituto de Investigación Benaroya en Seattle y el Instituto de Cáncer Dana-Farber en Boston, planean almacenar prospectivamente muestras biológicas de un solo registro de pacientes tratados en la práctica clínica de rutina, el equipo del NCI centralizará las muestras acumuladas a través de docenas de ensayos de inmunoterapia auspiciados por el gobierno. "Es realmente un esfuerzo complementario", dijo Sharon.

El Dr. Juan Jaime, endocrinólogo del Centro Médico de la Universidad de Toledo, se alegra de ambas iniciativas. "No deberíamos suspender el tratamiento del cáncer solo por este efecto secundario", dijo, "pero necesitamos aprender más sobre él para poder prevenirlo".

### Dos excepcionales

La investigación también podría aportar otros beneficios más allá del tratamiento del cáncer.

Ya hay indicios de que entre las personas con las dos formas de diabetes dependiente de insulina hay una predisposición genética compartida. Ahora, al estudiar a los pacientes con cáncer cuyos cuerpos comienzan a destruir las células productoras de insulina en el páncreas tras recibir ciertos medicamentos, los científicos esperan descubrir por qué este mismo proceso ocurre de manera espontánea en niños y adultos jóvenes con diabetes tipo 1.

"Si las lecciones que aprendemos de este estudio son generalizables", dijo Ben Williams, un gestor de programas en T1D de Helmsley Trust, "los resultados podrían ayudar a las personas con la diabetes espontánea que un niño sano podría contraer".

Por su parte, Lenihan, un ingeniero de control de calidad de software de Griswold, Connecticut, que escribe sobre su lucha contra el melanoma, se está acostumbrando a vivir sin que su páncreas funcione: monitorea sus niveles de azúcar en la sangre con el dispositivo que lleva en el abdomen y se pincha insulina varias veces al día.

Sus últimos escáneres eran normales, sin signos de crecimiento activo de la enfermedad ni en la piel, ni en los pulmones, cerebro o cualquier otro lugar donde las lesiones metastásicas hubieran aparecido antes. Pero tuvo que dejar de tomar la inmunoterapia después de desarrollar colitis, otro efecto secundario relacionado con la autoinmunidad, y ahora está muy preocupado por la posibilidad de que el cáncer regrese.

Sin embargo, su médico, el oncólogo de Yale, Dr. Mario Sznol, está menos preocupado.

"Tiene muchas posibilidades de permanecer en remisión durante mucho tiempo, quizás para siempre", dijo Sznol.

¿En cuanto a vivir con diabetes? "Esa es la consecuencia desafortunada".

**Suplementos dietéticos. Más daño que beneficio: los científicos descubren los efectos dañinos de los suplementos dietéticos**  
(*Doing more harm than good: Scientists uncover harmful effects of dietary supplements*)

Kate Bass,

*News Medical Life Sciences*, 6 de junio de 2019

<https://www.news-medical.net/news/20190606/Doing-more-harm-than-good-scientists-uncover-harmful-effects-of-dietary-supplements.aspx>

Traducido por Salud y Fármacos

Esta semana, dos informes independientes resaltan los peligros ocultos asociados a suplementos dietéticos ampliamente

disponibles. Los nuevos estudios han revelado que los jóvenes que toman los suplementos dietéticos que se promocionan para la pérdida de peso o para desarrollar músculo pueden sufrir consecuencias graves, y la FDA emitió una advertencia por el uso de extracto de bígaro durante el embarazo.

El consumo de suplementos dietéticos para mejorar las características físicas deseables se ha popularizado. Una encuesta realizada por el Consejo para la Nutrición Responsable en 2018 encontró que el uso de suplementos en EE UU había aumentado en un 10% en menos de una década. Ahora se estima que tres cuartas partes de los adultos estadounidenses toman algún tipo de suplemento dietético.

A pesar de que se afirma que dichos suplementos pueden aportar beneficios para la salud o ayudar a cumplir con los objetivos de composición corporal, la dieta y otros objetivos de desempeño, estos productos no están regulados ni han sido testados de forma independiente. La seguridad y la eficacia de muchos suplementos dietéticos comercializados no están claras.

Habiendo notado el uso creciente de suplementos dietéticos entre niños y adolescentes jóvenes, investigadores de la Escuela de Salud Pública Chan T.H. de la Universidad de Harvard, Boston, Massachusetts, decidieron investigar sus efectos en la salud.

#### Los suplementos acarrearán riesgos para la salud.

Analizaron los informes de eventos adversos en personas de 0 a 25 años que se habían reportado al sistema de informes de eventos adversos de la FDA entre enero de 2004 y abril de 2015 que se relacionaban con suplementos alimenticios y dietéticos.

Los científicos descubrieron que había casi mil informes de eventos adversos relacionados con el uso de suplementos dietéticos que se venden para la pérdida de peso, el desarrollo muscular o para aportar energía. Alrededor del 40% de los reportes eran por problemas médicos graves, incluyendo la muerte.

El riesgo de tener un problema médico grave después de tomar tales suplementos fue casi tres veces mayor que con las vitaminas. Esto respalda los hallazgos de otros estudios que han relacionado los suplementos para la pérdida de peso y el desarrollo muscular con el accidente cerebrovascular, el cáncer testicular, el daño hepático e incluso la muerte.

El autor principal, S. Bryn Austin, comentó que podría ser consecuencia de que muchos de los suplementos para jóvenes que están disponibles podrían haber sido adulterados con productos farmacéuticos de venta con receta, sustancias prohibidas, metales pesados, pesticidas y otros productos químicos peligrosos, y concluyó: Ya es hora de que los responsables políticos y los minoristas tomen medidas significativas para proteger a los niños y consumidores de todas las edades".

#### La FDA aconseja contra el uso de vinpocetina durante el embarazo.

Igualmente, la FDA emitió una advertencia contra un ingrediente que se encuentra en los suplementos dietéticos destinados a aumentar el rendimiento cognitivo, perder peso y aumentar la energía. La vinpocetina, que se deriva de un alcaloide que se

encuentra en el bígaro, se ha asociado a efectos reproductivos adversos y puede causar abortos espontáneos u otros efectos dañinos para el feto en desarrollo.

En su informe, la FDA dijo "... hoy estamos aconsejando a las mujeres embarazadas y que podrían quedar embarazadas que no tomen vinpocetina. También aconsejamos a las empresas que comercializan suplementos dietéticos que contienen vinpocetina que evalúen el etiquetado de sus productos para garantizar que contienen advertencias de seguridad desaconsejando su uso por parte de mujeres embarazadas y mujeres que podrían quedar embarazadas".

#### Bibliografía:

1. FDA. Statement on warning for women of childbearing age about possible safety risks of dietary supplements containing vinpocetine. 3 June 2019. [fda.gov](https://www.fda.gov)
2. Or F, et al. Taking Stock of Dietary Supplements' Harmful Effects on Children, Adolescents, and Young Adults J Adolescent Health 5 June 2019. [doi.org/10.1016](https://doi.org/10.1016).

