

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 1, febrero 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

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 Gelnciff Dr Austin Tx 78704, EE.UU. Teléfono: (202) 9999079

Índice

Boletín Fármacos: Farmcovidencia 2019; 22 (1)

Investigaciones	
Síndrome de retirada de antidepresivos Therapeutics Letter, 2018; 112	1
¿Conoce usted bien sus fármacos anticolinérgicos (antimuscarínicos)? Therapeutics Letter 2018; 113	3
Toxicidad cardiovascular asociada a los inhibidores del punto de control inmunitario: un estudio observacional-retrospectivo de farmacovigilancia Salem JE, Manouchehri A, Moey M, Lebrun-Vignes B, Bastarache L, Pariente A et al.	5
Gabapentina y riesgo de depresión respiratoria grave Drug and Therapeutics Bulletin (DTB) 2018;56:3-4.	6
Nivolumab y pembrolizumab: cardiomiopatía Revue Prescrire 2018; 38(413):188-189	7
Sulfadiazina argéntica en crema: efectos adversos desproporcionados Revue Prescrire 2018; 38 (414): 257-258	8
Diabetes tipo 2 Revue Prescrire 2018; 38(415):376-377	8
Solicitud y Retiros del Mercado	
Telitromicina: una bienvenida retirada del mercado Revue Prescrire 2018; 38 (417): 510	9
Vacuna de la influenza. Rechazan lotes de vacunas contra la gripe de Sanofi porque inspectores en Taiwán y Hong Kong encontraron impurezas: informes	9
Valsartán. Retirada de lotes en el mercado de EE UU	10
Solicitudes y Cambios al Etiquetado/Ficha Técnica	
Alemtuzumab. La FDA advierte acerca de los riesgos graves de accidente cerebrovascular y desgarro de las paredes de los vasos sanguíneos con el medicamento para la esclerosis múltiple Lemtrada	10
Fingolimod. La FDA advierte acerca de un empeoramiento grave de la esclerosis múltiple luego de interrumpir el medicamento Gilenya	11
Quinolonas y fluoroquinolonas de administración sistémica: nuevas restricciones de uso	12
Breves de la FDA: la FDA advierte que las fluoroquinolonas (antibiótico) pueden causar aneurisma aórtico en ciertos pacientes	13
Reacciones Adversas e Interacciones	
Interacciones medicamentosas graves representan un riesgo para los pacientes más vulnerables	13
Disfunción sexual persistente: antidepresivos, finasterida y retinoides	15
¿Tiene dolor? Podría ser su medicamento de venta con receta	15
Meningitis aséptica por medicamentos	16
Diez combinaciones de medicamentos que ilustran el riesgo de la polifarmacia psiquiátrica	16
Especialistas alertan que las personas hipertensas que se automedican pueden interferir con su tratamiento	17
Anti-TNF alfa y tiopurinas: linfoma Revue Prescrire 2018; 38 (413): 187	18
Diclofenaco. Analgésico de uso frecuente puede aumentar sustancialmente el riesgo de enfermedad cardíaca	18
Efavirenz durante el embarazo se asocia con riesgo neurológico en niños	19
Enasidenib. La FDA advierte que los síntomas de una afección grave que afecta las células sanguíneas no se reconocen cuando se consume el medicamento para la leucemia Idhifa	20
Hidroclorotiazida: el uso continuo y prolongado en el tiempo podría aumentar el riesgo de cáncer cutáneo no melanocítico	21
Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina. Medicamento de uso frecuente para tratar la hipertensión se asocia a un aumento del riesgo de cáncer de pulmón	22
Metamizol y riesgo de agranulocitosis	23

Tomar opioides incrementa el riesgo de neumonía en personas con y sin VIH	24
Algunos medicamentos psiquiátricos pueden incrementar el riesgo de neumonía	24
Trazodona asociada con riesgo de caídas y fracturas, pero otros antipsicóticos atípicos tienen riesgos similares	25
Precauciones	
Inmunoterapia. Los efectos secundarios de ciertas inmunoterapias pueden ser más frecuentes de lo que se informó inicialmente	25
Cientos de suplementos dietéticos contienen ingredientes potencialmente peligrosos, según un informe reciente	26
Terapia génica. La desgracia golpea a un paciente de Bluebird, ilustrando los riesgos de seguridad relacionados con la terapia génica	28
Vacuna contra el VPH	28
Otros temas de Farmacovigilancia	
Malformaciones congénitas: ¿Subestimamos el papel de los agentes teratógenos? Revue Prescrire 2018; 38 (414): 271	30
Australia. Ha aumentado la demanda de ambulancias por pregabalina – estas son las razones	30
EE UU. Las reacciones a antibióticos generan anualmente 70.000 visitas pediátricas a salas de emergencia	31
EE UU. Los medicamentos para el delirio se quedan normalmente en la lista de medicamentos cuando se da de alta al paciente de cuidados intensivos	32
OMS: 50 años de farmacovigilancia	33

Investigaciones

Síndrome de retirada de antidepresivos (*Antidepressant withdrawal syndrome*)

Therapeutics Letter, 2018; 112

<https://www.ti.ubc.ca/2018/07/23/112-antidepressant-withdrawal-syndrome/>

Traducido por Juan Erviti

Los antidepresivos se asocian con: tolerancia al fármaco, la dependencia y un síndrome de discontinuación similar al de otros fármacos como los opioides y benzodiazepinas. Los efectos de suspender cualquier antidepresivo deberían llamarse más precisamente “síndrome de retirada” en vez de “síndrome de discontinuación de antidepresivos”.

¿En qué consiste?

El síndrome de retirada antidepresivos consiste en los síntomas físicos y psicológicos que ocurren cuando se suspende el fármaco, o bien, se omite o reduce la dosis de cualquier antidepresivo [1,2]. No se ha determinado el mecanismo de acción. De hecho, se han propuesto distintas explicaciones [3,4]. El tratamiento diario con fármacos puede condicionar la disponibilidad de distintos neurotransmisores, lo que conlleva muchas consecuencias fisiológicas. Al suspender el tratamiento, el organismo necesita tiempo para readaptarse a los cambios, lo que lleva a un período de posible aparición de síntomas [5].

Manifestaciones clínicas

- Los síntomas normalmente aparecen al cabo de unos pocos días después de suspender el fármaco o reducir la dosis.
- Los principales síntomas incluyen ansiedad, sollozo, mareo, dolor de cabeza, aumento del sueño, insomnio, irritabilidad, mioclonías, náusea, descargas eléctricas, temblor, síntomas pseudo-gripales, alteración del equilibrio y problemas sensoriales [1].
- La mayor parte de los síntomas de retirada de los antidepresivos se resuelven en el plazo de dos semanas [1].
- Se han descrito síntomas de retirada graves y prorrogados que duran entre semanas y meses [5]. Se han notificado numerosos casos a través de internet que, en algunas ocasiones, han sido descritos con gran detalle [1,2].

Revisiones sistemáticas

Hay dos revisiones sistemáticas que estudiaron las reacciones de retirada con los inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (ISRS). La primera revisión respondía a la pregunta sobre si las reacciones de retirada de benzodiazepinas e ISRS son diferentes. Los autores concluyeron que eran “muy similares” en ambos casos. Afirman rotundamente que los ISRS desarrollan tolerancia y dependencia, además del síndrome de retirada [6]. La segunda revisión evaluó los síntomas de retirada asociados a los ISRS. Se localizaron 15 ECAs, 4 ensayos abiertos, 4 estudios retrospectivos y 38 descripciones de casos individuales. La conclusión fue que los ISRS deberían añadirse a la lista de fármacos que inducen síntomas de retirada tras su suspensión. Esta lista incluye benzodiazepinas, barbitúricos y otros psicótopos.

¿Cuál es la proporción de pacientes que presentan síntomas de retirada?

Los síntomas de retirada de los antidepresivos se han identificado habitualmente a través de los informes de reacciones adversas de medicamentos post-comercialización. Son más frecuentes de lo

que se sugiere en los ensayos clínicos para la aprobación de los fármacos [7]. La ficha técnica de duloxetina (Cymbalta), por ejemplo, notifica los síntomas relacionados con la discontinuación experimentados con una frecuencia mayor del 1% respecto al grupo placebo en los ensayos clínicos controlados [8], pero no ofrece la proporción total de pacientes que experimentan estos síntomas. En un estudio observacional no controlado financiado por la compañía, se observó que el 51% de los pacientes que suspenden la duloxetina experimentan uno o más síntomas [9]. En general, entre uno y dos tercios de los pacientes experimentan al menos un nuevo síntoma cuando se suspende de forma abrupta un antidepresivo [10]. Cuando se investiga la suspensión de fármacos en ensayos clínicos, habitualmente se utiliza la lista de comprobación conocida como “signos y síntomas emergentes de la discontinuación” (*Discontinuation Emergent Signs and Symptoms*, DESS) [11]. La incidencia de síntomas de retirada parece ser mayor con los antidepresivos de vida media corta (ej: paroxetina, venlafaxina) que con los de vida media larga (fluoxetina y su metabolito norfluoxetina) [10]. Una laguna importante en referencia a la lista de comprobación DESS es que no se recoge información sobre la posible mejoría de los síntomas después de la suspensión del fármaco.

¿Hay alguna evidencia sobre un método óptimo para la retirada de antidepresivos?

Hay unos pocos ensayos controlados que informan sobre los métodos para la suspensión de antidepresivos y sus resultados sobre los síntomas [11, 13-30]. Tan sólo un ensayo clínico controlado comparó directamente la suspensión gradual con una interrupción abrupta del fármaco [22,23]. En este ensayo, la retirada gradual redujo la incidencia de síntomas, pero no los eliminó. Un ensayo comparó la duración de la retirada y encontró que podría no haber diferencias entre una suspensión del fármaco en un periodo de tiempo corto respecto a una duración más prolongada de la retirada.²⁴ Los estudios utilizaron métodos no validados para la cuantificación de síntomas, se centraron en la identificación de nuevos síntomas o un empeoramiento de éstos y pueden estar sesgados debido a la ausencia de cegamiento en los estudios. Además, la población estudiada era, en gran medida, pacientes con depresión moderada en cuya depresión se atenúa de alguna manera antes de la suspensión de los antidepresivos. A pesar de la ausencia de evidencia, la mayor parte de las fichas técnicas de los antidepresivos y las guías de práctica clínica recomiendan una suspensión lenta de estos fármacos [1,31].

¿Cuándo suspender gradualmente o de forma abrupta?

Actualmente no se sabe cuál es el método óptimo para la suspensión de los antidepresivos y los síntomas de retirada pueden aparecer de forma no predecible a pesar de una suspensión gradual. En el Cuadro 1 se describen algunas consideraciones en favor de la suspensión abrupta y de la retirada gradual.

Otras consideraciones

Es esencial que se informe a los pacientes de los posibles síntomas de retirada de los antidepresivos antes de iniciar el tratamiento con estos fármacos. Es importante que a los pacientes tratados por depresión se les advierta y vigile sobre una posible recurrencia de los síntomas depresivos y un aumento del riesgo de suicidio [24].

Conclusiones

- Los antidepresivos deberían ser incluidos en la lista de fármacos relacionados con tolerancia, dependencia y síndrome de retirada.

- Al menos una tercera parte de los pacientes que suspenden el fármaco pueden presentar síntomas de retirada.
- Antes del inicio del tratamiento antidepresivo, se debe informar a los pacientes sobre la posibilidad de desarrollar síntomas de retirada. Los requisitos del consentimiento informado son análogos a las recomendaciones previas al inicio del tratamiento con opioides a largo plazo.
- Cualquier decisión de suspender los antidepresivos gradualmente o de forma abrupta debe valorar la posibilidad de que se presenten síntomas recurrentes de depresión o un incremento del riesgo de suicidio.

Cuadro 1. Consideraciones para la elección del método de suspensión de antidepresivos

Favorece la suspensión gradual	Favorece la suspensión abrupta
<ul style="list-style-type: none"> - Si los antidepresivos no están produciendo efectos tóxicos - Fármacos y metabolitos de vida media corta (<24h) - Previamente se experimentaron síntomas de retirada de antidepresivos - El paciente prefiere ser autónomo en la autorregulación de la suspensión gradual 	<ul style="list-style-type: none"> - No se ha establecido la seguridad de los antidepresivos en el embarazo - Un nuevo fármaco puede interactuar significativamente con el antidepresivo - El paciente experimenta toxicidad importante en relación con su antidepresivo - La duración del tratamiento es inferior a 6-8 semanas [32, 33]. - La suspensión gradual está prolongando los síntomas molestos de retirada - Fármacos y metabolitos de vida media larga

Ejemplo: el uso de paroxetina 40 mg/día a largo plazo ya no está indicado en un paciente. Un esquema de discontinuación razonable podría ser:

- Reducir a paroxetina 30 mg/d (1 semana), luego 20 mg/d (1 semana), después 10 mg/d (1 semana), luego 5 mg/d (1 semana) y suspensión.
- Si se desarrollan síntomas intolerables, se debe incrementar la dosis hasta la dosis previa tolerada y reducir más lentamente (por ejemplo, cada 2-4 semanas).

Recursos Útiles:

- medicationinfohare.com
- rxisk.org
- switchrx.ca
- lipdw.com
- withdrawal.theinnercompass.org
- wiki.psychiatrienet.nl/index.php/SwitchAntidepressants

El borrador de este artículo fue enviado para su revisión a 130 expertos y médicos de atención primaria con el objeto de corregir cualquier imprecisión y asegurar que la información fuera concisa y relevante para los clínicos.

Therapeutics Initiative se financia desde el Ministerio de Salud de British Columbia a través de una beca a la Universidad de British Columbia. Therapeutics Initiative ofrece consejo basado en la evidencia sobre farmacoterapia y no es responsable del diseño o ejecución de las políticas provinciales sobre medicamentos.

Referencias

1. Schatzberg AF, Haddad P, Kaplan EM et al. *Serotonin reuptake inhibitor discontinuation syndrome: a hypothetical definition.* *Discontinuation Consensus panel.* J Clin Psychiatry. 1997;58 Suppl 7:5-10. MEDLINE: 9219487
2. Black K, Shea C, Dursun S, Kutcher S. *Selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation syndrome: proposed diagnostic criteria.* J Psychiatry Neurosci. 2000;25(3):255-61. MEDLINE: 10863885
3. Schatzberg AF, Haddad P, Kaplan EM et al. *Possible biological mechanisms of the serotonin reuptake inhibitor discontinuation syndrome.* *Discontinuation Consensus Panel.* J Clin Psychiatry. 1997;58 Suppl 7:23-7. MEDLINE: 9219490
4. Renoir T. *Selective serotonin reuptake inhibitor antidepressant treatment discontinuation syndrome: a review of the clinical evidence and the possible mechanisms involved.* Front Pharmacol. 2013;4:45. doi: 10.3389/fphar.2013.00045
5. Fava GA, Gatti A, Belaise C et al. *Withdrawal Symptoms after Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Discontinuation: A Systematic Review.* Psychother Psychosom. 2015;84(2):72-81. DOI: 10.1159/000370338
6. Nielsen M, Hansen EH, Gøtzsche PC. *What is the difference between dependence and withdrawal reactions? A comparison of benzodiazepines and selective serotonin re-uptake inhibitors.* Addiction. 2012;107(5):900-8. DOI: 1111/j.1360-0443.2011.03686.x
7. Nielsen M, Hansen EH, Gøtzsche PC. *Dependence and withdrawal reactions to benzodiazepines and selective serotonin reuptake inhibitors. How did the health authorities react?* J. RISK SAF. MED. 2013;25(3):155-68. DOI: 10.3233/JRS-130594
8. Health Canada product Monograph database https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00035593.PDF [Accessed July 9, 2018].
9. Perahia DG, Kajdasz DK, Desai D, Haddad PM. *Symptoms following abrupt discontinuation of duloxetine treatment in patients with major depressive disorder.* J Affect Disord. 2005;89(1-3):207-12. DOI: 10.1016/j.jad.2005.09.003
10. Haddad PM. *Antidepressant discontinuation syndromes: Clinical relevance, prevention and management.* Drug Safety. 2001;24(3):183-197. EMBASE Accession Number: 2001125495
11. Rosenbaum JF, Fava M, Hoog SL, et al. *Selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation syndrome: a randomized clinical trial.* Biol Psychiatry 1998;44(2):77-87. MEDLINE: 9646889

12. Stockmann T, Odegaro D, Timimi S, Moncrieff J. *SSRI and SNRI withdrawal symptoms reported on an internet forum*. J. RISK SAF. MED. 2018;29(3-4):175-180. DOI: 10.3233/JRS-180018
13. Baldwin DS, Cooper JA, Huusom AK, Hindmarch I. *A double-blind, randomized, parallel-group, flexible-dose study to evaluate the tolerability, efficacy and effects of treatment discontinuation with escitalopram and paroxetine in patients with major depressive disorder*. Int Clin Psychopharmacol. 2006;21(3):159-69. DOI: 1097/01.yic.0000194377.88330.1d
14. Fava M, Mulroy R, Alpert J, et al. *Emergence of adverse events following discontinuation of treatment with extended-release venlafaxine*. Am J Psychiatry. 1997;154(12):1760-2. DOI: 1176/ajp.154.12.1760
15. Feiger AD, Bielski RJ, Bremner J, et al. *Double-blind, placebo-substitution study of nefazodone in the prevention of relapse during continuation treatment of outpatients with major depression*. Int Clin Psychopharmacol. 1999;14(1):19-28. MEDLINE: 10221638
16. Hindmarch I, Kimber S, Cockle SM. *Abrupt and brief discontinuation of antidepressant treatment: effects on cognitive function and psychomotor performance*. Int Clin Psychopharmacol 2000;15(6):305-18. MEDLINE: 11110006
17. Judge R, Parry M, Quail D, Jacobson JG. *Discontinuation symptoms: comparison of brief interruption in fluoxetine and paroxetine treatment*. Int Clin Psychopharmacol 2002;17(5):217-25. MEDLINE: 12177584
18. Kaufman MJ, Henry ME, Frederick Bd, et al. *Selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation syndrome is associated with a rostral anterior cingulate choline metabolite decrease: a proton magnetic resonance spectroscopic imaging study*. Biol Psychiatry. 2003;54(5):534-9. MEDLINE: 12946882
19. Montgomery SA, Kennedy SH, Burrows GD, et al. *Absence of discontinuation symptoms with agomelatine and occurrence of discontinuation symptoms with paroxetine: a randomized, double-blind, placebo-controlled discontinuation study*. Int Clin Psychopharmacol. 2004;19(5):271-80. MEDLINE: 15289700
20. Montgomery SA, Nil R, Durr-Pal N, et al. *A 24-week randomized, double-blind, placebo-controlled study of escitalopram for the prevention of generalized social anxiety disorder*. J Clin Psychiatry 2005; 66(10):1270-8. MEDLINE: 16259540
21. Montgomery SA, Huusomb AK, Bothmer J. *A randomized study comparing escitalopram with venlafaxine XR in primary care patients with major depressive disorder*. Neuropsychobiology 2004;50(1):57-64. DOI: 1159/000078225
22. Ninan PT, Musgnung J, Messig M, et al. *Incidence and Timing of Taper/Posttherapy-Emergent Adverse Events Following Discontinuation of Desvenlafaxine 50 mg/d in Patients With Major Depressive Disorder*. Prim Care Companion CNS Disord. 2015;17(1). DOI: 10.4088/PCC.14m01715
23. Khan A, Musgnung J, Ramey T, et al. *Abrupt discontinuation compared with a 1-week taper regimen in depressed outpatients treated for 24 weeks with desvenlafaxine 50 mg/d*. J Clin Psychopharmacol. 2014;34(3):365-8. DOI: 1097/JCP.0000000000000100
24. Tint A, Haddad PM, Anderson IM. *The effect of rate of antidepressant tapering on the incidence of discontinuation symptoms: a randomised study*. J Psychopharmacol. 2008;22(3):330-2. DOI: 1177/0269881107081550
25. Sir A, D'Souza RF, Uguz S. et al. *Randomized trial of sertraline versus venlafaxine XR in major depression: efficacy and discontinuation symptoms*. J Clin Psychiatry 2005;66(10):1312-20. MEDLINE: 16259546
26. Zajecka J, Fawcett J, Amsterdam J. et al. *Safety of abrupt discontinuation of fluoxetine: a randomized, placebo-controlled study*. J Clin Psychopharmacol 1998;18(3):193-7. MEDLINE: 9617977
27. Oehrberg S, Christiansen PE, Behnke K, et al. *Paroxetine in the treatment of panic disorder: A randomised, double-blind, placebo-controlled study*. Br J Psychiatry 1995;167(3):374-9. MEDLINE: 7496647
28. Markowitz JS, DaVane CL, Liston HL, Montgomery SA. *An assessment of selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation symptoms with citalopram*. Int Clin Psychopharmacol 2000;15(6):329-33. MEDLINE: 11110008
29. Michelon D, Fava M, Amsterdam J, et al. *Interruption of selective serotonin reuptake inhibitor treatment. Double-blind placebo-controlled trial*. Br J Psychiatry 2000;176:363-8. MEDLINE: 10827885
30. Lader M, Stender K, Bürger V, Nil R. *Efficacy and tolerability of escitalopram in 12- and 24-week treatment of social anxiety disorder: randomised, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose study*. Depress Anxiety. 2004;19(4):241-8. DOI: 1002/da.20014
31. Kennedy SH, Lam RW, McIntyre RS, et al. *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 3. Pharmacological Treatments*. Can J Psychiatry. 2016 09;61(9):540-60. DOI: 1177/0706743716659417
32. Warner CH, Bobo W, Warner C, et al. *Antidepressant discontinuation syndrome*. Am Fam Physician. 2006;74(3):449-56. MEDLINE: 16913164
33. Haddad P. *Newer antidepressants and the discontinuation syndrome*. J Clin Psychiatry. 1997;58 Suppl 7:17-21;discussion 22. MEDLINE: 9219489

¿Conoce usted bien sus fármacos anticolinérgicos (antimuscarínicos)?