Vacuna contra la fiebre amarilla (Stamaril). **Reacciones adversas fatales: hay que tener extrema precaución en las personas que podrían estar inmunodeprimidas y en los mayores de 60 años.** (*Yellow fever vaccine (Stamaril) and fatal adverse reactions: extreme caution needed in people who may be immunosuppressed and those 60 years and older*)

MHRA, 16 de abril de 2019

<https://www.gov.uk/drug-safety-update/yellow-fever-vaccine-stamaril-and-fatal-adverse-reactions-extreme-caution-needed-in-people-who-may-be-immunosuppressed-and-those-60-years-and-older>

Traducido por Salud y Fármacos

Recientemente hemos recibido dos informes de reacciones adversas fatales a la vacuna contra la fiebre amarilla (Stamaril). Debido al aumento del riesgo de reacciones potencialmente mortales, la vacuna no debe administrarse a ninguna persona con antecedentes médicos de disfunción del timo o que esté inmunodeprimida. Además, se debe tener mucho cuidado y antes de vacunar a personas de 60 años o más se debe realizar una cuidadosa evaluación de riesgos porque el riesgo de reacciones adversas es sustancialmente mayor en este grupo de edad.

Venclexta. **La FDA advierte sobre los riesgos asociados al uso investigacional de Venclexta en el mieloma múltiple** (*FDA Warns about the risks associated with the investigational use of Venclexta in multiple myeloma*)

FDA, 21 de marzo de 2019

<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-warns-about-risks-associated-investigational-use-venclexta-multiple-myeloma>

Traducido por Salud y Fármacos

La FDA está alertando a los profesionales de la salud, a los investigadores en oncología clínica y a los pacientes sobre los riesgos de usar Venclexta (venetoclax) en investigaciones sobre el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple por los resultados de un ensayo clínico. Venclexta no está aprobado para el tratamiento del mieloma múltiple.

La FDA revisó los datos del ensayo clínico BELLINI (NCT02755597, Estudio M14-031) que evaluó el uso de Venclexta combinado con bortezomib, un inhibidor de proteasoma, y dexametasona en pacientes con mieloma múltiple. Los resultados provisionales del ensayo mostraron un mayor riesgo de muerte entre los pacientes que recibieron Venclexta en comparación con el grupo control. El 6 de marzo de 2019, la FDA exigió que no se inscribiera a nuevos pacientes en el ensayo Bellini. Los pacientes que reciben beneficios clínicos pueden continuar en el ensayo después de reconseñtir.

Esta declaración no se aplica a los pacientes que toman Venclexta para una indicación aprobada. Los pacientes que toman Venclexta para una indicación aprobada deben continuar tomando sus medicamentos como lo indique su proveedor de salud. Venclexta es seguro y eficaz para sus usos aprobados.

La FDA suspendió la inscripción en otros ensayos clínicos en curso con Venclexta para el mieloma múltiple. Los pacientes que reciben beneficios clínicos pueden continuar el tratamiento en estos ensayos después de que reconseñtir. La FDA trabajará directamente con los patrocinadores de Venclexta, así como con otros investigadores que realizan ensayos clínicos en pacientes con mieloma múltiple, para determinar el alcance del problema de seguridad. La agencia actualizará la información según corresponda.

El análisis estadístico y resultados se encuentran en inglés en <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-warns-about-risks-associated-investigational-use-venclexta-multiple-myeloma>

**Verzenio, contra el cáncer de mama, podría tener graves efectos secundarios para los pulmones, advierte el Ministerio de Salud de Japón** (*Breast cancer drug Verzenio could have serious side effects on lungs, Japan's health ministry warns*)  
Kyodo

*Japan Times* 17 de mayo de 2019

<https://www.japantimes.co.jp/news/2019/05/17/national/science-health/breast-cancer-drug-verzenio-serious-side-effects-lungs-japans-health-ministry-warns/#.XRqKwutKjX7>

Traducido por Salud y Fármacos

El Ministerio de Salud advirtió el viernes que sospecha que el medicamento contra el cáncer de mama Verzenio afecta negativamente a los pulmones, pues en Japón 14 receptores desarrollaron una enfermedad pulmonar grave y tres murieron.

Se sospecha al menos cuadro de los 14 casos, incluyendo una muerte, se debieron al medicamento, dijo el ministerio. Verzenio, desarrollado por Eli Lilly and Co., recibió el permiso de comercialización en Japón en septiembre del año pasado y debutó en noviembre.

El número de residentes en Japón que desde su lanzamiento han utilizado el medicamento oral se estima en alrededor de 2.000, según el Ministerio de Salud, Trabajo y Bienestar.

Verzenio está diseñado para bloquear ciertas moléculas involucradas en la promoción del crecimiento de las células cancerosas.

**Vinpocetina. Declaración de la Dra. Amy Abernethy y Frank Yiannas, subdelegados de la FDA, sobre una advertencia para las mujeres en edad fértil acerca de los posibles riesgos de seguridad que presentan los suplementos alimenticios que contienen vinpocetina**

FDA, 3 de junio de 2019

<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/declaracion-de-la-dra-amy-abernethy-y-frank-yiannas-subdelegados-de-la-fda-sobre-una-advertencia>

El día de hoy, la FDA, está alertando a los consumidores sobre las preocupaciones de seguridad relacionadas con un ingrediente llamado vinpocetina que se encuentra en los suplementos alimenticios, en particular sobre el uso de este ingrediente por parte de mujeres en edad fértil. Según los datos analizados por la FDA, incluyendo un [informe](#) reciente del Programa Nacional de Toxicología (NTP, por sus siglas en inglés) de los Institutos Nacionales de la Salud (NIH, por sus siglas en inglés), el consumo de vinpocetina está relacionado con efectos reproductivos adversos; en otras palabras, la vinpocetina puede causar un aborto espontáneo o perjudicar el desarrollo del feto.

Estas determinaciones son particularmente preocupantes, ya que los productos que contienen vinpocetina están ampliamente disponibles para uso de las mujeres en edad fértil. Por eso, hoy, estamos aconsejando a las mujeres embarazadas y a las que podrían quedarlo que no tomen vinpocetina. También estamos aconsejando a las empresas que comercializan suplementos alimenticios que contienen vinpocetina, que evalúen la etiqueta de sus productos para asegurarse de que proporcione advertencias de seguridad contra su uso por parte de mujeres embarazadas y de mujeres que podrían quedarlo.

La vinpocetina es un compuesto producido sintéticamente que se utiliza en algunos productos comercializados como suplementos alimenticios, ya sea por sí solo o en combinación con otros ingredientes. Se puede hacer referencia a la vinpocetina en la etiqueta de los productos como extracto de Vinca menor, extracto de bígaro menor o extracto de bígaro común. Los suplementos alimenticios que contienen vinpocetina suelen comercializarse para usos como mejorar la memoria, la concentración o la agudeza mental; aumentar la energía; y bajar de peso. Los científicos que han estudiado los efectos de la vinpocetina en animales preñados concluyeron que este ingrediente disminuía el peso del feto y aumentaba las posibilidades de sufrir un aborto espontáneo. Los niveles de vinpocetina en la sangre medidos en los animales preñados fueron similares a los reportados en las personas después de tomar una sola dosis de este ingrediente, lo cual indica que las mujeres embarazadas pueden experimentar efectos adversos similares a los observados en los animales preñados.

En algunos países, aparte de los Estados Unidos, la vinpocetina es normada como un medicamento de prescripción médica. Cuando productos como la vinpocetina se venden como suplementos alimenticios en los Estados Unidos, la FDA no los ha evaluado de acuerdo con las normas de seguridad y eficacia que corresponden para los productos farmacéuticos. Esto significa que la FDA no ha evaluado cada uno de los productos

que contienen vinpocetina ni su etiqueta antes de que se pongan a disposición de los consumidores.

En los 1990, la FDA recibió varios informes de seguridad previos a la comercialización (conocidos como notificaciones de nuevos ingredientes alimenticios) para la vinpocetina como un ingrediente de suplementos alimenticios. En 2016, solicitamos los comentarios de las partes interesadas como parte de un proceso administrativo para evaluar si la vinpocetina era legal para su venta como un suplemento alimenticio. Con los resultados del informe del NTP, era importante emitir la advertencia del día de hoy porque la disponibilidad de suplementos alimenticios que contienen vinpocetina ha aumentado y las etiquetas de estos productos suelen no incluir advertencias sobre los peligros de sufrir un aborto espontáneo y perjudicar el desarrollo del feto. Por los mismos motivos, la FDA agilizará la conclusión del proceso administrativo que iniciamos en septiembre de 2016.

El mercado de los suplementos alimenticios es un sector en expansión, cuyas ventas se han multiplicadas por diez en los últimos 25 años y en el que más de la mitad de los estadounidenses toman por lo menos un suplemento alimenticio de manera cotidiana. Esta expansión es uno de los motivos por los que, a principios de este año, la FDA anunció nuevas gestiones para reforzar el control de los suplementos alimenticios mediante la modernización de nuestro marco normativo.

La alerta de seguridad emitida el día de hoy es sólo una de las muchas [medidas que la FDA está tomando](#) para adaptarse a las realidades en constante evolución del sector de los suplementos alimenticios. Proteger al público de los suplementos alimenticios

que no son seguros sigue siendo una prioridad absoluta para la FDA. También establecimos una colaboración público-privada, el Consorcio de Seguridad Botánica, para fomentar los avances científicos en la evaluación de la inocuidad de los ingredientes botánicos y sus mezclas en los suplementos alimenticios. En abril, presentamos una nueva herramienta, la [Lista de Consulta de Ingredientes de los Suplementos Alimenticios](#), para alertar más pronto al público cuando descubrimos ingredientes que parecen estar comercializando de manera ilegal en los suplementos alimenticios. Y, por último, el mes pasado, sostuvimos una reunión pública con las partes interesadas para hablar de la innovación responsable en el sector de los suplementos alimenticios.

Estas labores, junto con el anuncio del día de hoy en cuanto a la vinpocetina, ponen de relieve la manera en que la FDA continuará velando por el acceso a suplementos alimenticios inocuos, bien elaborados y correctamente etiquetados, al mismo tiempo que protegemos al público estadounidense de los productos potencialmente inseguros o de otro modo ilegales.

La FDA, una dependencia del Departamento de Salud y Servicios Sociales de los Estados Unidos, protege la salud pública asegurando la protección, eficacia y seguridad de los medicamentos tanto veterinarios como para los seres humanos, las vacunas y otros productos biológicos destinados al uso en seres humanos, así como de los dispositivos médicos. La dependencia también es responsable de la protección y seguridad de nuestro suministro nacional de alimentos, los cosméticos, los suplementos dietéticos, los productos que emiten radiación electrónica, así como de la regulación de los productos de Tabaco.

## Precauciones

**Un estudio encuentra que el tratamiento para la alergia al maní puede aumentar el riesgo de anafilaxis** (*Peanut allergy treatment may increase risk of anaphylaxis, study finds*)

Linda Carroll

NBC News, 26 de abril de 2019

<https://www.nbcnews.com/health/kids-health/peanut-allergy-treatment-may-increase-risk-anaphylaxis-study-finds-n998906>

Traducido por Salud y Fármacos

La inmunoterapia oral se asoció con un mayor riesgo de eventos adversos graves y reacciones alérgicas como vómitos e hinchazón.

Un estudio documenta que incluso cuando la inmunoterapia oral para la alergia al maní parece funcionar en el consultorio del médico, las reacciones alérgicas y anafilácticas pueden aumentar significativamente fuera de la clínica.

Según el estudio publicado en The Lancet, al juntar los resultados de 12 ensayos clínicos que incluyeron a más de 1.000 pacientes, los investigadores encontraron que en comparación con evitar la exposición al maní y los tratamientos con placebo, la inmunoterapia oral se asoció a un riesgo tres veces superior de anafilaxia y casi el doble de eventos adversos graves.

"La premisa de los estudios se basó en la suposición de que si puede comer maní en la clínica es porque está insensibilizado y por lo tanto sucederá lo mismo en cualquier otro lugar", dijo el autor principal del estudio, el Dr. Derek Chu, un experto en inmunología clínica y alergia en la Universidad McMaster en Hamilton, Ontario. "Pero las suposiciones no siempre resultan ser ciertas".

Parte del problema es que en las clínicas el entorno está controlado. En la clínica, un niño que recibe inmunoterapia oral puede ingerir un poco de maní sin problemas, pero cuando está en casa tomando su dosis diaria de "medicina", otros factores, como un resfrío, el hacer ejercicio o incluso la menstruación, pueden afectar la forma en que su cuerpo interactúa con la terapia, dijo Chu.

Los investigadores analizaron 12 estudios de inmunoterapia oral con maní, que involucraron a 1.041 pacientes cuya edad promedio fue de 8,7 años. Tres de los ensayos incluidos en el nuevo estudio no habían sido publicados. Cuando los pacientes de los 12 ensayos se agruparon en un solo análisis, surgieron algunas tendencias perturbadoras.

### Mayor riesgo en casa

El riesgo de anafilaxia entre los niños que recibieron inmunoterapia oral resultó ser el triple que entre los niños que

evitaban el alérgeno o que recibían tratamiento con placebo. Los niños que recibieron inmunoterapia eran dos veces más propensos a usar epinefrina, en comparación con los niños que tomaban un placebo o evitaban por completo los cacahuets.

La inmunoterapia oral también se asoció con un mayor riesgo de eventos adversos graves y reacciones alérgicas como vómitos, reacciones del tracto respiratorio superior e hinchazón.

Incluso con el posible riesgo de anafilaxia en el hogar, el tratamiento puede ser útil para los padres y los niños que temen una exposición accidental al maní, dijo el Dr. Bruce J. Lanser, profesor asistente de pediatría y director de Alergia Alimentaria Pediátrica en National Jewish Health. Debido a que la terapia puede elevar su umbral de sensibilidad, el contacto con un poco de maní tendrá menos probabilidades de desencadenar anafilaxis, apuntó Lanser.

Para otros, los efectos secundarios de la dosis diaria pueden no valer la pena, dijo el Dr. Scott Sicherer, profesor de pediatría y director del Instituto de Alergias Alimentarias Jaffe en la Escuela de Medicina Icahn en Mount Sinai en Nueva York y autor de "Alergias a los alimentos: una guía completa para comer cuando su vida depende de ello".

"Si su principal esperanza es aumentar su umbral, entonces esta podría ser la combinación adecuada para usted", dijo Sicherer. "Pero si su principal objetivo es no tener ninguna reacción, entonces tal vez no".

Los resultados resaltan una falla en cómo los investigadores han estado evaluando el éxito o el fracaso de la inmunoterapia oral, dijo Chu. En los ensayos, el tratamiento se considera exitoso si el niño puede consumir un poco de maní en la clínica.

Pero eso no es lo que más les importa a muchos padres e hijos: que es la prevención de reacciones que ponen en peligro la vida, dijo Chu.

Chu y sus colegas no están sugiriendo que los pacientes no intenten la inmunoterapia oral. Más bien, a los investigadores les gustaría ver futuros ensayos diseñados para examinar cómo funcionan las terapias en el mundo real.