(How well do you know your anticholinergic (antimuscarinic) drugs?)

Therapeutics Letter 2018; 113

<https://www.ti.ubc.ca/2018/09/10/113-anticholinergic-antimuscarinic-drugs/>

Traducido por Juan Erviti

Los fármacos anticolinérgicos, que se prescriben para distintas situaciones clínicas, están entre los fármacos más prescritos en British Columbia (BC) (Cuadro 1). Estos medicamentos, también conocidos como antimuscarínicos, bloquean específicamente los receptores muscarínicos de acetilcolina (ACh) [1]. Los receptores muscarínicos son importantes en el sistema nervioso parasimpático, ya que controlan la frecuencia cardíaca, glándulas exocrinas, músculo liso y la función cerebral. Por el contrario, los receptores nicotínicos estimulan la contracción del músculo estriado. Este artículo tiene por objetivo recordar a los facultativos cuáles son los fármacos de uso común que tienen propiedades anticolinérgicas (AC), o más precisamente, antimuscarínicas y sus potenciales efectos adversos.

Los efectos beneficiosos y dañinos de los fármacos anticolinérgicos se conocen desde hace siglos. En “La Odisea” de Homero, la ninfa Circe utiliza los efectos centrales de los atropínicos propios del estramonio (*Datura stramonium*) para provocar el delirio en la tripulación de Odiseo. Al creer que se habían convertido en cerdos, pudieron ser domesticados [2].

A veces, se recomienda un fármaco específicamente por su potencia anticolinérgica. Los pacientes que utilizan fármacos como la benzatropina para contrarrestar los efectos “extrapiramidales” del bloqueo de dopamina, o fármacos como la oxibutinina para reducir la contractilidad vesical, se benefician

del antagonismo de la transmisión nerviosa mediada por receptores muscarínicos de Ach.

Muchos fármacos pueden producir toxicidad por AC

Los efectos anticolinérgicos también pueden ser una consecuencia indeseable de la terapia (Cuadro 2). La cantidad de fármacos implicados es mucho mayor de lo que piensa la mayor parte de los médicos [3]. La lista es variable [4] y en ocasiones no incluye los fármacos que cuentan con metabolitos activos potencialmente antimuscarínicos [5], o que a menudo causan los típicos efectos adversos AC como sequedad de boca o retención urinaria [6]. Las personas que toman antihistamínicos, antidepressivos, antipsicóticos, opioides, inhaladores antimuscarínicos, o muchos otros fármacos, deberían saber que el bloqueo de los receptores Ach puede causar efectos adversos molestos o incluso peligrosos (Cuadro 3).

Toxicidad sutil y no tan sutil

Los estudiantes a menudo aprenden los efectos adversos de los anticolinérgicos de forma nemotécnica, por ejemplo, “más ciego que un topo”, “loco de atar”, “rojo como un tomate”, “caliente como el sol”, “más seco que una pasa”, “intestino y vejiga pierden el tono” y “el corazón va a su aire”. Ello hace referencia a la dilatación pupilar, defectos de acomodación de ocular, delirio, alucinaciones, rubor, hipertermia, sequedad de mucosa y piel, parálisis gastrointestinal y vesical, y taquicardia [7]. Las reglas nemotécnicas más breves no recogen el amplio rango de toxicidad anticolinérgica que se muestra en la Cuadro 3.

Cuadro 1. Anticolinérgicos dentro de los 100 primeros fármacos (datos de BC, 2016)

Antidepressivos: amitriptilina, bupropion, citalopram, escitalopram, fluoxetina, mirtazapina, paroxetina, sertralina, venlafaxina

Antipsicóticos: aripiprazol, clozapina, olanzapina, quetiapina, risperidona

Fármacos para el insomnio: trazodona, zopiclona

Fármacos para el dolor: amitriptilina, ciclobenzaprina

*la nortriptilina y otros antidepressivos tricíclicos son similares a la amitriptilina

Cuadro 2. Clases de fármacos de uso común con propiedades AC

Antidepressivos: múltiples

Antihistamínicos: presentes en antigripales de uso sin receta, remedios para conciliar el sueño, y en el dimenhidrinato/Gravol

Inhaladores antimuscarínicos: todos

Antipsicóticos: viejos y nuevos

Antiespasmódicos: ej: hioscina/Buscopan

Fármacos para la vejiga: ej: oxibutinina, tolterodina

Opioides: todos

Las fichas técnicas de medicamentos y la wikipedia son recursos en línea fácilmente accesibles para identificar la toxicidad AC mediante búsquedas sencillas. Por ejemplo, si tecleamos la palabra “anticolinérgicos” en la ficha técnica de Seroquel XR (quetiapina), revisada en 2017, se accede a una discusión de los efectos de retención urinaria observados en los pacientes en estudios de farmacovigilancia postautorización [5]. La ficha técnica también explica que esto es debido probablemente al

metabolito activo, presente en cualquier persona que tome quetiapina. Las fichas técnicas de todos los inhaladores antimuscarínicos advierten de forma específica de los efectos adversos potenciales AC.

Demencia asociada al uso a largo plazo

Una reciente revisión narrativa examinó la relación entre el uso a largo plazo de fármacos anticolinérgicos y el riesgo de demencia. Se identificaron cuatro estudios observacionales en ancianos de Francia, Alemania y Estados Unidos [8]. En función de las señales observadas en tres de estos cuatro estudios, los autores de la revisión concluyeron que el uso de fármacos anticolinérgicos puede incrementar el riesgo de demencia. También observaron indicios de que la gente que deja de tomar anticolinérgicos tiene menor riesgo de demencia que aquellos que continúan, y que los pacientes que toman dosis más altas de los anticolinérgicos más potentes presentan mayor riesgo de demencia.

Los cuatro estudios observacionales no eran ensayos controlados y aleatorizados y, por tanto, no pueden probar que los fármacos anticolinérgicos causen demencia. Todos los autores de los estudios intentaron ajustar por posibles factores de confusión, pero sólo un estudio ajustó según el índice de propensión para minimizar los factores de confusión. En este estudio no se observó una relación entre el uso de paroxetina y el desarrollo de demencia en pacientes de una residencia de ancianos [8,9].

Nuestra conclusión es que hay razones para estar preocupados por el posible aumento del riesgo de demencia debido al uso de fármacos anticolinérgicos a largo plazo, aunque esto debería confirmarse en estudios más rigurosos metodológicamente y de mayor duración. Otros efectos a largo plazo como el incremento de caries dental son incuestionables [3].

Criterios para la prescripción

- Antes de prescribir, se debe considerar la carga anticolinérgica total del paciente mediante la revisión de todos los fármacos. Informe a los pacientes sobre los efectos anticolinérgicos de los fármacos dispensados sin receta médica (ej: Gravol o medicamentos para dormir que contienen difenhidramina).
- Advierta a los pacientes y a sus familiares que el uso de fármacos que bloquean la transmisión colinérgica en el cerebro puede aumentar el riesgo de disfunción cognitiva, lo que puede ser peligroso a largo plazo.
- Prescriba anticolinérgicos sólo cuando esté claramente indicado. Documente el motivo de la prescripción en la historia clínica y en las instrucciones para la prescripción. Ello debería facilitar la revisión periódica y la deprescripción.
- Utilice la dosis más baja durante el menor tiempo posible; reevalúe continuamente la posible aparición de efectos adversos (Cuadro 3). Pregunte por las manifestaciones sutiles de la toxicidad anticolinérgica como la disfunción cognitiva, problemas en la acomodación visual, disartria como consecuencia de sequedad de boca y lengua, reflujo debido al retraso en el vaciado gástrico, micciones frecuentes debido al vaciado vesical incompleto. Si sospecha sequedad de boca, compruebe si un trago de agua mejora la vocalización.

- Si no está seguro de que el paciente está experimentando efectos antimuscarínicos, consulte los recursos en línea, incluidas las fichas técnicas de medicamentos.

Cuadro 3. Efectos adversos anticolinérgicos

Órgano	Posibles efectos adversos
Cerebro	Visuales / auditivos /alucinaciones sensoriales Temblor / mioclonías Pérdida de memoria, disfunción cognitiva (ej: “niebla cerebral”), alteración del estado mental (delirio)
Corazón	Taquicardia
Ojos	Sequedad ocular Dificultad en la acomodación ocular Sensibilidad a la luz intensa (pupilas dilatadas)
Tracto gastrointestinal	Alteración del vaciado gástrico / aumento del reflujo esofágico Estreñimiento
Boca	Sequedad de boca / disartria Importante deterioro de los dientes Disfagia por falta de saliva
Piel	Disminución de la sudoración / piel seca
Vejiga	Dificultad en el inicio de la micción / alteración en el vaciado vesical Retención urinaria / incontinencia por rebosamiento

El borrador de este artículo fue enviado para su revisión a 130 expertos y médicos de atención primaria con el objeto de corregir cualquier imprecisión y asegurar que la información fuera concisa y relevante para los clínicos.

Therapeutics Initiative se financia desde el Ministerio de Salud de British Columbia a través de una beca a la Universidad de British Columbia. Therapeutics Initiative ofrece consejo basado en la evidencia sobre farmacoterapia y no es responsable del diseño o ejecución de las políticas provinciales sobre medicamentos.

Referencias

1. <https://en.wikipedia.org/wiki/Anticholinergic>; Montastruc JL, Durrieu G, Sommet A, et al. Anticholinergics, antimuscarinics or atropinics? About the words in pharmacology. *Br J Clin Pharmacol* 2010; 69(5): 561-2. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2010.03633.x
2. <https://en.wikipedia.org/wiki/Circe>
3. Nguyen CT, MacEntee ML, Mintzes B, Perry TL. Information for physicians and pharmacists about drugs that might cause dry mouth: A study of monographs and published literature. *Drugs and Aging* 2014; 31(1):55-65. DOI: [10.1007/s40266-013-0141-5](https://doi.org/10.1007/s40266-013-0141-5)
4. Hsu WH, Wen YW, Chen LK, Hsiao FY. Comparative Associations Between Measures of Anti-cholinergic Burden and Adverse Clinical Outcomes. *Ann Fam Med* 2017;15(6):561-9. DOI: [10.1370/afm.2131](https://doi.org/10.1370/afm.2131)
5. e.g. norquetiapine (desalkylquetiapine); see Seroquel XR (quetiapine) revised Canadian product monograph 2017, p. 44-73. <https://www.astrazeneca.ca/content/dam/az-ca/downloads/productinformation/seroquel-xr-product-monograph-en.pdf> (accessed August 28, 2018)
6. e.g. duloxetine (Cymbalta) – see Cymbalta revised product monograph 2016. https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00035593.pdf (accessed August 28, 2018)
7. <https://en.wikipedia.org/wiki/Toxidrome>
8. Gray SL, Hanlon JT. Anticholinergic medication use and dementia: latest evidence and clinical implications. *Therapeutic Advances in Drug Safety* 2016; 7(5):217–24. DOI: [10.1177/2042098616658399](https://doi.org/10.1177/2042098616658399)
9. Bali V, Chatterjee S, Carnahan RM, et al. Risk of Dementia Among Elderly Nursing Home Patients Using Paroxetine and Other Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. *Psychiatr Serv* 2015; 66(12):1333–40. DOI: [10.1176/appi.ps.201500011](https://doi.org/10.1176/appi.ps.201500011)

Toxicidad cardiovascular asociada a los inhibidores del punto de control inmunitario: un estudio observacional-retrospectivo de farmacovigilancia (*Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: an observational, retrospective, pharmacovigilance study*)

Salem JE, Manouchehri A, Moey M, Lebrun-Vignes B, Bastarache L, Pariente A et al. *The Lancet* 2018; November 12, 2018 DOI:[https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30608-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30608-9)

Traducido por Salud y Fármacos

Resumen

Los inhibidores del punto de control inmunitario (ICIs) han mejorado sustancialmente los resultados clínicos del tratamiento de múltiples tipos de cáncer y se utilizan cada vez más en etapas tempranas de la enfermedad y en combinación con diferentes inmunoterapias. Sin embargo, los ICIs también pueden causar

eventos adversos graves o fatales relacionados con el sistema inmunológico (irAE). El objetivo de este estudio fue identificar y caracterizar las enfermedades cardiovasculares que se asocian de forma significativa con los ICIs.

Métodos: Para este estudio observacional, retrospectivo de farmacovigilancia, utilizamos VigiBase, la base de datos de la OMS que contiene todos los informes de seguridad que han reportado individuos de todo el mundo, y comparamos los reportes de eventos adversos cardiovasculares en pacientes que recibieron ICIs (subgrupo ICI) con todos los informes de los mismos eventos adversos que había en la base de datos. Este estudio incluyó todos los irAEs cardiovasculares clasificados por búsquedas grupales según el Diccionario Médico para Actividades Regulatorias (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*), desde el inicio de la base de datos, el 14 de noviembre de 1967, y el 2 de enero de 2018. Se evaluó la asociación entre los ICIs y los eventos adversos cardiovasculares utilizando la proporción de probabilidad (u odds ratio ROR) y el componente de información (information component -IC). IC es el valor de un indicador de falta de proporcionalidad en los informes bayesianos que comparan los valores observados y los esperados para encontrar asociaciones entre fármacos y eventos adversos. IC₀₂₅ es el extremo inferior del 95% del intervalo de credibilidad del IC, y un valor de IC₀₂₅ superior a cero se considera significativo. Este estudio está registrado en ClinicalTrials.gov con el número NCT03387540.

Resultados: En VigiBase se identificaron 31.321 eventos adversos en pacientes que recibieron ICIs y 16.343.451 eventos adversos en pacientes tratados con cualquier medicamento (base de datos completa). En comparación con la base de datos completa, el tratamiento con ICIs se asoció con una mayor notificación de miocarditis (5.515 informes en la base de datos completa frente a 122 en los tratados con ICIs, ROR 11,21 [95% CI 9,36–13,43]; IC₀₂₅ 3,20), enfermedades pericárdicas (12.800 vs 95, 3,80 [3,08–4,62]; IC₀₂₅ 1,63), y vasculitis (33.289 vs 82, 1,56 [1,25–1,94]; IC₀₂₅ 0,03), incluyendo la arteritis temporal

(696 vs 18, 12,99 [8,12–20,77]; IC₀₂₅ 2,59) y la polimialgia reumática (1.709 vs 16, 5,13 [3,13–8,40]; IC₀₂₅ 1,33). Las enfermedades pericárdicas se notificaron con mayor frecuencia en pacientes con cáncer de pulmón (49 [56%] de 87 pacientes), mientras que la miocarditis (en 42 [41%] de 103 pacientes) y la vasculitis (en 42 [60%] de 70 pacientes) se informaron con mayor frecuencia en pacientes con melanoma (prueba de χ^2 para la comparación global de subgrupos, $p < 0,0001$). La arteritis temporal afectó la visión en cinco (28%) de 18 pacientes. Los irAEs cardiovasculares fueron graves en la mayoría de los casos (> 80%), y provocaron la muerte en 61 (50%) de los 122 casos de miocarditis, en 20 (21%) de 95 casos de enfermedad pericárdica y en cinco (6%) de los 82 casos de vasculitis (Prueba χ^2 para la comparación global entre enfermedades pericárdicas, miocarditis y vasculitis, $p < 0,0001$).

Interpretación: El tratamiento con ICIs puede ocasionar enfermedades inflamatorias cardiovasculares graves e incapacitantes poco después del inicio de la terapia. Además de la miocarditis potencialmente mortal, pueden producir enfermedades pericárdicas y arteritis temporal con riesgo de ceguera. Estos eventos deben considerarse al tratar al paciente y al diseñar ensayos clínicos combinados (es decir, combinaciones de diferentes inmunoterapias, así como inmunoterapias y quimioterapia).

Financiamiento: El Cancer Institut Thématique Multi-Organisme of the French National Alliance for Life and Health Sciences (AVIESAN) Plan Cancer 2014–2019; Instituto Nacional del Cáncer de EE. UU., Institutos Nacionales de Salud; el Fondo para el melanoma James C. Bradford Jr. y la Fundación para la Investigación del Melanoma.

Gabapentina y riesgo de depresión respiratoria grave (*Gabapentin and risk of severe respiratory depression*)

Drug and Therapeutics Bulletin (DTB) 2018;56:3-4.

<http://dx.doi.org/10.1136/dtb.2018.1.0571>

Traducido por Salud y Fármacos

En una actualización reciente de la base de datos sobre la seguridad de los medicamentos, la Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios del Reino Unido (MHRA) advirtió sobre un riesgo raro de depresión respiratoria grave con el consumo de gabapentina, con o sin uso concomitante de opioides [1]. En Inglaterra, se dispensaron 6,5 millones de recetas de gabapentina en 2016 [2].