### **Anticonceptivos hormonales: depresión y suicidio**

*Rev Prescrire* 2018; 38 (417):512

Traducido por Salud y Fármacos

En 2017 se publicó un estudio de cohortes con datos procedentes de varias bases de datos danesas que incluían información sobre prescripciones, trastornos psiquiátricos, fallecimientos, así como un registro de intentos de suicidio [1]. Este estudio incluyó a todas las mujeres adolescentes y adultas que cumplieron 15 años durante el periodo de estudio, entre 1996 y 2013, que no presentaban antecedentes psiquiátricos, ni habían recibido tratamiento con antidepresivos y tampoco habían tomado anticonceptivos antes de los 15 años. Aproximadamente 500.000 mujeres, con una edad media de 21 años, recibieron seguimiento durante una media de 8,3 años. Durante este periodo, se registraron 6.999 primeras tentativas de suicidio y 71 suicidios [1].

En comparación con las mujeres que no habían recibido tratamiento con un anticonceptivo hormonal, las usuarias de anticonceptivos hormonales orales u otras fórmulas (estrógenos/progesterona combinados o progesterona en monoterapia) presentaron un riesgo de suicidio aproximadamente 3 veces mayor, con un riesgo relativo (RR) de 3,1 (intervalo de confianza del 95% (IC95%): 1,34-7,08). El mayor riesgo de una primera tentativa de suicidio se observó después de 2 meses de uso. Este riesgo persistió durante todo el periodo de exposición, comenzando a decrecer lentamente después de un año. Este descenso podría relacionarse con la retirada de los anticonceptivos hormonales en mujeres con trastornos del ánimo. El riesgo relativo de una primera tentativa de suicidio pareció ser mayor en las mujeres más jóvenes, con edades entre 15 y 19 años. La comparación no mostró diferencias entre los distintos anticonceptivos hormonales [1].

El mismo equipo, empleando las mismas bases de datos, había demostrado con anterioridad una asociación entre anticonceptivos hormonales y depresión. Esta asociación también era más marcada en adolescentes [2].

**En la práctica.** Resulta difícil determinar hasta qué punto estos resultados podrían deberse a otras diferencias entre las mujeres tratadas y no tratadas con un anticonceptivo hormonal. Sin embargo, se conoce que los progestágenos conllevan un riesgo de trastornos psiquiátricos, por ejemplo [3]. Estos resultados significan que las mujeres tratadas con un anticonceptivo hormonal deberían recibir información sobre un posible comienzo o exacerbación de un trastorno del ánimo. Cuando acontezca un trastorno del ánimo en una mujer que toma un anticonceptivo hormonal, debería considerarse su papel con vistas al empleo de un método anticonceptivo alternativo.

### **Referencias**

1. Skovlund CW et al. "Association of hormonal contraception with suicide attempts and suicides" *AmJ Psychiatry* 2018;175 (4):336-342.
2. Skovlund CW et al. "Association of hormonal contraception with depression" *JAMA Psychiatry* 2016; 73 (11): 1154-1162.
3. Prescrire Rédaction "Progestatifs" *Rev Prescrire* 2018; 38 (416 suppl. Interactions médicamenteuses).

### **Bremelanotida. Se desconocen los efectos del medicamento para la libido femenina, advierte un grupo de defensa** (*Effects of female libido drug unknown, advocacy group warns*)

Christine Blank

*Formulary Watch*, 24 de junio de 2019

<https://www.formularywatch.com/fda/effects-female-libido-drug-unknown-advocacy-group-warns>

Traducido por Salud y Fármacos

Una organización de salud de las mujeres está preocupada por la seguridad y la eficacia de la bremelanotida (Vyleesi) después de que la FDA la aprobara para tratar el trastorno del deseo sexual hipoaactivo (EHDS) en mujeres premenopáusicas.

La Red Nacional de Salud de la Mujer (NWHN, por sus siglas en inglés) insta a las mujeres a evitar el uso de Vyleesi (AMAG Pharmaceuticals) hasta que se sepa más sobre su seguridad y eficacia.

"Las mujeres simplemente no tienen suficiente información para tomar una decisión informada sobre si el medicamento es seguro y efectivo. La FDA no convocó a sus asesores para que lo revisaran públicamente, y el patrocinador aún no ha publicado los resultados completos de los ensayos clínicos", dijo NWHN en un comunicado.

Sin embargo, la FDA dijo en una declaración que su aprobación se basó en dos ensayos de 24 semanas, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo que involucraron a 1.247 mujeres premenopáusicas con HSDD generalizada adquirida. En los ensayos, aproximadamente el 25% de las pacientes tratadas con Vyleesi aumentaron su puntuación de deseo sexual en al menos 1,2 (el rango de puntuación fue de 1,2 a 6,0, y las puntuaciones más altas indican mayor deseo sexual), en comparación con aproximadamente el 17% de las pacientes en el grupo placebo.

Además, alrededor del 35% de las pacientes tratadas con Vyleesi tuvieron una disminución de uno o más puntos en la escala de angustia (puntuada en un rango de cero a cuatro, y las puntuaciones más altas indicaban mayor angustia por bajo deseo sexual), en comparación con aproximadamente el 31% de las que tomaron placebo. El cambio, el número de eventos sexuales satisfactorios desde el inicio hasta el final del estudio fue similar en todos los grupos, y Vyleesi no mejoró el desempeño sexual, anotó la FDA.

"Hay mujeres que, sin razón conocida, tienen reducido su deseo sexual, lo que les genera mucha angustia, y podrían beneficiarse de un tratamiento farmacológico seguro y eficaz. La aprobación de hoy brinda a las mujeres otra opción de tratamiento para esta afección", dijo Hylton V. Joffe, MD, director del Center for Drug Evaluation and Research's Division of Bone, Reproductive and Urologic Products de la FDA.

John Santilli, presidente de Market Access Intelligence AMAG, dijo a FormularyWatch que estima que Vyleesi podría producir ingresos de US\$1.000 millones, mientras que GlobalData estima que el medicamento representará US\$810 millones en ventas en 2024. "Se estima que quizás el 1% de los pacientes con HSDD lo utilice. AMAG estima que la prevalencia de HSDD entre las mujeres premenopáusicas es del 10%", dijo Santilli.

Aun así, se espera que el consumo del medicamento sea bajo en los primeros años, anotó Santilli.

Según NWHN, el que la información que se ha publicado sobre este medicamento sea tan limitada deja muchas preguntas importantes sin responder. "Por ejemplo, parece que cientos de mujeres inscritas en los ensayos pivotaes no se incluyeron en la presentación de los resultados de la empresa. ¿Qué les pasó a esas mujeres?" cuestionó NWHN.

Cynthia A. Pearson, directora ejecutiva de NWHN, dijo a FormularyWatch que la FDA aprobó flibanserina, el primer medicamento de esta clase, sin requerir que su patrocinador cumpliera con todos los estudios de seguridad requeridos y a pesar de tener una eficacia mínima. Y añadió: "Sin una presentación pública de los datos, no sabemos si la FDA ha sucumbido a la presión y ha aprobado otro medicamento malo".

La FDA observó que los efectos secundarios de Vyleesi son náuseas y vómitos, enrojecimiento, reacciones en el lugar de la inyección y dolor de cabeza. En los ensayos clínicos, Vyleesi aumentó la presión arterial después de la dosificación, que generalmente se resolvió en 12 horas. "Debido a este efecto, Vyleesi no debe usarse en pacientes con hipertensión no controlada o en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida. Vyleesi tampoco se recomienda en pacientes con alto riesgo de enfermedad cardiovascular", dijo la FDA.

Además, cuando la naltrexona se toma por vía oral, Vyleesi puede disminuir significativamente los niveles de naltrexona en la sangre. "Los pacientes que toman un medicamento que contiene naltrexona por vía oral para tratar la adicción al alcohol o la dependencia de opioides no deben usar Vyleesi porque podría provocar el fracaso del tratamiento con naltrexona", anotó la FDA.

### **Preocupaciones de seguridad por los trasplantes de microbiota fecal.** (*Safety concerns of fecal microbiota transplants*)

*React*, 26 de junio de 2019

<https://www.reactgroup.org/news-and-views/news-and-opinions/year-2019/safety-concerns-of-fecal-microbiota-transplants/>

Traducido por Salud y Fármacos

Los trasplantes de microbiota fecal están surgiendo como una terapia novedosa y efectiva para la diarrea asociada a los antibióticos. Dos casos nuevos en EE UU resaltan los riesgos de esta terapia a menos que se controlen de manera efectiva.

Una reacción adversa bien conocida asociada al uso de antibióticos es la diarrea. En la mayoría de los casos, esto significa ir al baño con más frecuencia, tener deposiciones sueltas e incomodidad en el estómago. Los síntomas se relacionan con el hecho de que los antibióticos no solo destruyen las bacterias a las que se dirige la terapia, sino que también causan daños colaterales a los microbiomas de nuestros sistemas gastrointestinales, también conocido como disbiosis. En la mayoría de los casos, los microbiomas son resistentes y se recuperan más o menos del asalto cuando finaliza el período de tratamiento. Pero en algunos casos, y más frecuentemente después del uso de antibióticos de amplio espectro, la disbiosis causa un vacío en el microbioma que se llena con la bacteria *Clostridioides difficile* (*C. diff*), que comienza a crecer y causa una diarrea grave que puede poner en peligro la vida.

### **Trasplantes de microbios fecales**

Tratar una infección por *C. diff* no es fácil. La terapia con antibióticos es dura y las bacterias se están volviendo cada vez más resistentes. Al aprender más sobre el papel de nuestros microbiomas se ha llegado a pensar que uno podría remediar el daño causado por los antibióticos y llenar el vacío ecológico que *C. diff* explota trasplantando el microbioma de un donante sano. Esto sería similar a sembrar plantas nuevas en terrenos baldíos permitiendo que el ecosistema se recupere. Ha habido varios intentos de realizar el trasplante, y el enfoque más efectivo es un trasplante de ecosistema completo, introduciendo las heces del donante en el paciente a través de, por ejemplo, cápsulas orales o

colonoscopia. Las pruebas con estos métodos han demostrado ser prometedoras, pero la terapia sigue en investigación.

### Dos muertes en EE UU

El 13 de junio de 2019, la FDA emitió una alerta de seguridad con respecto a los trasplantes de microbiota fecal después de que dos pacientes adultos inmunocomprometidos desarrollaran infecciones invasivas por *E. coli* productora de betalactamasa de espectro extendido BLEE. Desafortunadamente, uno de los pacientes sucumbió a la infección. Ambos pacientes recibieron el trasplante del mismo donante, y luego se vio que la muestra donada contenía la bacteria infectante. Antes de usar la muestra donada, no se había analizado si contenía bacterias resistentes a múltiples fármacos. Desafortunadamente, la alerta no revela por qué estos dos pacientes desarrollaron la infección invasiva: ¿se debió al estado de su sistema inmunológico, al grado de daño tisular debido a la infección por *C. diff* o es que la bacteria infectante era más virulenta y propensa a causar la enfermedad?

### ¿Aprendiendo de la historia?

Desafortunadamente, la infección por material donado no es desconocida en la historia de la medicina. En la década de 1970 y 1980, miles de pacientes con hemofilia, un trastorno de la coagulación sanguínea, recibieron productos de la sangre o transfusiones para detener las hemorragias, pero también fueron infectados con hepatitis y VIH. Se reveló que parte de la sangre utilizada se compró en las cárceles y que la sangre donada estaba contaminada. Del mismo modo, hasta la década de 1980, los niños con crecimiento atrofiado recibieron tratamiento con hormonas de crecimiento extraídas de las glándulas pituitarias. Sin embargo, algunas de las preparaciones estaban contaminadas con priones que causaban la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.

### Futuro de los trasplantes de microbiota fecal - 3 consecuencias para abordar

Se ha demostrado que los trasplantes de microbiota fecal son eficaces en el tratamiento de las infecciones por *C. diff*, y muchos investigadores esperan que también puedan resolver otros problemas relacionados con la disbiosis. Sin embargo, las experiencias previas y los casos nuevos nos deberían llevar a hacer una pausa y reflexionar para determinar cómo se pueden mitigar los riesgos existentes. Es necesario recordar que los trasplantes de microbiota fecal aún son procedimientos de investigación, no existe un "estándar de oro" para las precauciones de seguridad, ni marcos regulatorios bien desarrollados. Esto tiene tres consecuencias que hay que abordar:

Los trasplantes deben ser examinados adecuadamente para detectar bacterias potencialmente dañinas. Estos análisis deben incluir factores de virulencia y genes de resistencia. Los procedimientos de selección también deben actualizarse continuamente a medida que se identifican nuevos genes de resistencia o factores de virulencia.

Se debe informar adecuadamente a los pacientes sobre el procedimiento y los riesgos involucrados, especialmente a los pacientes más vulnerables. Los trasplantes son mezclas complejas de bacterias de las que aún solo sabemos una fracción.

Se deben identificar los grupos de pacientes apropiados. ¿Existen comorbilidades que afectan la seguridad de los trasplantes de microbiota fecal?

Sin embargo, los trasplantes efectivos de microbiota fecal tratan las infecciones por *C. diff*. Los esfuerzos deben centrarse en prevenir la infección observando las recomendaciones de higiene y utilizando los antibióticos de manera adecuada.

Para leer más sobre estos trasplantes (en inglés), ver <https://www.reactgroup.org/wp-content/uploads/2019/02/The-human-microbiome-factsheet-ReAct-Dec-2017-2.pdf>

Proscar y Avodart. **Medicamentos para la próstata que podrían aumentar el riesgo de diabetes** (*Prostate drugs may raise diabetes risk*)

Nicholas Bakalar

*The New York Times*, 18 de abril de 2019

<https://www.nytimes.com/2019/04/18/well/live/prostate-drugs-may-raise-diabetes-risk.html>

Traducido por Salud y Fármacos

Proscar y Avodart, para la hipertrofia de la próstata, se asociaron con un mayor riesgo de diabetes tipo 2.

La hipertrofia benigna de próstata, o HBP, puede causar dificultad para orinar o aumento de la frecuencia y urgencia para orinar. Un estudio publicado en *BMJ* examinó el uso en 39.000 hombres de dos medicamentos similares que se recetan con frecuencia para este problema, finasterida (Proscar) y dutasterida (Avodart). Como controles, el estudio de 11 años utilizó a 16.000 hombres que tomaban tamsulosina (Flomax), un tipo diferente de medicamento para la HBP.

En comparación con los que usan Flomax, los hombres que usaron Avodart tuvieron un riesgo 32% superior de desarrollar diabetes, y los que usaban Proscar un riesgo 26% mayor. El estudio controló cuidadosamente el índice de masa corporal, el uso de otros medicamentos, el tabaquismo, el consumo de alcohol, la hipertensión y otros comportamientos y características de salud.