Informes de pacientes que desarrollaron depresión respiratoria sin el uso concomitante de opioides detonaron una revisión europea de la gabapentina. Esta reacción ya se había documentado al usar concomitantemente gabapentina con opioides [3]. Según la evidencia disponible, la revisión recomendó que se haga una enmienda a la ficha técnica de la gabapentina para incluir advertencias sobre la depresión respiratoria grave, que puede afectar hasta uno de 1.000 pacientes.

Se aconseja a los profesionales de la salud que: [1]

- sean conscientes del riesgo de depresión del SNC, incluyendo la depresión respiratoria grave, con el uso de gabapentina;

- consideren si se requiere ajustar la dosis en pacientes con mayor riesgo de depresión respiratoria, incluyendo personas mayores, pacientes con función respiratoria comprometida, enfermedad respiratoria o neurológica o insuficiencia renal y pacientes que toman otros depresores del SNC; y
- reportar cualquier sospecha de reacciones adversas en una tarjeta amarilla.

La información sobre el producto, la gabapentina, se está actualizando para incluir advertencias sobre problemas respiratorios [4]. El folleto de información para el paciente indica que la gabapentina puede causar "problemas respiratorios que, si son graves pueden requerir el uso de los servicios de urgencias y cuidados intensivos para restaurar la respiración normal"[5]. El folleto también informa a los pacientes que deben buscar ayuda médica si tienen problemas para respirar o si están respirando superficialmente.

También se recuerda a los médicos que el riesgo aumenta cuando se prescribe gabapentina a pacientes que requieren utilizar opioides simultáneamente. Se debe observar cuidadosamente a los pacientes para detectar signos de depresión del SNC, como

somnolencia, sedación y depresión respiratoria, y la dosis de gabapentina o de opioide debe reducirse adecuadamente.

Comentario: Los profesionales de la salud deben asegurarse de estar familiarizados con las advertencias de seguridad actualizadas para la gabapentina.

Referencias

1. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, 2017. Gabapentin (Neurontin): risk of severe respiratory depression. Drug Safety Update 2017; 11 (3):2 [online]. Available: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/gabapentin-neurontin-risk-of-severe-respiratory-depression> [Accessed 13 December 2017].

2. NHS Digital, 2017. Prescription cost analysis England 2016 [online]. Available: <https://digital.nhs.uk/catalogue/PUB23631> [Accessed 13 December 2017].
3. European Medicines Agency, 2017. PRAC recommendations on signals [online]. Available: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/PRAC_recommendation_on_signal/2017/06/WC500229504.pdf [Accessed 13 December 2017].
4. Neurontin 100mg hard capsules. Summary of Product Characteristics, UK. Pfizer Ltd, September 2017.
5. Pfizer Limited, 2017. Package leaflet: information for the user Neurontin 100mg, 300mg & 400mg hard capsules 600mg & 800mg film-coated tablets [online]. Available: https://www.medicines.org.uk/emc/PIL.17096.lat_est.pdf [Accessed 13 December 2017].

Nivolumab y pembrolizumab: cardiomiopatía

Revue Prescrire 2018; 38(413):188-189

Traducido por Salud y Fármacos

Nivolumab y pembrolizumab son anticuerpos monoclonales que bloquean los receptores PD-1 (muerte celular programada tipo 1) localizados, concretamente, en los linfocitos T. De este modo, aumentan la actividad de estas células, que actúan contra las células tumorales. Son inmunoestimulantes que se emplean en varios tipos de cáncer [1,2].

El Centro de Farmacovigilancia Regional en Marsella (Francia) analizó los informes de cardiomiopatía atribuidos a nivolumab o pembrolizumab que se registraron en la base de datos de farmacovigilancia francesa entre el 1 de septiembre de 2015 y el 31 de diciembre de 2016 [3].

En total, se identificaron 10 casos de cardiomiopatía en pacientes con edades entre 32 y 88 años: ocho casos con nivolumab y dos casos con pembrolizumab [3]. Dos pacientes también se expusieron a ipilimumab, un anticuerpo monoclonal que estimula la proliferación y activación de los linfocitos T mediante otro mecanismo de acción [4]. Los pacientes presentaban melanoma (5 casos), cáncer de pulmón de células no pequeñas (4 casos), o linfoma de Hodgkin (1 caso).

Los trastornos cardíacos aparecieron una mediana de 21 días tras el inicio del tratamiento (rango: 1 día a 6 meses). El resultado, solo conocido en ocho pacientes, fue una clara mejora o resolución de los trastornos tras la administración de corticoides en cinco pacientes, sin mejora en un paciente y fallecimiento de dos pacientes de 72 y 88 años [3].

El mismo equipo identificó otros ocho casos publicados de pacientes que desarrollaron cardiomiopatía: tres con nivolumab, dos con pembrolizumab y tres con la combinación nivolumab + ipilimumab [3].

Análisis de estos informes revelaron varios elementos comunes: inicio frecuente en el primer ciclo de tratamiento, rápido deterioro de la función ventricular izquierda, sin antecedentes de cardiopatía en la mayoría de los casos, y signos de miositis en varios casos [3].

A comienzos de 2018, el resumen de disponibilidad pública incluido en la base europea de datos de farmacovigilancia

contenía 30 casos de miocarditis y siete casos de cardiomiopatías atribuidos a pembrolizumab [5].

Un mecanismo autoinmune subyace en la cardiomiopatía, y está relacionado con la activación linfocitaria y la infiltración del miocardio por linfocitos T. La combinación de nivolumab con ipilimumab parece aumentar el riesgo de miocarditis [6-10].

En la práctica. Estos fármacos anti-PD-1 contra el cáncer son recientes y sus efectos adversos aún apenas se conocen, pero parecen ser principalmente de tipo inmunitario. Resulta de particular importancia establecer la conexión entre estos efectos adversos y los fármacos administrados, así como estimular su notificación a los centros regionales de farmacovigilancia.

Referencias

1. Prescrire Rédaction "1-4-6. Patients sous nivolumab" *Rev Prescrire* 2018; 38 (416 suppl. Interactions médicamenteuses).
2. Prescrire Editorial Staff "Pembrolizumab and metastatic or inoperable melanoma. A nivolumab me-too" *Prescrire Int* 2017; 26 (182): 118-119.
3. Rouby F et al. "Severe cardiomyopathy during anti-PD1 treatment: from French pharmacovigilance network to animal models" 38th Pharmacovigilance Meeting, Rouen: 19-21 Abril 2017. *Fundam Clin Pharmacol* 2017; 31 (suppl. 1): 75 (resumen PS2-043: texto completo 1 página).
4. Prescrire Editorial Staff "Ipilimumab and inoperable or metastatic melanoma. More evaluation needed, in both first- and second-line use" *Prescrire Int* 2015; 24 (159): 96.
5. European Medicines Agency "Suspected adverse drug reaction reports. Pembrolizumab" Enero 2018. www.adrreports.eu acceso 11 de febrero de 2018.
6. European Commission "SPC-Opdivo" 7 de junio de 2017 + "SPC-Keytruda" 27 de junio de 2017 + "SPC-Yervoy" 2 de junio de 2017: 194 páginas.
7. Johnson DB et al. "Fulminant myocarditis with combination immune checkpoint blockade" *N Engl J Med* 2016; 375 (18): 1749-1755.
8. Läubli H et al. "Acute heart failure due to autoimmune myocarditis under pembrolizumab treatment for metastatic melanoma" *J Immunother Cancer* 21 de abril de 2015; 3 (11): 6 páginas.
9. Mehta A et al. "Myocarditis as an immune-related adverse event with ipilimumab/nivolumab combination therapy for metastatic melanoma" *Melanoma Res* 2016; 26 (3): 319-320.
10. Heinzerling L et al. "Cardiotoxicity associated with CTLA4 and PD1 blocking immunotherapy" *J Immunother Cancer* 2016; 4 (50): 12 págs

Sulfadiazina argéntica en crema: efectos adversos desproporcionados*Revue Prescrire* 2018; 38 (414): 257-258

Traducido por Salud y Fármacos

● Debido a la falta de eficacia demostrada de la sulfadiazina argéntica, y a sus efectos adversos desproporcionados, la Agencia Nacional Francesa para Medicamentos y Seguridad de Productos Sanitarios (ANSM) ha recomendado restringir sus indicaciones a las quemaduras de segundo grado o más graves. Sin embargo, incluso en estas indicaciones, no se ha demostrado su utilidad.

En Francia, el agente antibacteriano sulfadiazina argéntica se ha comercializado en forma de crema desde los años 70 para su uso como antiséptico para heridas infectadas, quemaduras y “trastornos cutáneos por infecciones bacterianas primarias o aquellas con susceptibilidad a infección secundaria” [1].

Efectos adversos graves de las sulfonamidas incluso por vía cutánea. En estas indicaciones, la sulfadiazina argéntica no ha demostrado aportar valor clínico en comparación con otras opciones terapéuticas. Además, cuando se emplea para prevenir infecciones en quemaduras, su aplicación parece ralentizar la curación y aumentar el dolor [2,3].

Sulfadiazina argéntica conlleva el riesgo de efectos adversos sistémicos graves comunes a las sulfonamidas, particularmente cuando se aplica sobre la piel dañada, una gran superficie corporal, o bajo un apósito oclusivo; incluyendo trastornos hematológicos, renales y cutáneos. También se han notificado casos de alteración del nivel de consciencia y neuropatía periférica, relacionados con la absorción de la plata a través de la piel [1-4].

Hacia un uso restringido en Francia. A finales de 2017, la Agencia Nacional Francesa para Medicamentos y Seguridad de Productos Sanitarios (ANSM, por sus siglas en francés), responsable de la reevaluación de fármacos, propuso enmendar la Ficha Técnica y el prospecto informativo y añadir una contraindicación para su uso en niños menores de dos años así como la inclusión de los siguientes efectos adversos: reacciones bullosas semejantes al síndrome Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, citopenia (leucopenia, neutropenia y agranulocitosis) e insuficiencia renal [5].

El comité también propuso restringir las indicaciones enumeradas en la Ficha Técnica a la “prevención y tratamiento de infecciones surgidas durante el tratamiento de quemaduras de segundo grado o más graves”. Esto se basó únicamente en la “práctica establecida” sin pruebas de eficacia.

A fecha de 27 de febrero de 2018, ni la Ficha Técnica ni el prospecto informativo se han modificado.

La ANSM no incluyó la crema compuesta por sulfadiazina argéntica y nitrato de cerio (Flammacérium) en esta evaluación [1,5]. Esta conlleva los mismos riesgos que sulfadiazina argéntica en monoterapia y no ha demostrado ser más efectiva [6].

En la práctica. La gran mayoría de antisépticos reciben una evaluación deficiente y a menudo se utilizan en la curación de heridas y quemaduras que no pueden atribuirse claramente a algún componente particular del tratamiento. Entre los antibióticos, la sulfadiazina argéntica destaca por su perfil bien documentado de efectos adversos graves. En ausencia de estrategias terapéuticas evaluadas que muestren específicamente un balance riesgo-beneficio favorable para la sulfadiazina argéntica en ciertas indicaciones, ésta solo tiene un lugar marginal en el tratamiento, como último recurso. Para el tratamiento y prevención de infecciones, hay varias otras opciones que son menos peligrosas o más efectivas que la sulfadiazina argéntica, incluyendo la limpieza frecuente con agua y jabón, una variedad de antisépticos cutáneos, como clorhexidina, y varios antibióticos para administración tópica o sistémica.

©Prescrire

Referencias seleccionadas procedentes de la búsqueda bibliográfica de Prescrire

1. ANSM “RCP-Flammazine” 3 October 2016 + “RCP-Flammacérium” 3 de octubre de 2016: 9 páginas.
2. Prescrire Rédaction “Brûlures cutanées sans gravité d’origine thermique” *Rev Prescrire* 2011; 31 (328): 116-123.
3. Prescrire Rédaction “Antibiotiques locaux (suite): retraits et restrictions bienvenus dans les infections cutanées” *Rev Prescrire* 2009; 29 (305): 181-182.
4. Prescrire Rédaction “Troubles neurologiques après applications de sulfadiazine argentique” *Rev Prescrire* 1999; 19 (192): 125.
5. ANSM “Retour sur la séance du 19 décembre 2017 de la Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé” 9 de enero de 2018: 5 páginas.
6. “Cerous nitrate”. In: “Martindale The Complete Drug Reference” The Pharmaceutical Press, Londres. www.medicinescomplete.com acceso 24 de febrero de 2018: 45 páginas.

Diabetes tipo 2*Revue Prescrire* 2018; 38(415):376-377

Traducido por Salud y Fármacos

Canagliflozina: beneficio cardiovascular mínimo y aumento de amputaciones y cetoacidosis

● Los resultados de dos ensayos aleatorizados controlados con placebo de canagliflozina, con unos 10.000 pacientes con diabetes tipo 2, la mitad con un seguimiento superior a dos años, mostraron que el efecto de la canagliflozina en la

prevención de eventos cardiovasculares es mínimo. Por otra parte, la canagliflozina aumentó la incidencia de complicaciones graves de la diabetes (amputaciones y cetoacidosis) así como las fracturas.

Canagliflozina (Invokana^o), un hipoglucemiante inhibidor del co-transportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2), se autorizó en la

Unión Europea en 2013 para el tratamiento de pacientes con diabetes tipo 2. Su acción hipoglucémica es moderada, a la vez que conlleva un riesgo de cetoacidosis, insuficiencia renal y efectos adversos relacionados con la glucosuria y el resultante aumento de la diuresis (hipotensión, deshidratación, infecciones urogenitales). También se ha sugerido un aumento de la incidencia de cáncer de próstata, fracturas y amputaciones durante el tratamiento con canagliflozina [1-3].

La evaluación inicial no incluyó ningún ensayo que analizara el efecto de canagliflozina en la prevención de complicaciones clínicas de las diabetes [1]. En respuesta a una solicitud de la Agencia del Medicamento de Estados Unidos, la compañía que tiene el permiso de comercialización realizó dos ensayos aleatorizados, de doble ciego, y controlados con placebo con protocolos similares, que se diseñaron para evaluar los efectos cardiovasculares de la canagliflozina (los ensayos Canvas y Canvas-R). Los resultados del análisis combinado de estos ensayos se publicaron a mediados de 2017 [4].

Sin efecto sobre la mortalidad. Estos ensayos incluyeron un total de 10.142 pacientes con diabetes tipo 2, con 63 años de media, y con un nivel de hemoglobina glicosilada (HbA1c) entre 7% y 10,5%. Dos tercios de los pacientes tenían antecedentes de enfermedades cardiovasculares. Los otros pacientes presentaban al menos dos factores de riesgo cardiovascular: diabetes de 10 o más años de duración, presión arterial sistólica superior a 140 mmHg a pesar de recibir tratamiento antihipertensivo, y hábito tabáquico [4].

La mitad de los pacientes recibieron seguimiento durante al menos 2,4 años. Durante el seguimiento, se produjo uno de los eventos incluidos en la medida principal de resultados (variable compuesta de fallecimiento por causas cardiovasculares, infarto de miocardio no mortal, o ictus no mortal) en 27 por cada 1.000 pacientes al año, como media, en los grupos de canagliflozina en comparación con 32 por cada 1.000 pacientes en los grupos placebo ($p = 0,02$). Sin embargo, cuando se consideraron por separado los eventos individuales incluidos en la medida principal de resultados, la reducción no fue estadísticamente significativa en los grupos de canagliflozina [4].

Un aumento de amputaciones y cetoacidosis. Las amputaciones de piernas, pies y dedos fueron más frecuentes en los grupos de canagliflozina con una media de seis amputaciones por cada 1.000 pacientes al año, frente a tres casos por cada 1.000 en los grupos placebo [4].

Se produjeron 16 fracturas por cada 1.000 pacientes al año en los grupos canagliflozina frente a 12 por cada 1.000 pacientes en los grupos placebo [4].

Aunque los episodios de cetoacidosis diabética son muy raros, se notificaron con más frecuencia en los grupos de canagliflozina, con una frecuencia anual de seis casos por cada 10.000 pacientes frente a tres casos por cada 10.000 en los grupos placebo [4]. La incidencia de cáncer de próstata fue similar en ambos grupos: aproximadamente un caso de cáncer al año por cada 1.000 pacientes [4].

En la práctica. En el análisis combinado de dos ensayos clínicos con unos 10.000 pacientes con diabetes tipo 2, canagliflozina pareció reducir ligeramente el riesgo cardiovascular, pero se asoció con un aumento de amputaciones y cetoacidosis, que son complicaciones graves de la diabetes, así como un aumento del número de fracturas.

Es probable que fuera del contexto limitado de un ensayo clínico, sin hacer una selección minuciosa de pacientes para el ensayo y con un seguimiento menor, el efecto de canagliflozina en la prevención de eventos cardiovasculares fuera virtualmente nulo, con efectos adversos más frecuentes. Esto justifica la retirada de canagliflozina de la lista de opciones terapéuticas.

Búsqueda bibliográfica de Prescrire hasta el 20 de febrero de 2018

1. Prescrire Editorial Staff "Canagliflozin. A "me-too" of the dangerous dapagliflozin" *Prescrire Int* 2015; 24 (157): 33-35.
2. Prescrire Editorial Staff "Gliflozins: ketoacidosis" *Prescrire Int* 2016; 25 (169): 68.
3. Prescrire Rédaction "4-1-10. Patients sous dapagliflozine, canagliflozine ou empagliflozine" *Rev Prescrire* 2018; 38 (416 suppl. Interactions médicamenteuses).
4. Neal B et al. "Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes" *N Engl J Med* 2017; 377(7): 644-657 + anexos: 38 páginas.

Solicitud y Retiros del Mercado

Telitromicina: una bienvenida retirada del mercado

Revue Prescrire 2018; 38 (417): 510

Traducido por Salud y Fármacos

Sanofi Aventis retiró el antibiótico macrólido telitromicina (Ketek[®]) del mercado mundial a comienzos de 2018, alegando motivos económicos [1].

La retirada del mercado de este antibiótico supone una gran noticia para los pacientes porque su balance riesgo-beneficio es negativo. *Prescrire* desaconsejaba el uso de telitromicina desde 2002 [2]. No es un fármaco más efectivo que otros antibióticos macrólidos, pero conlleva un aumento del riesgo de prolongación del intervalo QT, hepatitis, trastornos visuales y síncope [3].

Bibliografía

1. Vidal News "Ketec (télithromycine): arrêt de commercialisation internationale" 19 de abril de 2018: 4 páginas.
2. "Telithromycin: a needless addition to the other macrolides" *Prescrire Int* 2003; 12 (63):8-11.
3. "Towards better patient care: drugs to avoid in 2018" *Prescrire Int* 2018; 27 (192): 107-109.