El autor principal, Li Wei, profesor asociado de la Facultad de Farmacia de University College London, dijo que el riesgo es modesto, 16 casos adicionales por cada 1.000 hombres tratados durante 10 años, pero que sin embargo es un tema importante de salud pública (por el número de personas afectadas por este problema).

"No queremos que nadie cambie repentinamente de medicamento", dijo. "Pero debe hablar con un médico, especialmente si ya tiene un alto riesgo de diabetes. Debe tenerse en cuenta el panorama general de su condición para decidir el mejor tratamiento.

### Referencia

1. Wei Li, Lai Edward Chia-Cheng, Kao-Yang Yea-Huei, Walker Brian R, MacDonald Thomas M, Andrew Ruth et al. Incidence of type 2 diabetes mellitus in men receiving steroid 5 $\alpha$ -reductase inhibitors: population based cohort study *BMJ*2019; 365 :11204

## Otros Temas de Farmacovigilancia

### La FDA envió una advertencia a una compañía que está comercializando productos derivados de células madre no aprobados para tratar afecciones serias.

FDA, 30 de mayo de 2019

<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/la-fda-envio-una-advertencia-una-compania-que-esta-comercializando-productos-derivados-de-celulas>

Una compañía en Arizona afirma que sus productos, que no han sido aprobados para ningún uso, sirven para tratar la enfermedad de Lyme, la diabetes y la enfermedad de Parkinson, entre otras.

La Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) le envió una carta sin título a R3 Stem Cell, LLC en Scottsdale, Arizona, y a su director ejecutivo, David Greene, M.D. La compañía, a través de sus centros o clínicas afiliados en los EE. UU., ofrece productos derivados de células madre que no han sido aprobados para tratar una variedad de enfermedades y afecciones como la enfermedad de Lyme, la diabetes, la enfermedad de Parkinson, apoplejía, insuficiencia renal y la esclerosis lateral amiotrófica (ELA). Los productos ofrecidos por R3 Stem Cell, LLC no son aprobados por la FDA.

La FDA notificó a cada uno de los más de 50 centros o clínicas afiliados a R3 Stem Cell, LLC sobre esta acción.

“Seguimos encontrando compañías e individuos que emplean campañas de comercialización cuestionables con las cuales se aprovechan de las personas vulnerables y de sus familias, haciendo afirmaciones infundadas sobre los productos derivados de células madre que ofrecen y que no han sido aprobados. La realidad es que actualmente no existe evidencia suficiente que apoye el uso de células madre para propósitos diferentes a la reconstitución sanguínea y del sistema inmunológico,” dijo el comisionado interino de la FDA, Ned Sharpless, M.D. “Le hemos dejado en claro a la industria y al público que, aunque estamos adoptando un enfoque basado en el riesgo para las medidas normativas, la FDA continuará protegiendo a los pacientes de los principales infractores en este campo. Le daremos prioridad la adopción de las medidas normativas correspondientes en contra de aquellos individuos que ponen en peligro la salud de las personas al promover productos no aprobados”.

Durante la revisión de la página electrónica de R3 Stem Cell, LL por parte de la FDA, esta dependencia encontró que la compañía promueve terapias con células madre para numerosas enfermedades o afecciones como la demencia y la enfermedad de Parkinson, y que orienta a los pacientes que padecen ELA, diabetes, insuficiencia renal, enfermedad de Lyme, enfermedad de Parkinson y apoplejía a que acudan a ciertos "centros de excelencia de células madre de R3" ("R3 Stem Cell Centers of Excellence") para que reciban tratamientos con células madre. La carta sin título observa que la publicidad de la compañía argumenta que hay otras afecciones que se pueden tratar en las clínicas de células madre de R3 (R3 Stem Cell Clinics), incluyendo la artritis reumatoide, la estenosis espinal y la neuralgia del trigémino (dolor neurálgico).

Todo parece indicar que los productos ofrecidos por la compañía serían regulados como medicamentos y productos biológicos conforme a la Ley Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos y a la Ley del Servicio de Salud Pública. Antes de ser comercializados, se exige demostrar que este tipo de productos son seguros y eficaces para los usos previstos. Los fabricantes que no cumplan con los requisitos de la FDA pueden ser sujetos a medidas legales incluyendo incautaciones, órdenes judiciales o procesamientos judiciales.

“Exhortamos a las empresas a que consulten con la FDA sobre la supervisión normativa en este campo y a que trabajen con esta dependencia para que haya un desarrollo adecuado -incluyendo el diseño de ensayos clínicos- a fin de explorar la seguridad y los posibles beneficios de estos productos. Nuestra intención es intensificar la supervisión de aquellos patrocinadores que no se han adherido, conforme a los estatutos y a los reglamentos existentes, al proceso normativo para desarrollar adecuadamente sus productos derivados de células madre que son reglamentados como medicamentos, dispositivos u otros productos biológicos, y de aquellos patrocinadores cuyos productos generan riesgos potenciales más significativos debido a la manera en que los manipulan o los suministran,” dijo Peter Marks, M.D., PhD., director del Centro para la Evaluación e Investigación de los Productos Biológicos de la FDA. “Durante el último año, la FDA le ha enviado correspondencia normativa a 46 fabricantes y profesionales de la salud, incluyendo la carta sin título enviada hoy. También hemos enviado cartas de advertencia y tenemos dos causas judiciales pendientes. Nuestro compromiso es tomar las acciones necesarias para enfrentar a quienes ponen en peligro la salud pública”.

Como se destacó en 2017 con el lanzamiento del marco integral de políticas en medicina regenerativa de la FDA, esta dependencia está aplicando un enfoque normativo basado en riesgos para supervisar los productos de medicina regenerativa, teniendo en cuenta cómo los productos se están administrando y también las enfermedades y las afecciones para las cuales están previstos. La dependencia advirtió que, en lo que respecta a las solicitudes de medicamentos nuevos en fase de investigación y a los requisitos para la aprobación previa a la comercialización, su intención es ejercer su capacidad discrecional hasta noviembre de 2020 para determinados productos cuando no se reportan problemas de seguridad o posibles cuestiones significativas de seguridad relacionadas con su uso.

La FDA ofrece oportunidades para que los fabricantes interactúen con esta dependencia, incluyendo a través del programa INTERACT a fin de facilitar el desarrollo de los productos. También exhorta al uso de sus programas acelerados cuando corresponda, además del desarrollo cooperativo de los productos según se discute en una perspectiva escrita por la FDA en la revista médica *New England Journal of Medicine* External Link Disclaimer.

Los profesionales de la salud y los consumidores deben denunciar ante la FDA, a través del programa MedWatch, cualquier efecto adverso relacionado con los tratamientos con productos de R3 Stem Cell, LLC u otros tratamientos con células madre. Para presentar una denuncia, use el formulario de

denuncia voluntaria en línea MedWatch Online Voluntary Reporting Form. Puede enviar el formulario completo en línea o a través de fax al 1-800-FDA-0178. La FDA supervisa estas denuncias y adopta las medidas necesarias para garantizar la seguridad de los productos médicos en el mercado.

La FDA, una dependencia del Departamento de Salud y Servicios Sociales de los Estados Unidos, protege la salud pública asegurando la protección, eficacia y seguridad de los medicamentos tanto veterinarios como para los seres humanos, las vacunas y otros productos biológicos destinados al uso en seres humanos, así como de los dispositivos médicos. La dependencia también es responsable de la protección y seguridad de nuestro suministro nacional de alimentos, los cosméticos, los suplementos dietéticos, los productos que emiten radiación electrónica, así como de la regulación de los productos de Tabaco.

Puede leer la carta de la FDA en

<https://www.fda.gov/media/126709/download>

### ¿Células madre o aceite de serpiente? (*Stem cells or snake oil?*)

Greg Portz

*Medscape*, 8 de mayo de 2019

<https://www.medpagetoday.com/publichealthpolicy/ethics/79698>

Traducido por Salud y Fármacos

ProPublica y el New Yorker destacan la falta de regulación que existe sobre las clínicas de células madre y la comparan a la descontrolada época del Oeste Americano del siglo XIX. Su investigación encontró una industria desenfrenada pseudocientífica, con tácticas de venta de aceite de serpiente, y pacientes decepcionados.

Si bien se ha demostrado que algunos productos de células madre aportan beneficios médicos, las terapias que ofrecen muchos establecimientos comerciales no los tienen, especialmente aquellas que venden terapias basadas en células amnióticas de tejidos de recién nacidos. Estas células madre son muy diferentes a las células embrionarias que pueden evolucionar en todo tipo de células. Cuando el feto ya está completamente formado, sus células madre se han estratificado en aquellas de la sangre, piel, etc.

Esta terminología sutil pero esencial confunde al consumidor, y los llamados expertos, auténticos manipuladores de la ciencia que promocionan los beneficios de las terapias, la complican aún más, afirman que sirven para todo, desde la pérdida del cabello hasta la insuficiencia cardíaca. Un ejemplo que ProPublica y el New Yorker describen es el del cirujano David Greene, que hace años perdió su licencia médica después de varias muertes de pacientes. Greene se dedicó a vender un tratamiento de células madre amnióticas que costaba miles de dólares afirmando que sus células "pueden convertirse en cualquier cosa que clínicamente necesitemos que hagan". Esto "simplemente no es cierto", según un experto en medicina regenerativa entrevistado para este artículo. Greene también entrena a proveedores potenciales de estas terapias no probadas, y hay otros predicadores de células madre como él.

En el mejor de los casos, el aprovisionamiento de estas células madre también es cuestionable, ya que el material amniótico se obtiene de las madres durante el parto, a quienes por ley no se les puede pagar, y frecuentemente se les engaña diciéndoles que son donaciones para la investigación, no para un negocio turbio. Las afirmaciones que se hacen en los materiales de marketing no están respaldadas por una investigación sólida; de hecho, los estudios sugieren que muchas de las células mueren antes de ser trasplantadas. Se han reportado infecciones, incluyendo un caso de sepsis después de una inyección. Muchos pacientes dijeron que la terapia simplemente no funcionó.

¿Dónde está la FDA en todo esto? La actual regulación de la agencia establece que, si las células humanas son "mínimamente manipuladas", no necesitan que la FDA las apruebe como si fuera un medicamento, deja que las compañías determinen cual es el estatus de sus productos. Las directrices revisadas y publicadas en 2017 indicaron que los productos de tejidos se considerarán medicamentos, pero no entrarán en vigor hasta 2020.

### ¿Con qué frecuencia interactúan los medicamentos que se recetan en el departamento de emergencias? (*How common are drug interactions from emergency department prescriptions?*)

Maggie Leung

*Medical News Bulletin* 4 de abril de 2019

<https://www.medicalnewsbulletin.com/common-drug-interactions-emergency-department-prescriptions/>

Traducido por Salud y Fármacos

Un estudio reciente trató de evaluar con qué frecuencia los servicios de urgencia de una comunidad, al dar de alta a los pacientes, les recetan medicamentos que pueden interactuar con los que tienen en sus hogares.

Aproximadamente el 25% de los pacientes que residen en la comunidad experimentan una reacción adversa a los medicamentos, de las cuales el 39% son prevenibles. La mayoría de las reacciones adversas a los medicamentos que se pueden prevenir se deben a interacciones medicamentosas que se producen cuando un medicamento altera la potencia, la eficacia o la seguridad de otro. La tasa de interacciones farmacológicas por recetas emitidas en un servicio de urgencias puede variar ampliamente: de 3% a 47%.

Para estimar mejor la tasa de interacciones medicamentosas por recetas emitidas en el servicio de urgencias y su gravedad, los investigadores en EE UU hicieron un análisis retrospectivo de historias clínicas. Sus resultados se publicaron en el *American Journal of Emergency Medicine* [1].

El estudio revisó las consultas a un gran centro médico de atención terciaria, urbano, desde agosto de 2015. Los pacientes se incluyeron en el estudio si tenían más de 20 años y fueron dados de alta del servicio de urgencias con al menos una receta de un medicamento. Se excluyeron los pacientes que no recibieron una receta médica, ingresaron en el hospital, fueron trasladados a otro hospital o abandonaron el hospital en contra del consejo médico. Los investigadores seleccionaron los primeros 500 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión.

Las interacciones entre los medicamentos prescritos en emergencias y los medicamentos que los pacientes consumían regularmente en su hogar se evaluaron según la base de datos de interacción de Lexicomp. La gravedad de la interacción del fármaco se clasificó en función de las categorías de riesgo de Lexicomp, donde una calificación de riesgo A significa que se desconoce si hay interacción, una calificación de riesgo B es una interacción que no requiere acción clínica, una calificación de riesgo C es una interacción que necesita monitoreo clínico, una calificación de riesgo D indica que hay que considerar la posibilidad de modificar la terapia, y una calificación de riesgo X es una interacción que está contraindicada y por lo tanto esa combinación de medicamentos no se debe usar.

### Cinco fármacos son los principales responsables de las interacciones farmacológicas

Al dar el alta se escribieron un total de 858 recetas para los 500 pacientes incluidos en el estudio. El 38% de estos pacientes tenían al menos un riesgo B de interacción farmacológica, y para casi la mitad de este grupo solo se había identificado una interacción farmacológica. En total se identificaron 429 interacciones farmacológicas, de las cuales el 15,6% estaban clasificadas como de riesgo B, el 60% de riesgo C, el 22% de riesgo D y el 1,6% de riesgo X. Los principales fármacos responsables de estas interacciones farmacológicas fueron: oxicodona-acetaminofeno, ibuprofeno, ciprofloxacina, prednisona y albuterol.

Los investigadores hallaron que las consecuencias más frecuentes de esas interacciones son la prolongación del intervalo QTc, el mayor riesgo de sangrado y la depresión del sistema nervioso central. La mayoría de las interacciones farmacológicas se clasificaron en la categoría de riesgo C, es decir que se recomienda hacer una monitorización clínica de la terapia. Este hallazgo indica que al dar el alta es importante conciliar los medicamentos nuevos con los que el paciente consume en el hogar y dar seguimiento al paciente después del alta hospitalaria. Los médicos del servicio de urgencias deben hacer un análisis riesgo-beneficio antes de recetar medicamentos para los pacientes que reciben el alta. Además, el médico debe evaluar el contexto clínico de la interacción del fármaco y cualquier riesgo debe comunicarse al paciente.

### Los controles de interacciones farmacológicas son importantes antes de dar el alta al paciente

El estudio reconoce que sus hallazgos pueden no ser generalizables a otros entornos porque solo incluyeron un solo centro médico y excluyeron a pacientes menores de 20 años. Las interacciones de los medicamentos también se evaluaron utilizando una sola base de datos, y hay otras bases de datos de interacciones medicamentosas que pueden diferir en la clasificación de riesgos o de su gravedad.