Vacuna de la influenza. **Rechazan lotes de vacunas contra la gripe de Sanofi porque inspectores en Taiwán y Hong Kong encontraron impurezas: informes** (*Sanofi flu vaccine batches rejected after inspectors in Taiwan, Hong Kong find impurities: reports*)

Eric Sagonowsky |

FiercePharma, 27 de noviembre de 2018

<https://www.fiercepharma.com/pharma/sanofi-flu-vaccine-batches-returned-after-taiwanese-inspectors-find-impurities-report>

Traducido por Salud y Fármacos

Después de que un problema de fabricación provocara que los reguladores chinos suspendieran temporalmente las importaciones de la vacuna pediátrica Pentaxim de Sanofi a principios de este año, las autoridades de Taiwán y Hong Kong devolvieron varios lotes de vacunas contra la gripe fabricadas por este importante laboratorio global.

Según Focus Taiwan, en octubre Taiwan importó lotes de vacunas contra la gripe con más de medio millón de dosis. Según esa publicación, los empleados de la FDA de Taiwan descubrieron durante una inspección que algunas dosis, en lugar de ser translúcidas e incoloras, tenían materia blanca y negra en suspensión.

Ninguna de las vacunas llegó a ser distribuida al público, dijeron las autoridades a Focus Taiwan.

Sanofi expresó su pesar en una declaración a Focus Taiwan y dijo que una vez haya analizado la situación publicará un informe sobre los lotes involucrados.

Según el South China Morning Post, la misma semana, las autoridades de Hong Kong devolvieron un lote que contenía 175,000 dosis. Además, la publicación informaba de que alrededor de 75,000 dosis habían sido enviadas a clínicas y administradas.

Este no es el único contratiempo de fabricación que Sanofi ha tenido este año en la región. En mayo, cuando varios lotes fallaron las pruebas, la compañía informó que los problemas de Pentaxim en China afectaron sus resultados financieros. En respuesta, los funcionarios chinos detuvieron nuevos envíos.

En lo que va del año, las autoridades de Taiwán han comprado más de seis millones de dosis de vacunas contra la gripe a Sanofi y al fabricante nacional Adimmune Corp, según Focus Taiwan. El gobierno de Taiwán pone a disposición de todas las personas mayores de 50 años vacunas contra la gripe, además de para las

mujeres embarazadas, niños y otras personas con mayor riesgo de contraer la gripe.

Sanofi es el mayor fabricante de vacunas contra la gripe del mundo. El año pasado, la compañía generó €1.589 millones (US\$1.800 millones) en ventas de vacunas contra la gripe.

Mientras tanto, en China, después de que recientes escándalos sacudieran la confianza del público en las vacunas, las autoridades están tomando medidas enérgicas para asegurar la calidad de la vacuna. La última controversia se produjo este verano, cuando los reguladores chinos encontraron problemas en la integridad de datos durante una inspección por sorpresa en Changchun Changsheng Life Sciences. El episodio desencadenó una controversia sobre las vacunas contra la rabia a nivel nacional que ocasionó arrestos de ejecutivos de la compañía, además de renuncias, degradaciones y despidos de funcionarios del gobierno.

Los funcionarios eventualmente multaron a la compañía con US\$1.300 millones y volvieron a inspeccionar a todos los demás fabricantes de vacunas en el país. Ahora, el Financial Times informa que estas inspecciones más estrictas han ocasionado una escasez de vacunas contra la gripe en China.

Valsartán. Retirada de lotes en el mercado de EE UU
Salud y Fármacos, 16 de enero de 2019

Las compañías farmacéuticas y la FDA siguen retirando lotes de valsartán del mercado estadounidense. En este enlace se puede ver la lista de productos que han sido retirados del mercado <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM615703.pdf>

Los productos que contienen valsartán y no han sido retirados del mercado estadounidense aparecen en este enlace <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM615704.pdf>

Los límites tolerables de nitrosamina en bloqueantes del receptor II de la angiotensina se encuentran en <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm613916.htm>

Solicitudes y Cambios al Etiquetado/Ficha Técnica

Alemtuzumab. La FDA advierte acerca de los riesgos graves de accidente cerebrovascular y desgarro de las paredes de los vasos sanguíneos con el medicamento para la esclerosis múltiple Lemtrada

FDA, 29 de noviembre de 2018

<https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm627895.htm>

La FDA advierte que han ocurrido casos poco frecuentes pero graves de accidente cerebrovascular y desgarros del revestimiento de las arterias de la cabeza y el cuello en pacientes con esclerosis múltiple (EM) poco después de recibir Lemtrada (alemtuzumab). Estos problemas pueden derivar en una incapacidad permanente e incluso la muerte. Como resultado, hemos agregado una nueva advertencia sobre estos riesgos a la información farmacológica en la [etiqueta del medicamento](#) y

la [Guía del Medicamento](#) para el paciente. También hemos agregado el riesgo de accidente cerebrovascular al *Recuadro de advertencia* existente, la advertencia más enfática de la FDA.

Lemtrada es uno de los varios medicamentos utilizados para el tratamiento de formas de EM que pueden mejorar y luego empeorar (recaída) y fue aprobado en los Estados Unidos en 2014. Los profesionales de la salud deben administrar Lemtrada por vía intravenosa (IV).

Alemtuzumab también está aprobado con el nombre comercial Campath, que fue aprobado en mayo de 2001 para tratar un tipo de cáncer llamado leucemia linfocítica crónica (LLC) de células B. La [etiqueta del medicamento de Campath](#) también se

actualizará para incluir estos riesgos en la sección *Reacciones adversas en Experiencia posterior a la comercialización*.

Los pacientes o sus cuidadores deben procurar tratamiento de emergencia lo más pronto posible si el paciente presenta indicios o síntomas de un accidente cerebrovascular o desgarras en el revestimiento de las arterias de la cabeza y el cuello, denominados disección arterial, entre ellos:

- Entumecimiento o debilidad repentinos en el rostro, los brazos o las piernas, especialmente si ocurre en un solo lado del cuerpo.
- Confusión repentina, dificultad para hablar o dificultad para entender lo que le dicen.
- Dificultad repentina para ver en uno o ambos ojos.
- Dificultad repentina para caminar, mareos o pérdida del equilibrio o la coordinación.
- Dolor de cabeza o de cuello repentino y grave.

La mayoría de los pacientes que reciben Lemtrada que han sufrido un accidente cerebrovascular o desgarras en los revestimientos de las arterias experimentaron síntomas dentro de las 24 horas después de la administración de Lemtrada. Un paciente reportó síntomas que ocurrieron 3 días después del tratamiento.

Los profesionales de la salud deben aconsejar a los pacientes en cada infusión de Lemtrada que procuren atención médica de emergencia de inmediato si experimentan síntomas de accidente cerebrovascular isquémico o hemorrágico o disección de las arterias cervicocefálicas. El diagnóstico a menudo se complica debido a que los síntomas tempranos, como dolor de cabeza y dolor de cuello, no son específicos. Evalúe con prontitud a los pacientes que se quejan de síntomas consistentes con estas afecciones.

En los casi cinco años desde la aprobación de la FDA de Lemtrada en 2014 para tratar las formas recurrentes de EM, identificamos 13 casos en el mundo de accidente cerebrovascular isquémico y hemorrágico o disección arterial que ocurrieron poco después de que el paciente recibiera Lemtrada (consulte el Resumen de datos). Este número incluye solo los reportes presentados ante la FDA,* por lo que pueden haber ocurrido casos adicionales que desconocemos. Doce de estos casos reportaron síntomas dentro de las 24 horas de recibir Lemtrada. Como resultado, hemos agregado una nueva advertencia acerca de este riesgo en la sección *Advertencias y precauciones* de la información farmacológica en la etiqueta del medicamento. También hemos agregado el riesgo de accidente cerebrovascular al Recuadro de advertencia existente, la advertencia más enfática de la FDA.

Fingolimod. La FDA advierte acerca de un empeoramiento grave de la esclerosis múltiple luego de interrumpir el medicamento Gilenya

FDA, 20 de noviembre de 2018

<https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm627404.htm>

La FDA advierte que, cuando se interrumpe el medicamento Gilenya (fingolimod) para la esclerosis múltiple (EM), la enfermedad puede empeorar mucho más que antes de haber

iniciado el medicamento o mientras se lo estaba tomando. Este empeoramiento de la EM es poco frecuente, pero puede ocasionar una discapacidad permanente. Como consecuencia, hemos incorporado una nueva advertencia acerca de este riesgo a la información farmacológica de la [etiqueta del medicamento](#) de [Gilenya y la Guía del Medicamento](#) para el paciente.

Gilenya es uno de los varios medicamentos aprobados para el tratamiento de una forma recidiva de la EM, que consta de períodos de tiempo en que los síntomas de la EM empeoran. El medicamento se aprobó en los Estados Unidos en 2010.

Los profesionales de la salud deben informar a los pacientes antes de iniciar el tratamiento acerca del riesgo potencial de un incremento grave de la discapacidad luego de interrumpir Gilenya. Cuando se interrumpe Gilenya, se debe observar cuidadosamente a los pacientes para detectar evidencia de una exacerbación de la EM y tratarla adecuadamente. Se debe informar a los pacientes que procuren atención médica inmediata si aparecen síntomas nuevos de la EM o si estos empeoran luego de interrumpir Gilenya.

Los pacientes deben contactar a su profesional de la salud de inmediato si experimentan síntomas de la EM nuevos o estos empeoran luego de interrumpir el tratamiento con Gilenya. Estos síntomas varían e incluyen debilidad nueva o que empeora, aumento de la dificultad para usar los brazos o las piernas o cambios en el razonamiento, la vista o el equilibrio. El tratamiento con Gilenya puede tener que interrumpirse por motivos como reacciones adversas al medicamento, embarazo planificado o no planificado o porque el medicamento no está actuando. Sin embargo, los pacientes no deben dejar de tomarlo sin primero hablar con los profesionales que se los recetaron, ya que interrumpir el tratamiento puede ocasionar el empeoramiento de los síntomas de la EM.

En los 8 años desde la aprobación de Gilenya en septiembre de 2010, identificamos 35 casos de un aumento grave de la discapacidad, acompañada por la presencia de múltiples lesiones nuevas en las imágenes por resonancia magnética (IRM) que ocurrieron de 2 a 24 semanas luego de la interrupción de Gilenya. La mayoría de los pacientes experimentaron este empeoramiento en las primeras 12 semanas luego de la interrupción. Nuestros análisis incluyen únicamente los reportes presentados ante la FDA* y los encontrados en la bibliografía médica, por lo que es posible que existan casos adicionales que desconocemos. El grave aumento de la discapacidad en estos pacientes fue más intenso que las recidivas típicas de la EM y, en casos donde la discapacidad inicial era conocida, aparecía no relacionada con el estado anterior de la enfermedad de los pacientes. Varios pacientes que eran capaces de caminar sin asistencia antes de la interrupción de Gilenya llegaron a necesitar silla de ruedas o se convirtieron por completo en pacientes postrados. En pacientes que experimentaron el empeoramiento de la discapacidad luego de interrumpir Gilenya, la recuperación fue diversa. Diecisiete pacientes tuvieron una recuperación parcial, 8 experimentaron una discapacidad permanente o no se recuperaron y 6 finalmente retornaron al nivel de discapacidad que tenían antes del tratamiento con Gilenya o durante él.

Anteriormente comunicamos la información de seguridad acerca de Gilenya en [agosto de 2015](#) y [agosto de 2013](#) (infección cerebral infrecuente), [mayo de 2012](#) (revisión de las recomendaciones de monitoreo cardiovascular) y [diciembre de 2011](#) (revisión de seguridad de reporte de muerte).

Quinolonas y fluoroquinolonas de administración sistémica: nuevas restricciones de uso

AEMPS, 10 de octubre de 2018

https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2018/NI_MUH_FV-14-2018-quinolonas-fluoroquinolonas.htm

Las quinolonas y fluoroquinolonas son antibióticos sintéticos utilizados para el tratamiento de un amplio espectro de infecciones bacterianas entre las que se incluyen infecciones de las vías urinarias y respiratorias, del aparato genital y gastrointestinal, así como infecciones cutáneas, óseas y articulares.

Recientemente, el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) europeo ha evaluado el impacto que las reacciones adversas incapacitantes, de duración prolongada, y potencialmente irreversibles que afectan a los sistemas nervioso y musculoesquelético, podían ocasionar sobre la relación beneficio-riesgo de este grupo farmacológico.

Entre las reacciones adversas de este tipo que afectan al sistema musculoesquelético se encuentran: tendinitis, rotura tendinosa, mialgia, debilidad muscular, artralgia y edema articular. Entre las que implican al sistema nervioso: neuropatía periférica, psicosis, ansiedad, insomnio, depresión, alucinaciones, pensamientos autolíticos, confusión, alteraciones de la audición o la visión, o de los sentidos del gusto y el olfato.

En España están disponibles medicamentos que contienen los principios activos ciprofloxacino, levofloxacino, moxifloxacino, norfloxacino, ofloxacino y ácido pipemídico.

Durante la evaluación se tuvieron en cuenta los datos disponibles sobre las reacciones adversas referidas, así como la experiencia clínica aportada por el Grupo de trabajo sobre enfermedades infecciosas de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA). De igual modo se escucharon las opiniones de profesionales sanitarios y pacientes (puede consultarse el resumen sobre la audiencia pública realizada).

Las principales conclusiones fueron las siguientes:

- Las reacciones adversas musculoesqueléticas y del sistema nervioso incapacitantes, de duración prolongada, y potencialmente irreversibles, aunque se consideran poco frecuentes, afectan a todas las quinolonas y fluoroquinolonas, constituyendo un efecto de clase.
- Debido a la gravedad de las reacciones observadas y teniendo en cuenta que pueden producirse en personas previamente sanas, cualquier prescripción de antibióticos quinolónicos o fluoroquinolónicos deberá realizarse tras una cuidadosa valoración de su relación beneficio-riesgo.
- Para los pacientes con infecciones graves por bacterias sensibles, este tipo de antibióticos continúa siendo una importante opción terapéutica.

- Por el contrario, en el caso de infecciones leves y/o autolimitadas, los beneficios de este tratamiento no superan el riesgo de sufrir las reacciones adversas mencionadas.
- Puesto que el ácido nalidíxico, cinoxacina, flumequina (no comercializados en España) y el ácido pipemídico, no conservan ninguna indicación para la que el balance beneficio-riesgo resulte favorable, se recomienda suspender su autorización de comercialización en toda la Unión Europea.

En base a lo anterior, y hasta que esta decisión no sea efectiva, se recomienda a los profesionales sanitarios:

- No prescribir antibióticos quinolónicos ni fluoroquinolónicos:
 - Para el tratamiento de infecciones leves o autolimitadas.
 - Para realizar profilaxis de la diarrea del viajero o de las infecciones recurrentes de vías urinarias bajas.
 - A pacientes con antecedentes de reacciones adversas graves tras la administración de este tipo de antibióticos.
- Utilizar quinolonas o fluoroquinolonas para el tratamiento de infecciones leves o moderadamente graves exclusivamente cuando otros antibióticos recomendados no resulten eficaces o no sean tolerados.
- Tener en cuenta a la hora de prescribir que los pacientes de edad avanzada, trasplantados o aquellos en tratamiento con corticoides presentan un mayor riesgo de sufrir lesiones tendinosas.
- Indicar a los pacientes que interrumpan el tratamiento con este tipo de antibióticos y acudan al médico en caso de que se presenten reacciones adversas de tipo musculo-esquelético o del sistema nervioso arriba mencionadas.

Las recomendaciones del PRAC deberán ser confirmadas por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMA y posteriormente hacerse efectivas mediante la correspondiente Decisión de la Comisión Europea. La AEMPS informará en caso de que la decisión final fuera diferente de las recomendaciones arriba indicadas.

Es importante recordar que la resistencia a los antibióticos representa un grave problema de salud pública, siendo el consumo de antibióticos un factor clave en el desarrollo y la propagación de las mismas. De acuerdo con los datos de consumo de 2017, las quinolonas es una de las familias de antibióticos más utilizada en el ámbito extrahospitalario (8,83% de las DHD [1] del total de antibióticos).

En este contexto, con la difusión y puesta en marcha de Programas de Optimización de uso de Antibióticos (PROA), es recomendable que se consulte con un microbiólogo o con un experto en enfermedades infecciosas que asistan en el manejo de las infecciones arriba mencionadas, así como en la selección del mejor antibiótico en cada una de las situaciones mencionadas anteriormente.

Finalmente se recuerda la importancia de notificar todas las sospechas de reacciones adversas a través del formulario electrónico disponible en la web www.notificaRAM.es.

1. Fuente: Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos (<http://www.resistenciaantibioticos.es>). DHD: Dosis diarias definidas por 1000 Habitantes y por Día; Representa el número de habitantes que han utilizado el medicamento cada día durante un periodo de tiempo.

Breves de la FDA: la FDA advierte que las fluoroquinolonas (antibiótico) pueden causar aneurisma aórtico en ciertos pacientes (*FDA In Brief: FDA warns that fluoroquinolone antibiotics can cause aortic aneurysm in certain patients*)

FDA, 20 de diciembre de 2018

<https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/FDAInBrief/ucm628956.htm>

Traducido por Salud y Fármacos

La FDA emitió hoy una Comunicación sobre Seguridad de Medicamentos (Drug Safety) advirtiendo a los profesionales de la salud que deben evitar la prescripción de fluoroquinolonas a pacientes que tienen un aneurisma aórtico o están en riesgo de tener un aneurisma aórtico, tales como pacientes con antecedentes de obstrucción de los vasos sanguíneos, aneurismas, hipertensión, ciertas afecciones genéticas como el síndrome de Marfan y el síndrome de Ehlers-Danlos, y ancianos. La FDA alienta a los pacientes a hablar con su proveedor de servicios de salud sobre el uso de fluoroquinolona y, dado su perfil de riesgo, aconseja reservar estos tratamientos solo para infecciones bacterianas que amenazan la vida.

La FDA revisó los informes de eventos adversos y los estudios observacionales publicados recientemente que muestran un mayor riesgo de aneurisma aórtico o disección asociada al uso de fluoroquinolonas, lo que puede provocar hemorragias peligrosas o incluso la muerte, aunque el riesgo es poco frecuente. Las fluoroquinolonas parecen aumentar el riesgo de aneurisma aórtico y disección a aproximadamente el doble del riesgo habitual, aunque el riesgo es bajo. La razón de este aumento del riesgo no se puede determinar, y el riesgo habitual de aneurisma aórtico puede variar según la población. Los pacientes no deben dejar de usar una fluoroquinolona recetada antes de hablar con su médico.

La FDA ha comunicado información de seguridad asociada al uso de fluoroquinolonas previamente, incluyendo en julio de 2018 (disminución significativa del azúcar en la sangre y ciertos efectos secundarios relacionados con la salud mental), julio de 2016 (efectos secundarios incapacitantes de los tendones, músculos, articulaciones, nervios y sistema nervioso central), mayo de 2016 (uso restringido para ciertas infecciones no complicadas), agosto de 2013 (neuropatía periférica) y julio de 2008 (tendinitis y rotura del tendón).

Reacciones Adversas e Interacciones

Interacciones medicamentosas graves representan un riesgo para los pacientes más vulnerables (*Serious drug-drug interactions pose a threat to most-vulnerable patients*)

David Wild

Pharmacy Practice News, 12 de diciembre de 2018

<https://www.pharmacypracticenews.com/Clinical/Article/12-18/Serious-DDIs-Pose-a-Threat-To-Most-Vulnerable-Patients/53575>

Traducido por Salud y Fármacos

Un nuevo estudio subraya el riesgo de interacciones graves entre medicamentos (DDI) en los pacientes más jóvenes, y encontró que hasta el 7,5% de los niños y adolescentes consumen varios medicamentos recetados simultáneamente, y más del 8% pueden desarrollar DDI graves (*Pediatrics* 2018; 142 [3]]: e20181042).

Afortunadamente, parte de ese riesgo puede reducirse con una mejor comunicación, señaló la investigadora principal Dima Qato, PharmD, MPH, profesora asociada del Departamento de Sistemas de Farmacia, Resultados y Políticas de la Universidad de Illinois en Chicago. "Los farmacéuticos deben preguntar a los padres de sus pacientes pediátricos sobre todos los medicamentos que sus hijos están tomando e informarles de los riesgos graves", dijo la Dra. Qato, instando a los farmacéuticos a familiarizarse con los medicamentos y las combinaciones de medicamentos más utilizadas, así como sus efectos adversos e interacciones.

La Dra. Qato y sus colegas examinaron datos de 23.152 personas de hasta 19 años, que habían participado en la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición entre 2003 y 2014. La encuesta documentó el uso de medicamentos durante las entrevistas en el hogar, y el equipo de la Dra. Qato usó Micromedex (Truven Health Analytics) para identificar posibles DDI.

El equipo de investigación encontró que en 2013-2014, el 19,8% de los niños y adolescentes usaron al menos un medicamento recetado y el 7,5% usó más de un medicamento al mismo tiempo. Los niños de 6 a 12 años tuvieron la tasa más alta de uso simultáneo de medicamentos, con un 12%; seguidos por los de 13 a 19 años, de los cuales el 10% utilizó más de un medicamento recetado. Los investigadores señalaron que la prevalencia del uso de medicamentos concurrentes en este grupo de pacientes disminuyó desde 2003-2004, cuando el 9,9% utilizaba más de un medicamento recetado al mismo tiempo.

Los investigadores hallaron que el riesgo de DDI graves era más frecuente entre las adolescentes, de las cuales el 18% tomaba múltiples medicamentos con posibles DDI graves. El equipo de la Dra. Qato informó que los medicamentos más comunes incluían un antidepresivo tricíclico y el uso simultáneo de medicamentos para tratar episodios agudos, la mayoría de las veces antibióticos macrólidos, antieméticos, antiinflamatorios no esteroideos e inhibidores de la bomba de protones.

Además, más de la mitad de las adolescentes que tomaban un antidepresivo usaban al menos dos psicotrópicos adicionales o anticonceptivos hormonales, lo que los colocaba en un riesgo hasta 10 veces mayor de pensamientos y conductas suicidas, según se ha documentado cuando se usan múltiples psicotrópicos (*Child Adolesc Psychopharmacol* 2014; 24 [2]: 83-89; *JAMA* 2018; 319 [22]: 2289-2298).

Las combinaciones psicotrópicas potencialmente peligrosas también fueron un problema en los niños. Específicamente, las combinaciones de antipsicóticos atípicos con otros medicamentos de la misma clase, como quetiapina con risperidona o aripiprazol, o con medicamentos de otras clases, como la trazodona, representaron casi la mitad de las combinaciones de medicamentos con interacciones farmacológicas potencialmente

graves entre niños de 6 y 12 años. El uso de antidepresivos, como la sertralina, con otros antidepresivos, incluyendo la trazodona o con una anfetamina, representó el 42% de las combinaciones de fármacos con DDI potenciales entre los niños de 13 a 19 años, según los investigadores.

El equipo de la Dra. Qato descubrió que los eventos adversos potencialmente más graves relacionados con DDI para todas las combinaciones de medicamentos fueron la prolongación del intervalo QT y el síndrome de serotonina. "El mayor riesgo de prolongación del intervalo QT es especialmente preocupante, dado que a menudo es asintomático e impredecible, pero puede convertirse rápidamente en una arritmia grave o muerte cardíaca súbita", dijo la Dra. Qato.

Además, dijo que las niñas son más vulnerables a la prolongación del intervalo QT inducida por fármacos y, por lo tanto, es más probable que experimenten un evento adverso al fármaco cuando se utiliza en una combinación de riesgo de cualquier tipo.

Limitaciones del estudio

Cuando se le pidió un comentario sobre el estudio a Kim Tallian, PharmD, APh, una farmacéutica senior especializada en psiquiatría del Centro Médico de la Universidad de California en San Diego, citó algunas limitaciones. Primero, señaló que el análisis analizó los DDI en lugar de los eventos adversos reales. El estudio tampoco incluyó medicamentos de venta libre (OTC) y suplementos, algunos de los cuales pueden interactuar con medicamentos.

"Los datos no muestran la imagen completa, y los médicos deben considerar esta información adicional al tomar decisiones", dijo la Dra. Tallian.

Añadió que, aunque el estudio no separó las DDI que se originan de las recetas recibidas en el entorno de pacientes hospitalizados o ambulatorios, todos los pacientes pediátricos son susceptibles a los eventos adversos relacionados con las DDI, y los farmacéuticos pueden ayudar a reducir ese riesgo. "Los farmacéuticos deben evaluar las posibles DDIs en los pacientes pediátricos en cada lugar y en cada punto de contacto, especialmente cuando tienen una o más enfermedades crónicas, y cuando están recibiendo medicamentos psicotrópicos o antibióticos, que son más propensos a las interacciones, como lo demuestra este estudio".

Además, los proveedores deben examinar y monitorear de manera rutinaria los parámetros metabólicos, así como el intervalo QTc, los electrolitos y los recuentos sanguíneos en los niños que reciben antipsicóticos, anotó.

"Los farmacéuticos pueden ayudar en este despistaje y monitoreo y pueden intervenir, cuando sea apropiado, para ayudar a reducir el riesgo a largo plazo, cuando estos niños se conviertan en adultos, de diabetes, obesidad y enfermedad cardíaca, dijo la Dra. Tallian. "Tener una imagen completa, incluyendo estos parámetros, además de saber qué tan efectiva es la medicación, nos permite tomar una decisión sobre si continuar, cambiar o suspender el medicamento".

Las fuentes no informaron ninguna relación financiera relevante

El enfoque de una farmacéutica pediátrica hacia prácticas más seguras relacionadas con medicamentos

Hannah Phan, PharmD, profesora asociada en el Departamento de Práctica de Farmacia y Ciencia y Pediatría del Centro Médico Banner University-Tucson y Diamond Children's, en Tucson, pidió mayor consenso sobre la mejor manera de monitorear y administrar las interacciones entre medicamentos (DDI) y los efectos adversos relacionados, particularmente en niños y adolescentes.

"Para mejorar el uso seguro de los medicamentos en esta población vulnerable es necesario que haya recursos para investigación y prevención", dijo la Dra. Phan, también especialista en farmacia clínica en fibrosis quística pulmonar (FQ) pediátrica y adulta, y presidente electa de la Asociación de Farmacia Pediátrica 2018-2019.

Según la Dra. Phan, en sus interacciones clínicas con pacientes pediátricos en riesgo de DDI potencialmente fatales, como la prolongación del intervalo QT y la ideación suicida, la coproducción de planes de atención ha sido esencial. "En estos casos, trabajo con mi equipo de atención, pacientes y cuidadores, y discuto los riesgos y beneficios potenciales de una combinación dada de medicamentos, y juntos examinamos las opciones para minimizar los efectos adversos, incluyendo el desarrollo de un plan de monitoreo y seguimiento".

La participación de pacientes y cuidadores ayuda a mejorar su comprensión del tratamiento y aumenta la probabilidad de que se adhieran a las medidas de seguridad cuando cuidan al paciente y gestionan sus medicamentos, dijo.

"Colaborar con los pacientes y sus cuidadores y sus familias es un componente clave", dijo la Dra. Phan, quien agregó que el desarrollo y el establecimiento de planes de atención, incluyendo la monitorización de la terapia, "deben ser parte de la atención general".

La Dra. Phan señaló que, aunque el riesgo de DDI y eventos adversos se mitiga algo en el entorno de los pacientes hospitalizados, donde los pacientes pueden ser vigilados de cerca, el monitoreo de los pacientes ambulatorios puede ser más desafiante. Eso se debe a que las medidas completas, como las pruebas de laboratorio, recaen en el cuidador del paciente pediátrico, explicó. "Por lo tanto, es importante establecer una relación de colaboración con los pacientes y sus cuidadores. Sin su colaboración en el cuidado, no se puede lograr un monitoreo y seguimiento exitosos".

A nivel institucional, la Dra. Phan cree que los farmacéuticos pediátricos deberían participar en el desarrollo de políticas y prácticas de uso de medicamentos para pacientes pediátricos, ya que están capacitados para optimizar la seguridad de los medicamentos en niños y adolescentes.

Además, con su conocimiento especializado sobre la seguridad de los medicamentos en esta población, los farmacéuticos pediátricos deben formar parte de cualquier equipo de atención médica que trate a niños y jóvenes con necesidades especiales de salud, como aquellos con una o más afecciones crónicas, enfatizó la Dra. Phan.

Como nota positiva, agregó que, si bien los farmacéuticos pediátricos anteriormente se encontraban principalmente en el ámbito hospitalario, se están convirtiendo en miembros más destacados de las clínicas de atención ambulatoria y de tratamiento de enfermedades crónicas. Por ejemplo, ahora hay más centros de atención pediátrica de la FQ que incluyen a un farmacéutico pediátrico en sus equipos de atención, dijo.

“La incorporación de farmacéuticos pediátricos a estos equipos ha brindado una vía adicional de experiencia para identificar y manejar las interacciones entre medicamentos, lo cual es imperativo en la era de los moduladores de los reguladores de la conductancia transmembrana de la FQ, una clase de medicamentos para la FQ que puede generar diversas interacciones entre los medicamentos”.

La Dra Phan no informó ninguna relación financiera relevante

Disfunción sexual persistente: antidepresivos, finasterida y retinoides

Butletí Groc 2018; 31 (2)

<https://www.icf.uab.cat/assets/pdf/productes/bg/es/bg312.18e.pdf>

Varios grupos de fármacos pueden afectar la función sexual: antihipertensivos, antidepresivos, antipsicóticos y antiandrógenos, entre otros. Las drogas de uso más común (alcohol, cocaína y otros estimulantes y alucinógenos) también son causa frecuente de problemas sexuales. Fármacos y drogas pueden afectar el deseo, la excitación o el orgasmo. La falta de deseo, la falta de lubricación en mujeres, la disfunción eréctil y la eyaculación prematura, retrógrada o ausente en hombres, la anorgasmia y el dolor en los genitales afectan a paciente y pareja.

Generalmente, este efecto adverso desaparece al retirar el fármaco. Sin embargo, en algunos pacientes estos síntomas pueden persistir, incluso años tras suspender el tratamiento. En este número revisamos los efectos sobre la sexualidad que pueden aparecer tras un tratamiento con antidepresivos, finasterida y retinoides.

Ver la información completa en el enlace que aparece en el encabezado.

¿Tiene dolor? Podría ser su medicamento de venta con receta (*In pain? It could be your prescription drugs*)

Richard Marini

San Antonio Express News, 5 de diciembre de 2018

<https://www.expressnews.com/lifestyle/article/In-pain-It-could-be-your-prescription-drugs-13443170.php>

Traducido por Salud y Fármacos

Es frecuente que la gente recurra al botiquín para tratar su dolor. Pero sorprendentemente, los medicamentos de venta con receta que tienen en ese gabinete también pueden causar dolor.

Algunas veces el dolor puede ser insignificante, especialmente en comparación con los beneficios del medicamento. Sin embargo, otras veces, puede ser grave y puede persistir durante mucho tiempo después de dejar de tomar el medicamento.

En cualquier caso, no se lo calle.

"Si comienza a sentir un dolor que no había tenido antes, especialmente tras comenzar a consumir un medicamento nuevo, es importante que lo comunique a su médico", dijo Phillip Morris, director interino de farmacia del Centro Médico Christus Santa Rosa. "No asuma que es algo que tiene que soportar".

Fíjese en dónde siente el dolor, cómo lo siente (constante, agudo, con hormigueo) y cuándo ocurre, especialmente en relación con cuándo consume el medicamento. Esto puede facilitar que su médico determine si el dolor se debe al medicamento u a otras causas.

"La buena noticia es que, en la mayoría de los casos, existe un medicamento alternativo o una estrategia que puede ayudar a reducir o detener el dolor", dijo Raymond G. Mattes, residente de farmacoterapia de la Universidad del Incarnate World.

Tanto Morris como Mattes insisten en que los pacientes no deben dejar de tomar medicamentos recetados ni ajustar la dosis sin consultar primero con un médico o farmacéutico.

A continuación, se presentan algunos tipos de dolor inducidos por medicamentos y los medicamentos que pueden causarlos:

Dolor corporal

Estatinas Estos medicamentos para reducir el colesterol están entre los que más se recetan en EE UU. Según la Escuela de Medicina de Harvard, entre el 15 y el 20% de los que los consumen desarrollarán mialgia o dolor muscular.

Afortunadamente, existen varias estatinas, como atorvastatina (Lipitor), rosuvastatina (Crestor) y simvastatina (Zocor), por lo que su médico puede cambiarle la receta o reducir la dosis para ver si el dolor desaparece.

También podría intentar redoblar su esfuerzo en hacer cambios de estilo de vida que puedan disminuir su colesterol, incluyendo comer mejor y hacer más ejercicio. Aunque esto no funcione, estará más saludable por el esfuerzo.

Se desconoce por qué las estatinas causan mialgia. Una teoría sostiene que los medicamentos agotan la cantidad de coenzima Q10 del organismo, un nutriente que se produce naturalmente en el cuerpo y que muchos alimentos contienen. Tomar suplementos de CoQ10 puede ayudar a aliviar el dolor.

Diuréticos. Se utilizan para tratar problemas como la hipertensión y la insuficiencia cardíaca congestiva. Los diuréticos pueden provocar que los niveles de potasio en la sangre bajen demasiado, lo que provoca calambres musculares.

"Afortunadamente, hay otros medicamentos disponibles para tratar estos problemas", dijo Morris. "Hable con su médico acerca de posibles alternativas".

Dolor de huesos

Bifosfonatos. Se utilizan para prevenir la pérdida ósea y tratar la osteoporosis y otras enfermedades óseas similares. Irónicamente, los bifosfonatos pueden causar dolor óseo severo, así como dolor

muscular y articular. El mecanismo por el que producen este dolor es desconocido.

Hay varios tipos de bifosfonatos, así que considere cambiarlo. Afortunadamente, los síntomas tienden a desaparecer una vez se suspende el medicamento.

Dolor de cabeza

Nitratos (incluyendo la nitroglicerina). Se recetan frecuentemente para la angina o dolor de pecho. Estos medicamentos dilatan o ensanchan los vasos sanguíneos para permitir que la sangre fluya hacia el corazón. Pero como tienen el mismo efecto en los vasos sanguíneos del cerebro, pueden provocar dolores de cabeza.

Trate de usar acetaminofén o paracetamol, como Tylenol, para tratar el dolor. Evite los antiinflamatorios no esteroideos como el ibuprofeno y la aspirina.

Para muchas personas, los dolores de cabeza desaparecen con el tiempo. En otras, reducir la dosis temporalmente puede facilitar el desarrollo de tolerancia, por lo que eventualmente pueden volver con toda su fuerza.

Uso excesivo de medicamentos. Los medicamentos para el dolor que se usan durante largos periodos de tiempo, desde los AINE hasta los opioides, pueden dejar de funcionar y provocar dolores de cabeza.

Meningitis aséptica por medicamentos

El Boletín de Farmacovigilancia de Cataluña, 2018; 16 (4)
http://medicaments.gencat.cat/web/.content/minisite/medicaments/professionals/6_publicacions/butlletins/boletin_farmacovigilancia/documents/arxiu/bfv_v16_n4e.pdf

El Boletín de Farmacovigilància de Catalunya ha publicado un artículo sobre Meningitis aséptica inducida por medicamentos que presenta como los más frecuentemente asociados a esta situación clínica los AINE, algunos antibióticos (cotrimoxazol), algunos inmunosupresores-inmunomoduladores (como cetuximab) y algunos anticonvulsivantes (lamotrigina y carbamazepina). También se han descrito casos asociados a inmunoglobulinas intravenosas y algunas vacunas (triple vírica y hepatitis).

Ver el texto completo en el enlace que aparece en el encabezado

Diez combinaciones de medicamentos que ilustran el riesgo de la polifarmacia psiquiátrica (*Ten Drug Combinations That Show the Risks of Psychiatric Polypharmacy*)

Allison Inzerro

American Journal of Manage Care (AJMC), 28 de octubre de 2018

<https://www.ajmc.com/conferences/psychcongress2018/ten-drug-combinations-that-show-the-risks-of-psychiatric-polypharmacy->

Traducido por Salud y Fármacos

Se está incrementando el uso de múltiples medicamentos para tratar una sola afección, dijo Paul Zarkowski, MD, profesor clínico asistente en el Harborview Medical Center y psiquiatra en

Seattle, Washington, durante el Psych Congress 2018. Pero ¿cuánto sabemos acerca de qué tan bien funcionan?

En una presentación titulada "Hacer más por prescribir menos: las diez principales interacciones de medicamentos que limitan la eficacia" Zarkowski explicó por qué eligió este tema de investigación.

"Solo tenemos unos pocos neurotransmisores, [como] la serotonina, tenemos muchos receptores, pero solo tenemos unos pocos neurotransmisores para manipular", dijo. "Y si empiezan a agregar más y más medicamentos, se comienzan a bloquear las acciones de los otros medicamentos".

Zarkowski dijo que según un estudio, entre 1996 y 2006, la persona promedio pasó de consumir un medicamento psiquiátrico por indicación a dos. Eso se aplica a los antidepresivos, los antipsicóticos y los medicamentos contra la ansiedad, anotó.

No hay mucha información sobre estas combinaciones de medicamentos, dijo Zarkowski. La mayoría de los ensayos utilizan un medicamento a la vez.

"Cada vez que se habla de que hay que estudiar dos a la vez, se genera un silencio tenso", dijo, señalando los obstáculos que tal estudio tendría que enfrentar para ser aprobado por un comité de ética en investigación. Sin embargo, cuando se combinan estos medicamentos, los beneficios, en términos de calidad de atención y de impacto clínico, son inciertos.

Así que Zarkowski decidió crear su propia lista, utilizando tres criterios:

- Emparejamiento de productos con indicaciones clínicas y efectos secundarios opuestos, lo que sugiere una interacción que limitaría la eficacia, o como él lo llamó, "uno para estimularte, y uno para hacer que te relajés".
- Medicamentos que se antagonizan entre sí en un receptor muy específico, lo que es crítico para su eficacia.
- Evidencia de estudios clínicos en los que se ha administrado simultáneamente más de un medicamento que confirmen la disminución de su eficacia. Dijo que estos son extremadamente raros en humanos, pero que hay evidencia de estudios en ratas y ratones.

Zarkowski extrajo los datos de una revisión de las historias clínicas electrónicas de la base de datos de Genoa Healthcare, que brinda servicios de farmacia a comunidades que se dedican al tratamiento de los problemas de comportamiento y adicciones, incluyendo 10 organizaciones de salud mental que aportaron datos sobre 12.488 pacientes.