Sin embargo, el estudio concluye que es beneficioso realizar una verificación de las interacciones de los medicamentos antes de dar de alta del paciente en el servicio de urgencias. Los autores esperan que sus resultados contribuyan a aumentar el conocimiento sobre las interacciones más frecuentes y estimulen la educación del paciente sobre el monitoreo de reacciones adversas a los medicamentos.

### Bibliografía

1. Jawaro, P.J. Bridgeman, J. Mele, et al., Descriptive study of drug-drug interactions attributed to prescriptions written upon discharge from the emergency department, American Journal of Emergency Medicine, <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2019.01.049>
2. Coyle, C. (2019, February 26). Drug interactions in ER's common but preventable, Rutgers study finds. Retrieved from [https://www.eurekalert.org/pub\\_releases/2019-02/ru-dii022619.php](https://www.eurekalert.org/pub_releases/2019-02/ru-dii022619.php)

### Estudio: los adultos mayores a menudo no informan efectos adversos a los medicamentos (Study: Older Adults Often Don't Report Adverse Drug Effects)

Chris Crawford

AAFP, 9 de abril de 2019 10:05

<https://www.aafp.org/news/health-of-the-public/20190409annals-ades.html>

Traducido por Salud y Fármacos

Médicos de familia que no reportan todos los eventos adversos a los medicamentos.

Una nueva investigación muestra que menos del 40% de los pacientes adultos mayores informaron los eventos adversos a medicamentos (ADE) que experimentaron a sus médicos de familia. E incluso cuando lo hicieron, el estudio reveló que sus médicos no siempre incluían esta información en su historia clínica.

Esto según la investigación publicada en la edición de marzo / abril de 2019 ([www.annfammed.org](http://www.annfammed.org)) en el Annals of Family Medicine [1], que encontró que los pacientes que no informaron sus ADEs pensaban que los síntomas se debían a la vejez y no querían molestar a sus médicos.

En un estudio retrospectivo de cohorte que involucró a 859 pacientes de 70 años o más que vivían en la comunidad, con multimorbilidad y que recibían tratamiento en 15 prácticas de atención primaria afiliadas al Royal College of Surgeons en Irlanda y el Trinity College de Dublín, los investigadores aplicaron un instrumento que llenaban los pacientes y que les permitió identificar las ADEs en estos adultos mayores.

Específicamente, se preguntó a los pacientes si habían experimentado alguno de una lista de 74 síntomas durante los seis meses anteriores y, en caso afirmativo, si:

- pensaron que el síntoma estaba relacionado con su medicación,
- el síntoma los había molestado,
- lo habían hablado con su médico de familia y
- si requirieron atención hospitalaria por el síntoma.

Los síntomas autoinformados fueron revisados independientemente por dos clínicos que determinaron la probabilidad de que el síntoma fuera un ADE. Las historias clínicas del médico de familia también se revisaron por si había algún informe de ADE.

Se encontró que el instrumento ADE que utilizaron los investigadores tenía una precisión del 75% para diferenciar las ADEs de las no ADEs, así como una sensibilidad del 29% y una especificidad del 93%.

Entre los participantes, el 78% (n = 674) se clasificaron como que había tenido al menos un ADE durante el período en estudio.

La autora principal Caitriona Cahir, investigadora de la división de ciencias de la salud de la población del Royal College of Surgeons en Irlanda, en Dublín, dijo a AAFP News que ella y sus colegas eligieron estudiar este tema porque las personas mayores tienen un mayor riesgo de ADEs.

"Nos sorprendió que solo el 39% de los pacientes informaran eventos adversos a medicamentos a su médico de cabecera", dijo. "Además, solo una pequeña proporción de los eventos adversos a medicamentos que informaron los pacientes se documentaron en la historia clínica del médico de familia".

Según el estudio, los médicos de familia solo documentaron los ADEs de los seis meses previos en las historias clínicas del 10% de los pacientes estudiados.

"Los ancianos no informan todos los síntomas que sospechan que son eventos adversos a medicamentos a sus médicos de cabecera", dijo Cahir, "y los médicos de familia no registran todos los síntomas adversos relacionados con los medicamentos que se les informan".

#### Detalles adicionales

La edad media de la cohorte analizada fue de 77 años, y el 55% de los participantes eran mujeres. El estudio halló que el 41% de los pacientes tenía cinco o más afecciones crónicas y se les administró, en promedio, seis o más clases diferentes de medicamentos. Las afecciones más comunes fueron hiperlipidemia, enfermedad cerebrovascular y enfermedad cardíaca.

Los agentes antitrombóticos se asociaron más frecuentemente con ADEs; el 86% de los pacientes que recibieron prescripciones de aspirina y warfarina reportaron hematomas, sangrado e indigestión.

Además, los fármacos cardiovasculares asociados con ADEs leves incluyeron a los diuréticos, betabloqueantes, bloqueantes de los canales de calcio, agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina y agentes séricos que reducen los lípidos.

En cuanto a los tipos de ADEs que experimentaron estos adultos mayores, los que se informaron con mayor frecuencia fueron molestias y dolores musculares (75%), seguidos de mareos o aturdimiento (61%), tos (53%) e inestabilidad mientras estaban de pie (52%), pero no asociaron estos síntomas con su medicación.

En particular, a los pacientes les molestaron menos los ADEs más prevalentes: el 21% de los pacientes sufrió molestias y el 26% sufrió hemorragias menores; de esos pacientes, 28% y 22%, respectivamente, informaron sus síntomas al médico de familia.

#### Discusión del autor

Cahir dijo que dada la complejidad de identificar ADEs en personas mayores con varias comorbilidades y que están tomando varios medicamentos, los pacientes pueden tener dificultades para distinguir efectivamente entre los síntomas atribuibles a sus medicamentos individuales o a sus afecciones médicas subyacentes.

Añadió que los médicos de familia enfrentan sus propios obstáculos.

"Los médicos de familia a menudo no pueden evaluar el riesgo / beneficio porque tienen poco tiempo disponible para tomar decisiones y se ha demostrado que prefieren preservar la relación médico-paciente antes de racionalizar el uso de los medicamentos", dijo Cahir.

Deben desarrollarse técnicas que faciliten la comunicación con los pacientes sobre sus posibles opciones de tratamiento, dijo, y brindar a los médicos de familia oportunidades para que puedan tomar decisiones y planificar el tratamiento en forma colaborativa.

"Se podría proporcionar folletos concisos de información a los pacientes que describan el objetivo de sus medicamentos y los ayuden a anticipar y reconocer los eventos adversos y a buscar el tratamiento adecuado", dijo Cahir. "Cuando se presentan eventos farmacológicos adversos se podrían agendar entrevistas con una enfermera o farmacéutico para revisar los medicamentos que toma el paciente como parte de la atención farmacológica en curso".

Permitir que los profesionales de la salud y los pacientes consideren los medicamentos como una posible causa de efectos adversos y logren diferenciarlos de los síntomas de la enfermedad crónica o la fragilidad, en última instancia puede ayudar a mejorar el monitoreo y la interrupción de los medicamentos, dijo.

"Este enfoque también puede ayudar a evitar eventos farmacológicos adversos más graves e innecesarios que pueden causar la muerte o la discapacidad", agregó Cahir.

#### Referencia

1. Cahir C, Wallace E, Cummins A et al. Identifying Adverse Drug Events in Older Community-Dwelling Patients. *Ann Fam Med* March/April 2019 17:133-140; doi:10.1370/afm.2359