La lista de las 10 combinaciones principales incluye usos aprobados y usos fuera de etiqueta.

Fluoxetina y ciproheptadina. La fluoxetina está indicada para tratar el trastorno depresivo mayor (TDM) pero causa disfunción sexual en aproximadamente el 36% de los pacientes. La ciproheptadina a veces se prescribe fuera de etiqueta para la anorgasmia causada por algunos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, pero puede causar una recaída de la depresión.

Un médico podría reducir la dosis de fluoxetina o cambiar a un antidepresivo con menos efectos secundarios de tipo sexual, dijo Zarkowski. Otra posibilidad es agregar trazodona a un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina.

Amitriptilina y naltrexona. La amitriptilina está indicada para la depresión y, a veces, se usa fuera de etiqueta para el dolor. La naltrexona está indicada para el trastorno por consumo de alcohol y opioides. En estudios con ratas, la naltrexona bloqueó el efecto de la amitriptilina. Sin embargo, la naltrexona no bloquea todos los medicamentos para el dolor. Y en un estudio de caso en humanos, la naltrexona ocasionó la recaída de la depresión.

Anfetamina-dextroanfetamina y haloperidol. La anfetamina-dextroanfetamina, un medicamento para el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), genera psicosis inducida por medicamentos en 8 a 46% de los usuarios habituales, según la dosis, el método de administración y la duración. El haloperidol se usa para contrarrestar la psicosis. La interacción se produce a la "velocidad del reloj" interno, donde la anfetamina-dextroanfetamina acelera el procesamiento, pero el haloperidol lo ralentiza, a menos que el paciente que toma haloperidol tenga afinidad por la euforia de anfetamina-dextroanfetamina.

Donepezilo y oxibutinina. El donepezilo, un inhibidor reversible de la acetilcolinesterasa, está indicado para la enfermedad de Alzheimer, pero el 7% de los pacientes desarrollará incontinencia urinaria. La oxibutinina está indicada para la disfunción del músculo de la vejiga, pero se asocia con una disminución mayor en las puntuaciones del examen del estado mini-mental a los 2 años. Zarkowski dijo que hay otros medicamentos con menos efectos cognitivos.

Anfetamina-dextroanfetamina y alprazolam. La anfetamina-dextroanfetamina puede generar ansiedad en el 8% de los pacientes. El alprazolam está indicado para la ansiedad, pero puede causar somnolencia, deterioro de la memoria y trastorno cognitivo. Estos dos medicamentos tienen efectos opuestos en el rendimiento y también producen una disminución de la capacidad discriminativa de las personas que toman anfetamina. Estudios en Europa han demostrado que la combinación se asocia a más accidentes automovilísticos.

Atomoxetina y propranolol. La atomoxetina, un medicamento para el TDAH, puede aumentar la frecuencia cardíaca y la presión arterial. El propranolol, un antihipertensivo, puede perjudicar el rendimiento en el aprendizaje.

Ropinirol y olanzapina. Ropinirol está indicado para el síndrome de piernas inquietas (SPI), pero puede causar psicosis en un 8% de los pacientes con enfermedad de Parkinson, o incluso en personas que lo toman exclusivamente para el SPI. Hay informes de casos en que se ha utilizado la olanzapina para la esquizofrenia, causando SPI. Estos medicamentos tienen efectos opuestos sobre el receptor de dopamina.

Mirtazapina y clonidina. La clonidina se usa como tratamiento fuera de etiqueta para el TDAH, pero hay informes que lo asocian con trastorno depresivo mayor (TDM) en aproximadamente el 2,3% de las personas que lo toman. La mirtazapina es un antidepresivo, pero causa sedación en

aproximadamente la mitad de los casos. La mirtazapina bloquea el receptor alfa-2a, pero la clonidina lo estimula.

Clozapina y sertralina. La clozapina está indicada para la esquizofrenia, pero se ha asociado con la aparición o el empeoramiento de las obsesiones, ya que estimula el receptor involucrado en el trastorno obsesivo-compulsivo. La sertralina está indicada para el trastorno obsesivo compulsivo.

Venlafaxina y prazosina. La venlafaxina está indicada para el TDM, y conlleva el riesgo adverso de sufrir pesadillas (7% frente a 2% con placebo). Prazosin se usa fuera de etiqueta para las pesadillas y el trastorno de estrés postraumático (TEPT). La venlafaxina no se recomienda para personas con trastorno de estrés postraumático.

Mensajes para los clínicos

Zarkowski dijo que hay tres cosas a tener en cuenta:

- Los regímenes de medicación más amplios se asocian a peores resultados.
- A menudo se recetan anticolinérgicos a pacientes geriátricos para numerosas indicaciones, pero limitan la eficacia de los inhibidores de la acetilcolinesterasa. No todos los medicamentos anticolinérgicos son iguales.
- Los estimulantes suelen recetarse para aumentar la concentración y mejorar la atención, pero la prescripción simultánea de benzodiazepinas se asocia a un mayor riesgo de colisiones automovilísticas y otros accidentes

Especialistas alertan que las personas hipertensas que se automedican pueden interferir con su tratamiento

Mirada Profesional, 26 de diciembre de 2018

<https://miradaprofesional.com/ampliarpagina?id=51331>

Según las estadísticas, un 5 % de las personas que toman sin supervisión profesional analgésicos, anticongestivos y corticoides terminan hospitalizados. Es porque los principios activos de estos fármacos interfieren con aquellos usados para controlar la presión.

La automedicación es una costumbre bastante arraigada en nuestra sociedad. Sin embargo, por el desconocimiento de los riesgos que implica, puede ocasionar complicaciones, en particular a las personas hipertensas, ya que hay medicamentos que por sus principios activos pueden elevar la tensión arterial (TA o PA) o interferir con la acción del medicamento antihipertensivo. Especialistas advierten que en este contexto 5% de los pacientes resultan hospitalizados. Se trata de principios activos que se encuentran en productos de uso frecuente e incluso entre los más vendidos como analgésicos, descongestivos y corticoides. El cuadro se agrava si se tiene en cuenta que 4 de 10 personas no saben que son hipertensas ya que se trata de una patología que suele presentarse asintomática.

"Cuando un paciente hipertenso se encuentra ante un problema de salud leve, como un resfriado o dolor de cabeza, hace lo mismo que la población en general: consume lo que tiene en casa o lo que otra persona no médica le recomienda, y espera que se le alivie. Pero la automedicación en pacientes hipertensos no está exenta de riesgos. De hecho, el 5% termina hospitalizado, lo que equivale a 162 mil pacientes por año en Argentina. De ese total,

el 10% sufre reacciones adversas a medicamentos y el 1% de los internados por problemas relacionados con medicamentos muere", explicó Nicolás Renna, miembro de la Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial.

Juan (78) toma un hipertensivo y eventualmente un analgésico con diclofenaco. Se lo recomendó una farmacéutica y dice que confía más en ella que en el médico. Daniel (43), que también tiene diagnóstico de hipertensión reconoce que también apela a algunas pastillitas de vez en cuando sin pasar antes por la consulta médica. "Cuando tengo dolor de cabeza tomo paracetamol e ibuprofeno 600 si me duele mucho la rodilla".

El asunto es que la hipertensión se presenta en personas cada vez más jóvenes y quienes la presentan pueden ser habituales consumidores de este tipo de medicamentos. Tal el caso de los antiinflamatorios que suelen venir asociados a corticoides y que en personas mayores son habituales para atenuar dolores. El farmacéutico Juan Motta comentó que es habitual que las personas vayan sin receta a comprar estos medicamentos. "Ante estos casos tenemos el hábito de hacerles consultas para saber si tiene riesgo y si puede llevar lo que solicitan", explicó.

Se señala mayormente al ibuprofeno, diclofenaco y en menor medida el paracetamol. Sin embargo, el cardiólogo Alejandro Saracco, del programa de Prevención Cardiovascular señaló que de algún modo todos tienen esa propiedad. Agregó que algunos vienen asociados a corticoides que retienen líquidos, aunque son dosis bajas pero si se hace uso indebido puede traer complicaciones. Comprimidos y sobres efervescentes. Es sabido que el consumo de sal (sodio) es lo primero que se restringe cuando hay presión alta. El impacto del aumento de la TA cuando se ingiere es mayor en personas de más de 60 años, explicó la cardióloga Mildren del Sueldo, de la Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial.

"La mayoría de las presentaciones en sobres o comprimidos efervescentes llevan sodio en su composición, con el fin de aumentar su solubilidad. Y con mucha frecuencia se consumen sobres o comprimidos efervescentes de paracetamol, ácido acético salicílico (aspirina), ibuprofeno, antigripales o antiácidos", detalló. Antiácidos y corticoides también son un problema. Los primeros pueden interferir en una correcta absorción del antihipertensivo. Esta época del año puede ser propicia para echar mano a sus beneficios por las comidas abundantes de las fiestas y reuniones, sobre lo cual Saracco aclaró que tomar una sólo dosis no sería complicado. Lo que hay que evitar es su uso continuo.

Anti-TNF alfa y tiopurinas: linfoma

Revue Prescrire 2018; 38 (413): 187

Traducido por Salud y Fármacos

En noviembre de 2017, la Agencia Nacional Francesa para Medicamentos y Seguridad de Productos Sanitarios (ANSM) publicó un comunicado referente a los resultados de un estudio sobre los efectos a largo plazo de los fármacos anti-TNF alfa [1]. La ANSM y los hospitales parisinos de financiación pública realizaron este estudio utilizando las bases de datos del Sistema Nacional de Información Inter-Regímenes de la Seguridad Social (SNIIRAM, por sus siglas en francés). Una cohorte de 189.289

pacientes con enfermedad intestinal inflamatoria crónica recibió un seguimiento medio de 6,7 años [1,2]. Unos 123.000 pacientes no recibieron tratamiento ni con una tiopurina ni con anti-TNF alfa; unos 50.400 recibieron una tiopurina (azatioprina o 6-mercaptopurina); unos 30.300 recibieron un anti-TNF alfa (infliximab o adalimumab); y unos 14.200 recibieron ambos tipos de fármacos. En esta cohorte de pacientes, 336 desarrollaron un linfoma [2].

En comparación con la ausencia de tratamiento con estos fármacos, la exposición a un anti-TNF alfa en monoterapia se asoció con un aumento del número de linfomas, con un riesgo relativo (RR) estimado de 2,4 (intervalo de confianza del 95% [IC95]: 1,6-3,6). También se observó un aumento del riesgo de linfoma con una tiopurina (azatioprina o 6-mercaptopurina) en monoterapia: RR=2,6 (IC95: 2,0-3,4) y con una combinación de ambos: RR=6,1 (IC95: 3,5-10,8) [2].

En la práctica. Los linfomas son efectos adversos conocidos de los inmunosupresores [3]. Este estudio, que emplea una cohorte de gran tamaño, permite cuantificar este riesgo y contraponerlo con los beneficios esperados para un paciente, ayudando así a tomar la decisión terapéutica.

Referencias

1. ANSM "Risque accru de lymphome chez les patients traités par anti-TNF alpha: une étude de l'ANSM en collaboration avec l'AP-HP publiée dans le JAMA - Communiqué" 7 de noviembre de 2017: 1 página.
2. Lemaitre M et al. "Association between use of thiopurines or tumor necrosis factor antagonists alone or in combination and risk of lymphoma in patients with inflammatory bowel disease" *JAMA* 2017; 318 (17): 1679-1686.
3. Prescrire Rédaction "Infliximab: un recours, au prix de nombreux effets indésirables" *Rev Prescrire* 2015; 35 (377): 188-189.

Diclofenaco. Analgésico de uso frecuente puede aumentar sustancialmente el riesgo de enfermedad cardíaca

(Diclofenaco. Common painkiller may substantially increase the risk of heart disease)

Nancy Bazilchuk, basado en un artículo de Siw Ellen Jakobsen *ScienceNordic*, 3 de octubre de 2018

<http://sciencenordic.com/common-painkiller-may-substantially-increase-risk-heart-disease>

Traducido por Salud y Fármacos

Podría suponer que un analgésico comprado en la farmacia, sin receta, es relativamente seguro.

Sin embargo, varios medicamentos de venta libre que se usan con frecuencia para tratar el dolor y la inflamación pueden tener efectos secundarios no deseados, como incrementar el riesgo de problemas gastrointestinales y de enfermedades cardiovasculares.

Un nuevo estudio muestra que el uso de tabletas como Voltarol y Voltaren, que contienen diclofenaco como ingrediente activo, se asocia a un aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular.

"Creemos que es hora de que las personas tomen conciencia del riesgo de usar diclofenaco y reduzcan su uso", dice el autor principal, Morten Schmidt, del Hospital Universitario de Aarhus

en Dinamarca, hablando en Sveriges Television, la compañía de televisión pública sueca.

"El diclofenaco no debería estar disponible sin receta, y cuando se prescribe, debería ir acompañado de un aviso que advierta sobre sus riesgos potenciales", escriben los investigadores en el artículo que se publica en The British Medical Journal [1].

Aumenta el riesgo de enfermedad cardíaca

Schmidt y sus colegas examinaron los Registros nacionales de salud daneses e identificaron 6,3 millones de pacientes a los que se les había prescrito un medicamento con diclofenaco, otros AINEs (medicamentos antiinflamatorios no esteroideos) o medicamentos que contenían paracetamol como ingrediente activo.

Su análisis mostró que los medicamentos que contienen diclofenaco podrían aumentar el riesgo de enfermedad cardiovascular en hasta un 50% en comparación con las personas que no tomaron el medicamento.

El aumento del riesgo del diclofenaco fue un 20% superior al atribuible al uso de ibuprofeno y paracetamol, y un 30% más alto que el asociado al uso de naproxeno.

Todos los AINEs y el paracetamol aumentaron el riesgo de enfermedad cardiovascular, pero el diclofenaco es el que más incrementó el riesgo.

El aumento en el riesgo también fue mayor entre las personas que ya tenían un mayor riesgo o que ya padecían una enfermedad cardiovascular.

Elija paracetamol en lugar de AINEs

"Estos resultados confirman algo que hemos sabido desde hace mucho tiempo", dice Steinar Madsen, Director Médico de la Agencia de Medicamentos de Noruega, donde Voltarol es de venta libre en farmacias.

"En Noruega, recomendamos que los médicos y los pacientes utilicen la menor cantidad posible de diclofenaco".

En su lugar, dice Madsen, la Agencia Noruega de Medicamentos recomienda el uso de medicamentos a base de paracetamol en lugar de los AINEs, porque los consideran una alternativa más segura.

Añade que para algunos pacientes, no hay buenas alternativas a los AINEs. "Si el paracetamol no funciona, los médicos a veces tienen que usar AINEs. Estos pueden ayudar a los pacientes con dolor severo por reumatismo, osteoartritis de la cadera, osteoporosis o dolor de espalda severo. Tenemos que equilibrar la utilidad y el riesgo. Pero si el paciente puede usar paracetamol, esa es la primera opción para todos los tipos de dolor".

Los hallazgos no se aplican a los geles que contienen AINEs, incluyendo el diclofenaco, y son de aplicación tópica, que se consideran una buena alternativa a los analgésicos orales.

Los noruegos consumieron 78 millones de dosis de AINEs en 2014

Según la Asociación de Farmacias de Noruega, los noruegos tomaron 78 millones de dosis de AINEs, como ibuprofeno, naproxeno, Voltarol y Voltaren en 2014.

Aproximadamente una cuarta parte de estos se compraron sin receta.

En Noruega, los AINEs solo se venden sin receta médica en las farmacias, y no se pueden comprar en estaciones de servicio o tiendas de comestibles.

Las cifras de la Agencia Noruega de Medicamentos muestran que en 2012 se recetaron estas tabletas a alrededor de 800.000 noruegos.

Cuando se contactó a Novartis, los fabricantes de tabletas de Voltaren, para hablar del estudio respondieron que el medicamento se había usado durante 40 años y que muchos estudios respaldan el perfil de seguridad asociado al uso correcto del medicamento.

"Al igual que con la mayoría de los medicamentos, existe el riesgo de efectos secundarios, y como se indica en nuestra información sobre medicamentos, uno debe esforzarse por utilizar la dosis más baja posible y durante el menor tiempo de tratamiento posible", dice Nicklas Rosendal, Gerente de Comunicaciones de Novartis para la Región Nórdica.

Referencia.

1. Schmidt Morten, Sørensen Henrik Toft, Pedersen Lars. Diclofenac use and cardiovascular risks: series of nationwide cohort studies *BMJ* 2018; 362 :k3426 <https://www.bmj.com/content/362/bmj.k3426>

Efavirenz durante el embarazo se asocia con riesgo neurológico en niños (Efavirenz in Pregnancy Tied to Neurologic Risk in Children)

Marcia Frellick

Medscape, 5 de octubre de 2018

<https://www.medscape.com/viewarticle/903041>

Traducido por Medscape

https://espanol.medscape.com/verarticulo/5903273?nlid=125088_4165&src=WNL_esmdpls_181024_mscpedit_peds&uac=276446CZ&impID=1779501&faf=1

Información reciente muestra que los niños tuvieron 60% más probabilidades de sufrir un trastorno neurológico, como microcefalia, convulsiones o anomalías oculares, cuando el esquema antirretroviral que sus madres recibieron durante el embarazo incluía efavirenz (Sustiva, Bristol-Myers Squibb) [1].

Este es solo un estudio, y se requieren más para orientar mejor a los médicos, advirtió la investigadora, Dra. Claudia Crowell, del Seattle Children's Hospital y la University of Washington, en estado de Washington, EE UU, durante el congreso IDweek 2018. Se dará seguimiento a los niños para evaluar los efectos a largo plazo, informó.

"El péndulo ha oscilado a lo largo de los años en relación al uso de efavirenz en el embarazo, por la inquietud en torno a su

potencial teratogenicidad", señaló la Dra. Gail Shust, del Hassenfeld Children's Hospital de la New York University Langone Health, quien no intervino en el estudio.

En la actualidad, la FDA recomienda no administrar efavirenz a mujeres en edad reproductiva. Sin embargo, el US Department of Health and Human Services y la OMS recomiendan el uso de efavirenz durante todo el embarazo.

"Será interesante ver cómo este estudio afecta estas recomendaciones. Mientras tanto, los médicos deben aconsejar esquemas antirretrovirales que cuenten con los mayores datos de seguridad", comentó la Dra. Shust a Medscape Noticias Médicas.

Monitorización de la toxicidad del tratamiento antirretroviral

En su estudio, la Dra. Crowell y sus colaboradores analizaron a 3.747 niños no infectados, expuestos al virus de inmunodeficiencia humana que fueron reclutados en el estudio [SMARTT](#) (Surveillance Monitoring for ART Toxicities), realizado por la Red de Estudios de Cohortes Pediátricas de VIH/SIDA, en la que se efectúa seguimiento a los niños para determinar efectos a largo plazo de medicamentos antirretrovirales administrados durante el embarazo.

De los 3.747 pacientes pediátricos estudiados, 52% eran del género masculino, 68% de raza negra, y 31% de raza hispanoamericana. La edad promedio de los 237 niños de la cohorte con diagnóstico de trastorno neurológico era de dos años.

Dieciséis lactantes con trastornos neurológicos nacieron de madres que habían tomado efavirenz. Estos tenían más probabilidades de recibir un diagnóstico de trastorno neurológico si su madre había tomado efavirenz, que si no lo había recibido (riesgo absoluto: 9,6% frente a 6,2%).

El riesgo relativo para los trastornos neurológicos con efavirenz fue de 1,60 (intervalo de confianza 95% [IC 95%]: 0,99 - 2,58) después de ajustar por posibles factores de confusión, como ascendencia hispanoamericana, uso de tabaco durante el embarazo y nacimiento antes o después de 2011.

La relación entre trastornos neurológicos y efavirenz fue estadísticamente significativa cuando los análisis de sensibilidad se limitaron a niños reclutados antes o poco después de su nacimiento (riesgo relativo [RR] ajustado: 1,80; IC 95%: 1,06 - 3,05), cuando se excluyó a pacientes pediátricos con anomalías congénitas confirmadas (RR ajustado: 1,66; IC 95%: 1,02 - 2,64), y cuando se tomó en cuenta el periodo de seguimiento por persona (RR ajustado: 1,55; IC 95%: 1,00 - 2,76).

Los datos presentados tienen especial relevancia, en vista de las noticias sobre dolutegravir que aparecieron después de que el fármaco se hubiera utilizado ampliamente en contextos con recursos escasos, señaló la Dra. Jeanne Marrazzo, de la University of Alabama, en Birmingham, Estados Unidos, quien es presidenta de la división de la asociación de medicina del virus de inmunodeficiencia humana para IDWeek.

Un estudio reciente realizado en Botswana mostró "una posible señal temprana de aumento en la prevalencia de defectos del tubo

neural en relación con el tratamiento antirretroviral a base de dolutegravir a partir de la fecha de concepción", explicó [2].

"Ante el sentimiento de inseguridad en torno a dolutegravir, muchas personas han argumentado que probablemente se pueda volver a utilizar efavirenz", manifestó la Dra. Marrazzo a Medscape Noticias Médicas.

Aunque los nuevos datos sobre efavirenz no son definitivos, son lo suficientemente preocupantes para que "no podemos simplemente recurrir por defecto a efavirenz y pensar que eso va a estar bien", puntualizó.

Lo más importante es que "no tenemos grandes esquemas de tratamiento a base de fármacos no inhibidores de la proteasa para mujeres embarazadas, sobre todo en países en vías de desarrollo, donde las opciones son limitadas", destacó.

Un aspecto importante sobre el estudio de Botswana es que el riesgo fue para mujeres expuestas a dolutegravir en el periodo de concepción, indicó el Dr. Eric Daar del Harbor-Universidad de California-Los Ángeles (UCLA) Medical Center.

"Así que el problema no es solo lo que damos a las mujeres embarazadas. ¿Qué damos a las mujeres que no están utilizando anticoncepción de manera fiable y podrían procrear?" Son escasos los datos satisfactorios sobre las opciones de antirretrovirales, añadió.

A medida que siga aumentando el número de mujeres en edad reproductiva infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (en Europa, EE UU y en contextos con recursos limitados), está adquiriendo importancia el problema de establecer el mejor tratamiento antirretroviral y el más inocuo, explicó.

Conflictos de interés. *Algunos investigadores del estudio indican que reciben fondos para investigar de Gilead Sciences y tienen dividendos de acciones de Abbott Labs y AbbVie. La Dra. Crowell, la Dra. Shust y la Dra. Marrazzo han declarado no tener ningún conflicto de interés económico pertinente. El Dr. Daar informa haber recibido apoyo de Gilead, Merck, y ViiV.*

Referencias

1. Crowell CS. Safety of in Utero Antiretroviral (ARV) Exposure: Neurologic Outcomes in HIV-Exposed, Uninfected Children. IDWeek 2018. Presentado el 4 de octubre de 2018; San Francisco, EE UU.
2. Zash R, Makhema J, Shapiro RL. Neural-Tube Defects with Dolutegravir Treatment from the Time of Conception. 6 Sep 2018;379(10):979-981. doi: 10.1056/NEJMc1807653. PMID: 30037297.

Enasidenib. La FDA advierte que los síntomas de una afección grave que afecta las células sanguíneas no se reconocen cuando se consume el medicamento para la leucemia Idhifa
FDA, 29 de noviembre de 2018

<https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm627921.htm>

La FDA advierte que no se reconocen los indicios y los síntomas de un efecto secundario potencialmente mortal llamado síndrome de diferenciación en los pacientes que reciben el medicamento para la leucemia mieloide aguda Idhifa (enasidenib). La

información farmacológica de Idhifa y la [Guía del medicamento para el paciente](#) ya contienen una advertencia acerca del síndrome de diferenciación. Sin embargo, nos hemos dado cuenta de la existencia de casos de síndrome de diferenciación que no han reconocido reconocen y por ello los pacientes que no reciben el tratamiento necesario.

Como consecuencia, estamos alertando a profesionales de la salud y a pacientes acerca de la necesidad del reconocimiento temprano y el tratamiento agresivo del síndrome de diferenciación para reducir la probabilidad de una enfermedad grave y la muerte. Continuamos monitoreando esta inquietud de seguridad.

Los profesionales de la salud deben describir a los pacientes los síntomas del síndrome de diferenciación que se indican en la [Guía del Medicamento](#) al comenzar el tratamiento con Idhifa y en las visitas de seguimiento e informarles que llamen a su profesional de la salud si se presentan tales síntomas. El síndrome de diferenciación se ha presentado a partir de los 10 días y hasta 5 meses después de comenzar a tomar el medicamento. Si los pacientes experimentan una dificultad respiratoria u otros síntomas que no tienen explicación, considere un diagnóstico de síndrome de diferenciación y trátelos de inmediato con corticosteroides orales o intravenosos (Véase la Información adicional para profesionales de la salud).

Los **pacientes** deben contactar a su profesional de la salud o ir a la sala de emergencias del hospital más cercano de inmediato si desarrollan cualquiera de los siguientes síntomas de síndrome de diferenciación mientras están tomando Idhifa:

- Fiebre
- Tos
- Dificultad para respirar
- Hinchazón de brazos y piernas
- Hinchazón alrededor del cuello, la ingle o la zona de las axilas
- Rápido aumento de peso de más de 10 libras en una semana
- Dolor óseo
- Mareos o sensación de aturdimiento

Idhifa fue aprobado en agosto de 2017 para el tratamiento de pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA) con una mutación genética específica llamada isocitrato deshidrogenasa (IDH)-2 cuya enfermedad ha regresado o no ha mejorado después del tratamiento con otros medicamentos de quimioterapia. La LMA es un cáncer de rápida evolución que se forma en la médula ósea y ocasiona un aumento en el número de glóbulos blancos anormales. Idhifa actúa al bloquear varias enzimas que fomentan este crecimiento anormal de células sanguíneas.

En el estudio clínico realizado para la aprobación de Idhifa, al menos un 14% de pacientes experimentaron el síndrome de diferenciación. El informe de seguridad del fabricante, que incluyó el período desde el 1 de mayo de 2018 hasta el 31 de julio de 2018, reportó cinco casos de muerte asociados con el síndrome de diferenciación en pacientes que tomaban Idhifa (consulte el Resumen de datos). Hasta la aprobación de Idhifa, el síndrome de diferenciación había estado asociado únicamente con la quimioterapia de inducción en pacientes con una forma poco frecuente de cáncer llamada leucemia promielocítica aguda.

Puede que los profesionales de la salud y los pacientes no reconozcan los indicios y los síntomas del síndrome de diferenciación asociados con Idhifa. Otro medicamento de aprobación reciente para la LMA con una mutación genética específica llamada enzima isocitrato deshidrogenasa (IDH)-1, Tibsovo (ivosidenib), también conlleva un riesgo de síndrome de diferenciación. Los profesionales de la salud también deben estar atentos en el monitoreo del síndrome de diferenciación al recetar Tibsovo y los pacientes deben alertar a su profesional de la salud de cualquier síntoma.

Hidroclorotiazida: el uso continuo y prolongado en el tiempo podría aumentar el riesgo de cáncer cutáneo no melanocítico

AEMPS, 9 de octubre de 2018

https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2018/NI_MUH_FV-13-2018-HCTZ.htm

La hidroclorotiazida es una tiazida diurética indicada para el tratamiento de hipertensión arterial; edema asociado a insuficiencia cardiaca, renal o hepática; diabetes insípida e hipercalcemia idiopática.

En España, se encuentra comercializada bajo un amplio número de nombres comerciales. Se puede consultar la lista completa de los mismos a través del Centro de Información online de medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

El Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC) ha finalizado recientemente una evaluación de los riesgos de la hidroclorotiazida iniciada tras conocerse los resultados de dos estudios epidemiológicos [1,2] llevados a cabo con datos procedentes de bases de datos danesas, que mostraban una asociación entre la administración de este diurético y un incremento de riesgo de cáncer cutáneo no melanocítico (carcinoma basocelular y carcinoma espinocelular). El riesgo observado en los estudios aumentaba con la dosis total de hidroclorotiazida acumulada desde el inicio del tratamiento.

Tras la revisión realizada de los dos estudios mencionados, así como del resto de información disponible procedente de la literatura médica, el PRAC ha concluido lo siguiente:

- En base a los estudios daneses, en pacientes expuestos a hidroclorotiazida, con dosis acumuladas de 50.000 mg o superiores, el riesgo de carcinoma basocelular podría incrementarse en 1,3 veces y el riesgo de carcinoma espinocelular en 4 veces. Dosis acumuladas superiores se asociaban con un riesgo mayor. Una dosis acumulada de 50.000 mg correspondería por ejemplo, al uso diario de 12,5 mg de hidroclorotiazida durante aproximadamente 11 años.
- Existe un mecanismo biológico plausible que podría explicar este aumento de riesgo ya que este principio activo tiene actividad fotosensibilizante.
- No se ha observado un incremento en el riesgo de desarrollo de cáncer de piel tipo melanocítico.

En España, la incidencia del carcinoma basocelular se estima en 253,23 (IC 95%: 273,01-269,45)/100.000 personas-año y la incidencia de carcinoma espinocelular en 38,16 (IC 95%: 31,72-39,97)/100.000 personas-año³. La AEMPS está llevando a cabo

un estudio con datos procedentes de la base de datos BIFAP con objeto de obtener información sobre esta asociación en la población española.

La AEMPS está llevando a cabo un estudio con datos procedentes de la base de datos BIFAP con objeto de obtener información sobre esta asociación en la población española.

En base a las conclusiones expuestas, la AEMPS recomienda a los profesionales sanitarios:

- Reconsiderar el uso de hidroclorotiazida en pacientes con antecedentes de cáncer de piel no melanocítico.
- Solicitar valoración especializada en caso de lesiones cutáneas con sospecha de malignidad.
- Informar a los pacientes en tratamiento con hidroclorotiazida acerca de este posible aumento de riesgo tras tratamientos prolongados y advertirles sobre:
 - La necesidad de limitar la exposición excesiva al sol y/o rayos ultravioleta y de usar fotoprotección solar adecuada.
 - La conveniencia de revisar periódicamente la piel y de consultar con un médico en caso de que aparezcan lesiones cutáneas sospechosas (o de que cambien de aspecto las ya existentes).

Las fichas técnicas y prospectos de todos los medicamentos que contienen hidroclorotiazida se actualizarán para incluir esta información.

Finalmente se recuerda la importancia de notificar todas las sospechas de reacciones adversas a través del formulario electrónico disponible en la web www.notificaram.es

Referencias

1. Arnsparang S, Gaist D, Johannesdottir Schmidt SA, et al. Hydrochlorothiazide use and risk of non-melanoma skin cancer: A nationwide case-control study from Denmark. *J Am Acad Dermatol* 2018;78:673-81.e9.
2. Pottegard A, Hallas J, Olesen M, et al. Hydrochlorothiazide use is strongly associated with risk of lip cancer. *J Intern Med* 2017;282(4):322-31.
3. Tejera-Vaquero A, Descalzo-Gallego MA, Otero-Rivas MM y cols. Incidencia y mortalidad del cáncer cutáneo en España: revisión sistemática y metaanálisis *Actas Dermo-Sifiliogr* 2016; 107:318-28.

Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina.

Medicamento de uso frecuente para tartar la hipertensión se asocia a un aumento del riesgo de cáncer de pulmón.

(Common blood pressure medication linked to increased risk of lung cancer)

Robert Glatter

Forbes, 27 de octubre de 2018

<https://www.forbes.com/sites/robertglatter/2018/10/27/common-blood-pressure-medication-linked-to-increased-risk-of-lung-cancer/#181e1a757b4e>

Traducido por Salud y Fármacos

Según los resultados de un estudio observacional publicado esta semana en el BMJ, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) se asociaron con un mayor riesgo de cáncer de pulmón, en comparación con un tipo similar, pero distinto de medicamentos para la presión arterial conocidos como bloqueantes de los receptores de la angiotensina (BRA).

Los investigadores estudiaron a los pacientes de una base de datos de atención primaria de Reino Unido e identificaron a más de 900.000 adultos que iniciaron el tratamiento con cualquier tipo de medicamento para la presión arterial entre 1995 y 2015. Excluyeron a aquellos con antecedentes de cáncer.

Más de 335.000 pacientes recibieron tratamiento con inhibidores de la ECA, 29.000 con BRA y 101.000 con un inhibidor de la ECA y un BRA. Ramipril (26%) fue el inhibidor de la ACE más utilizado en el estudio, junto con lisinopril (12%) y perindopril (7%).

Durante un período de seguimiento de seis años, se diagnosticó cáncer de pulmón a 0,8% (7.952) de las 900.000 personas de esta cohorte. Después de considerar el tabaquismo y otros posibles factores de confusión, el uso de inhibidores de la ECA se asoció con un riesgo 14% superior de cáncer de pulmón en relación con el uso de BRA (1,6 frente a 1,2 por 1000 personas-año). En un análisis secundario, el uso de un inhibidor de la ECA durante menos de 5 años no se asoció con aumento del riesgo de cáncer de pulmón.

Sin embargo, el estudio destacó que no se evidenció un aumento del riesgo hasta que el paciente hubiera estado recibiendo tratamiento con un inhibidor de la ECA durante 5 años, y aumentó al utilizarse más de 10 años (31% de aumento de riesgo).

En su estudio, los investigadores explicaron que el uso de inhibidores de la ECA provoca la acumulación de bradicinina en los pulmones, que "se ha dicho que estimula el crecimiento del cáncer de pulmón". El uso de inhibidores de la ECA también puede resultar en niveles elevados de un compuesto conocido como sustancia P, que la producen las células de cáncer de pulmón y se relaciona con el crecimiento del tumor y los vasos sanguíneos asociados.

A la luz de estos datos, es importante que el público entienda que esto es solo un estudio observacional, no un estudio aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego, y que el riesgo absoluto para los pacientes es bajo. Pero los datos indican que los inhibidores de la ECA representan casi un tercio de todos los medicamentos prescritos para la presión arterial en Reino Unido, lo que implica que los resultados podrían preocupar a una gran cantidad de pacientes.

Si bien los inhibidores de la ECA han sido medicamentos altamente efectivos para tratar la hipertensión a corto plazo, ha surgido preocupación sobre su seguridad a largo plazo, específicamente en relación al incremento del riesgo de cáncer de pulmón.

Además, los estudios observacionales han producido resultados mixtos (en relación con el riesgo real de cáncer de pulmón versus riesgo general de cáncer), sin un consenso claro hasta la fecha. Los metaanálisis de ensayos controlados aleatorios no han encontrado evidencia de riesgo elevado de cáncer, debido al tamaño pequeño de la muestra y a la duración del seguimiento (mediana de 3,5 años) lo que compromete la validez de los hallazgos.

El estudio tiene limitaciones importantes que se deben mencionar, incluyendo la falta de información sobre el estado socioeconómico, la dieta, la exposición al amianto o el radón, y los antecedentes familiares de cáncer de pulmón entre los pacientes incluidos en el estudio. Los autores tampoco tenían información detallada sobre el tabaquismo (número de paquetes año), un factor de riesgo importante para la incidencia de cáncer de pulmón.

Dicho esto, existe evidencia bioquímica que demuestra una posible asociación entre el uso de inhibidores de la ECA y el riesgo de cáncer de pulmón con niveles elevados de bradiquinina y sustancia P que podrían facilitar el crecimiento del cáncer de pulmón.

Ciertamente, en cualquier paciente con riesgo de cáncer de pulmón, los beneficios asociados a consumir un inhibidor de la ECA para reducir la presión arterial y el riesgo cardíaco deben sopesarse frente al riesgo de cáncer de pulmón.

Un experto expresó su opinión acerca de los riesgos asociados con los inhibidores de la ECA.

"Este estudio de alta calidad muestra que los inhibidores de la ECA son un factor de riesgo para el cáncer de pulmón", dijo el Dr. Klaus Lessnau, especialista en neumología y cuidados críticos en el Hospital Lenox Hill en la ciudad de Nueva York.

"El factor más importante sigue siendo el hábito de fumar, pero implica que los inhibidores de la ECA deberían estar contraindicados en fumadores y ex fumadores, dada la existencia de un estudio que revela una asociación estadística significativa y una plausibilidad biológica", dijo Lessnau. "Uno se pregunta si los no fumadores deberían seguir consumiéndolos", agregó.

Consecuentemente, es importante destacar este estudio por la gran cantidad de pacientes que actualmente toman inhibidores de la ECA a largo plazo, y la preocupación inherente de que pueden estar expuestos a un riesgo elevado de cáncer y la posible necesidad de cambiar su medicamento, en base a los resultados de este estudio.

Nuevamente, es importante enfatizar que se trata de un estudio observacional y el riesgo general para los pacientes es relativamente bajo. Los pacientes deben conversar con su proveedor de servicios de salud sobre los riesgos y beneficios de seguir recibiendo tratamiento con un inhibidor de la ECA. Si hay preocupación, una opción podría ser cambiar a un BRA, ya que hasta ahora no se ha observado un riesgo elevado de cáncer de pulmón con esta clase de antihipertensivos. Según estudios recientes, los BRA pueden, de hecho, reducir el riesgo de cáncer de pulmón, pues tienen un efecto protector.

En una editorial acompañante publicada en el BMJ, la Dra. Deirdre Cronin-Fenton, Profesora Asociada, Departamento de Epidemiología Clínica, Universidad de Aarhus en Dinamarca da validez a los hallazgos, pero recomienda que se siga con los estudios en curso y se hagan estudios adicionales para validar los hallazgos de este estudio observacional prospectivo de cohorte.

En su editorial, Cronin-Fenton escribe que el estudio "destaca el valor de los datos de historias médicas y el uso de 'big data' para

evaluar los resultados a largo plazo, que pueden ser difíciles de investigar en ensayos clínicos. Aunque un aumento relativo del 14% en la incidencia de cáncer de pulmón puede que no se traduzca en un gran riesgo absoluto, los hallazgos son importantes dado el uso considerable de inhibidores de la ECA en todo el mundo".

Cronin-Fenton continúa: "Sin embargo, en un paciente individual, la preocupación por el riesgo a largo plazo de cáncer de pulmón debe equilibrarse con las ganancias en la esperanza de vida asociadas con el uso de inhibidores de la ECA. Como señalan [los autores], se requieren otros estudios a largo plazo para mejorar la evidencia científica sobre la seguridad a largo plazo de estos medicamentos".

Los inhibidores de la ECA han sido ciertamente beneficiosos para controlar la presión arterial en el entorno clínico. Si bien este estudio destaca un mecanismo bioquímico, los datos son de naturaleza observacional, y requerirán un estudio más profundo para tomar una determinación definitiva sobre la decisión de discontinuar y reemplazarlos en favor de una nueva clase de medicamentos para el manejo presión sanguínea.

Metamizol y riesgo de agranulocitosis

AEMPS, 30 de octubre de 2018

https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2018/NI_MUH_FV-15-2018-metamizol-agranulocitosis.htm

Metamizol es un analgésico y antipirético comercializado desde hace más de 50 años en nuestro país con diferentes nombres comerciales. Se trata de medicamentos muy utilizados en España indicados como analgésicos en distintas situaciones que cursan con dolor agudo moderado a severo, y como antipirético cuando otras alternativas no son eficaces (consultar ficha técnica de los medicamentos con metamizol).

Entre sus posibles reacciones adversas, la aparición de agranulocitosis o de neutropenia es conocida y, aunque de frecuencia muy baja [1], es una reacción grave que puede llegar a producir la muerte del paciente. Aunque se desconoce su etiopatogenia, se considera una reacción de tipo inmunológico (consultar ficha técnica de los medicamentos con metamizol).

La AEMPS ha revisado la situación en España con motivo de la notificación reciente al Sistema Español de Farmacovigilancia de casos de agranulocitosis, particularmente en pacientes de origen británico. La AEMPS ha consultado al Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano y a expertos clínicos sobre este asunto.

La información de los casos notificados en España indica que su número se ha incrementado en los últimos años de forma paralela al aumento del consumo de este analgésico. Sin embargo, los datos disponibles no posibilitan el cálculo de la incidencia de aparición y es probable que exista una importante infranotificación al ser una reacción adversa conocida. Los datos confirman también el mayor riesgo en pacientes de edad avanzada, algo ya conocido. Aunque esta reacción adversa puede aparecer en cualquier momento del tratamiento, en más de la

mitad de los casos notificados en los que se dispone información, la duración del mismo fue superior a una semana.

El uso de metamizol en España, en base a los datos de prescripción con cargo a recetas del Sistema Nacional de Salud se ha duplicado en los últimos 10 años, siendo el aumento más acusado en los 5 últimos (a modo de ejemplo en 2013 y 2017 se dispensaron en este ámbito 14,6 y 22,8 millones de envases de cápsulas respectivamente). Los datos procedentes de la base de datos BIFAPb corroboran también un incremento de la prevalencia de uso de metamizol, con un mayor uso en pacientes de edad avanzada.

Aunque se ha discutido desde hace años sobre una mayor susceptibilidad para la agranulocitosis en la población del norte de Europa²⁻⁴ y se han estudiado ciertos factores genéticos⁵, con la información disponible no se puede ni descartar ni confirmar un mayor riesgo en poblaciones con características étnicas específicas⁶.

En base a los datos de consumo de metamizol y los casos de agranulocitosis notificados, la AEMPS recuerda que estos medicamentos están catalogados como medicamentos de prescripción y recomienda a los profesionales sanitarios:

- Utilizar metamizol solo para tratamientos de corta duración (7 días como máximo), dentro de sus indicaciones autorizadas y a las dosis mínimas eficaces.
- Si es necesario un tratamiento más prolongado, realizar controles hematológicos periódicos, incluyendo fórmula leucocitaria.
- Durante el tratamiento, vigilar la aparición de sintomatología indicativa de agranulocitosis, informando a los pacientes que, en tal caso, suspendan el tratamiento.
- Antes de prescribir metamizol, realizar una anamnesis detallada para evitar su uso en pacientes con antecedentes de reacciones de hipersensibilidad o hematológicas a metamizol, pacientes con tratamiento inmunosupresor o con medicamentos que pueden producir agranulocitosis.
- Adoptar especial precaución en caso de pacientes de edad avanzada.
- No utilizar metamizol en pacientes en los que no sea posible realizar controles (p. ej. población flotante).
- Finalmente se recuerda la importancia de notificar todas las sospechas de reacciones adversas a través del Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente, pudiéndose también notificar mediante el formulario electrónico disponible en www.notificaRAM.es.

Referencias

1. Ibañez L et al. Agranulocytosis associated with dipyron (metamizol). *Eur J Clin Pharmacol* 2005; 60: 821–829.
2. Metamizole- Analysis of Swedish adverse reaction. WHO Pharmaceuticals Newsletter 2002, No. 03. (Accesible en <http://apps.who.int/medicinedocs/es/d/Js4942e/3.2.html>).
3. Hedenmalm K, Spigset O. Agranulocytosis and other blood dyscrasias associated with dipyron (metamizole). *Eur J Clin Pharmacol* 2002; 58: 265–74.
4. Bäckström M et al, Utilization pattern of metamizole in northern Sweden and Risk estimates of agranulocytosis. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2002; 11: 239-245.
5. Vlahov V, Bacaracheva N, Tontcheva D, et al. Genetic factors and risk of agranulocytosis from metamizol. *Pharmacogenetics* 1996; 6:67-72.

6. Shah R. Metamizole (dipyron)-induced agranulocytosis: Does the risk vary according to ethnicity? *J Clin Pharm Ther* 2018;00:1-5 <https://doi.org/10.1111/jcpt.12768>.

Tomar opioides incrementa el riesgo de neumonía en personas con y sin VIH

Infosalus, 8 de enero de 2019

<https://www.infosalus.com/farmacologia/noticia-tomar-opioides-incrementa-riesgo-neumonia-personas-vih-20190108164807.html>

Tomar opioides recetados aumenta el riesgo de neumonía en personas con y sin VIH, según ha concluido un nuevo estudio dirigido por investigadores de la Universidad de Yale (EE UU) y publicado en la revista 'Journal of the Medical Association Internal Medicine'. El estudio refuerza la preocupación de que los analgésicos opioides tienen un impacto negativo en el sistema inmunológico. Además, también subraya la necesidad de concienciar a los médicos de que tomen medidas para minimizar estos efectos.

Leer más en el enlace que aparece en el encabezado

Algunos medicamentos psiquiátricos pueden incrementar el riesgo de neumonía (Certain Psychiatric Drugs May Raise Pneumonia Risk)

Marie Rosenthal

Infectious Disease (Special Edition), 10 de enero de 2019

<https://www.idse.net/Respiratory-Tract-Infections--Influenza/Article/01-19/Certain-Psychiatric-Drugs-May-Raise-Pneumonia-Risk/53857> (Requiere registro)

Traducido por Salud y Fármacos

Un metaanálisis reciente indica que el uso de benzodiazepinas y los medicamentos relacionados con las benzodiazepinas (BZRD) podrían aumentar el riesgo de neumonía adquirida en la comunidad (*Int J Geriatr Psychiatry* 2019 Jan 8. doi: 10.1002/gps.5048. [Publicación electrónica antes de la imprenta].

Los investigadores analizaron 12 informes relacionados con 10 estudios que involucraron más de 120.000 casos de neumonía y encontraron que las probabilidades de desarrollar neumonía eran 1,25 veces mayores (IC 95%, 1,09-1,44) entre los usuarios de BZRD que en aquellos que no habían tomado estos medicamentos. También encontraron que el riesgo disminuyó con el tiempo desde su último uso. Los BZRD de corta duración se asociaron con el mayor riesgo. Se trata de un riesgo moderado, pero estadísticamente significativo, dijeron.

Los BZRD son una clase de medicamentos psicoactivos que se recetan ampliamente en EE UU, particularmente entre las personas mayores, en las que el uso de BZRD llega a ser del 40%, según los investigadores (*Am J Prev Med* 2016; 51 [2]: 151-160). Las BZRD interactúan en el cerebro con el neurotransmisor ácido gamma-aminobutírico (GABA) para suprimir la actividad nerviosa y se usan para tratar una variedad de afecciones psiquiátricas, como el insomnio, la ansiedad, la depresión, las convulsiones, los ataques de pánico y la abstinencia de alcohol.

Según los investigadores, aunque se prescriben ampliamente y se consideran relativamente seguras, se han asociado con numerosos eventos adversos, como caídas, fracturas, disfunción cognitiva, demencia y trastornos de la conducta. Ahora parece que la neumonía se puede agregar a la lista.

Según los investigadores, si las BZRD aumentan o no el riesgo de neumonía se ha debatido durante algún tiempo. La neumonía entre las personas mayores (que suelen usar muchas BZRD) es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad y su incidencia ha aumentado.

“Se desconoce el mecanismo exacto de este posible riesgo, pero se han propuesto varias vías biológicas para explicar una posible relación entre el uso de BZRD y el riesgo de neumonía, incluyendo la supresión del sistema inmunitario y la relajación del esfínter esofágico que podría aumentar el riesgo de neumonía. Sin embargo, todavía se discute mucho si la terapia con BZRD se asocia con un mayor riesgo de neumonía”, escribieron. Algunos estudios han encontrado una relación, pero otros no.

Este metaanálisis podría apaciguar la discusión. Analizó el riesgo general de neumonía en subgrupos de la población general tales como edad, si tomaron o no una BZRD, el tipo de BZRD, su vida media (larga, intermedia o corta), la duración de la terapia, así como el diseño del estudio y la calidad metodológica del estudio. Los criterios de exposición fueron:

- uso actual (la receta más reciente se surtió en un plazo de 30 días);
- uso reciente (hace de 31-90 días); y
- uso pasado (más de 90 días antes).

Los investigadores identificaron 3.469 artículos para revisar, y al aplicar los criterios de inclusión los redujeron a 10 estudios realizados entre 1999 y 2018, cubriendo 120.000 casos de neumonía. Hubo seis estudios de casos y controles, y cuatro estudios de cohortes.

"En un metaanálisis de efectos aleatorios de los 10 estudios, el uso de BZRD se asoció significativamente con el aumento de los casos de neumonía ([odds ratio] = 1,25; IC 95%, 1,09-1,44; P <0.001)", escribieron los investigadores.

Inmunoterapia. Los efectos secundarios de ciertas inmunoterapias pueden ser más frecuentes de lo que se informó inicialmente (*Side effects from certain immunotherapies may be higher than initially reported*)

Julianne Lee

ASCO, 13 de noviembre de 2018

<https://www.asco.org/about-asco/press-center/news-releases/side-effects-certain-immunotherapies-may-be-higher-initially>

Traducido por Salud y Fármacos

Un análisis de casi 2.800 personas con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) que recibieron inhibidores del punto de

“La exposición actual o reciente a BZRD se asocia con un mayor riesgo de neumonía. “Los médicos deben ponderar el balance beneficio-riesgo del uso de BZRD, especialmente [para] aquellos con otros factores de riesgo para la neumonía”, escribieron. Si se prescriben BZRD, se debe monitorear a los pacientes para detectar signos de neumonía, sugirieron.

Trazodona asociada con riesgo de caídas y fracturas, pero otros antipsicóticos atípicos tienen riesgos similares

(Trazodone Associated With Risk of Falls, Fractures, but other atypical antipsychotics come with similar risk)

Jack Cush MD,

MedPage Today, 1 de diciembre de 2018

<https://www.medpagetoday.com/rheumatology/generalrheumatology/76616>

Traducido por Salud y Fármacos

El Canadian Medical Association Journal ha comunicado que el uso de trazodona entre ancianos podría estar asociado con el riesgo de caídas y fracturas importantes. Sin embargo, el riesgo parece ser semejante al que producen otros antipsicóticos atípicos.

Los investigadores, con información de la base de datos de la administración de salud de Ontario, Canadá, compararon 6.555 adultos mayores que habían recibido trazodona con 2.875 que habían recibido otro antipsicótico atípico.

En comparación con los otros antipsicóticos atípicos, la trazodona tenía tasas semejantes de caídas (23 caídas por 100 pacientes/año), y riesgos similares de fracturas osteoporóticas graves (HR 1,03, 95% CI 0,37-1,47), caídas (HR 0,91, 95% CI 0,75-1,11), y fracturas de cadera (HR 0,92, 95% CI 0,59-1,43).

Por otra parte, la trazodona se asoció a una menor tasa de mortalidad (HR 0,75, 95% CI 0,66-0,85)

El Dr. Jack Cush es director de la Clínica de Reumatología de Baylor Research Institute y profesor de medicina y reumatología del Centro Médico de la Universidad de Baylor en Dallas.

Fuente Primaria

Watt JA, et al "Comparative risk of harm associated with trazodone or atypical antipsychotic use in older adults with dementia: a retrospective cohort study" CMAJ 2018; DOI: 10.1503/cmaj.180551.

Precauciones

control inmunitario nivolumab (Opdivo), pembrolizumab (Keytruda) o atezolizumab (Tecentriq) descubrió que pueden surgir problemas médicos inesperados, conocidos como eventos adversos, más frecuentemente de lo que se informó en los ensayos iniciales que facilitaron la aprobación de estas terapias. Estos hallazgos se presentaron en el Simposio de Oncología y Cuidado Paliativo en 2018 en San Diego, California.

“La inmunoterapia sigue siendo bien tolerada y los efectos secundarios graves son menos frecuentes que los que se observan con la quimioterapia convencional. Aun así, en raras ocasiones, la inmunoterapia puede causar otros problemas médicos graves”, dijo la autora principal del estudio, la Dra. Elizabeth Jane

Cathcart-Rake, miembro de la Clínica Mayo en Rochester, Minnesota. "Es importante comprender el alcance total de los efectos secundarios de los tratamientos contra el cáncer, y los pacientes y los proveedores de servicios de salud deben ser conscientes de que lleva tiempo evaluarlos por completo, sobre todo en el caso de terapias recientes".

Como ejemplo, basado en un tipo diferente de terapia, el Dr. Cathcart-Rake citó los resultados del ensayo clínico inicial de los inhibidores de la aromataasa para el cáncer de mama que indicaron que el 8% de las pacientes experimentaban dolor en las articulaciones. Los hallazgos actuales, basados en resultados informados por los pacientes y en análisis más completos de las últimas dos décadas, muestran que aproximadamente el 50% de los pacientes que toman inhibidores de la aromataasa reportan dolor en las articulaciones.

Sobre el estudio

Los investigadores revisaron los datos de facturación (que se presentan para obtener el reembolso) de una gran base de datos de seguros que enumeraba los eventos adversos ocasionados por la inmunoterapia. La base de datos, OptumLabs Data Warehouse, fue cofundada por la Clínica Mayo en 2012 e incluye datos clínicos anonimizados de más de 150 millones de personas en Estados Unidos. Los investigadores determinaron si las personas recibieron los inhibidores del punto de control de inmunoterapia PD-1 o PD-L1 nivolumab, pembrolizumab o atezolizumab entre 2015 y 2017 y luego analizaron la frecuencia de los eventos adversos relacionados con el sistema inmunitario. La mayoría de los pacientes recibieron formas estándar de quimioterapia antes de su tratamiento con inmunoterapia.

"Creemos que nuestro estudio es el primero en caracterizar los eventos adversos utilizando los datos de facturación, lo que brinda una perspectiva mucho más amplia y basada en la población sobre el impacto en la salud que un ensayo", dijo la Dra. Cathcart-Rake. "Si bien ha habido estudios comparando los datos de varios ensayos, nuestro enfoque incluye una visión integral de los resultados para la mayoría de los pacientes asegurados".

Los investigadores no pudieron dar cuenta de las personas que no tienen seguro, una posible limitación del estudio.

Resultados clave

El resultado adverso más frecuente relacionado con el sistema inmunitario, el hipotiroidismo, ocurrió en el 9,2% de los pacientes. Esto no fue inesperado, ya que la tiroides es sensible a los estímulos inmunes. Otros efectos secundarios, como la anemia, se produjeron en el 5,7% de los pacientes y la lesión renal aguda en el 2,8% de los pacientes. Los eventos gastrointestinales y cardíacos fueron relativamente raros.

Se siguen analizando los datos para que los investigadores puedan comprender mejor las diferencias absolutas entre las toxicidades informadas en los ensayos y las observadas en la población en general.

Según los autores, solo alrededor del 14% de los ensayos informan eventos adversos en el momento de la publicación. Sin embargo, un ensayo, KEYNOTE-24, que comparó pembrolizumab versus quimioterapia, permitió a los autores

comparar los resultados iniciales con los datos basados en la población. KEYNOTE-24 informó que el 0,6% de los pacientes tenía hipofisitis, una afección rara que involucra una inflamación aguda o crónica de la glándula pituitaria, mientras que este análisis encontró que el 2,4% de los pacientes experimentaron hipofisitis.

Los próximos pasos

El siguiente paso es que los investigadores analicen el momento en que se producen los efectos secundarios autoinmunes, y esta información se puede encontrar en las bases de datos de los proveedores de seguros. Si los médicos supieran cuándo es más probable que ocurran los efectos secundarios, podrían intervenir de manera oportuna.

Cientos de suplementos dietéticos contienen ingredientes potencialmente peligrosos, según un informe reciente

(Hundreds of dietary supplements have potentially dangerous ingredients, a new report finds)

Becky Upham

<https://www.everydayhealth.com/diet-nutrition/report-ids-hundreds-dangerous-supplements/>

Traducido por Salud y Fármacos

Según un nuevo estudio de control de calidad realizado por el Departamento de Salud Pública de California, casi 750 suplementos dietéticos diferentes (n=746) que fueron comercializados y vendidos durante un período de 10 años (entre 2007 y 2016) contenían ingredientes farmacéuticos no aprobados. El estudio se publicó en línea la semana pasada en JAMA Network Open [1].

Es posible que esa cifra parezca alarmante, pero la cantidad de productos adulterados podría ser mucho mayor. En una declaración en el sitio web de la FDA sobre suplementos contaminados, la agencia dice: "La FDA no puede analizar e identificar todos los productos comercializados como suplementos dietéticos que contienen ingredientes ocultos potencialmente dañinos".

Muchos consumidores pueden asumir que no tienen que preocuparse por la seguridad de los suplementos que toman, pero eso no es cierto, dice la Dra. Fatima Cody Stanford, MPH, instructora de medicina y pediatría de la Escuela de Medicina de Harvard en Boston, quien hace investigación sobre la obesidad y la nutrición.

"Es importante saber que, si bien los suplementos médicos no están regulados por la FDA, también tienen propiedades medicinales que pueden ser tan potentes y, a veces, más potentes que muchos productos farmacéuticos", dijo la Dra. Stanford.

La FDA prohíbe que los fabricantes y distribuidores comercialicen suplementos dietéticos adulterados o mal etiquetados, pero no analiza los productos antes de que se comercialicen. Según la página web de la agencia, su responsabilidad es tomar medidas contra los suplementos dietéticos que, una vez comercializados, se descubre que están adulterados o mal etiquetados. Tales acciones incluyen emitir una advertencia a los consumidores, pedir a la compañía que retire voluntariamente el producto o, en el caso de problemas

más graves, la FDA puede retirar los suplementos dietéticos del mercado.

La nueva investigación encontró que, de los 746 medicamentos adulterados, la FDA había anunciado retiros voluntarios para solo 360.

Y debido a que más de la mitad de los adultos en EE UU toman algún tipo de suplemento dietético (según un informe de 2016 también publicado en JAMA), estos últimos hallazgos son significativos.

"La adulteración con productos farmacéuticos activos no es accidental y representa un grave riesgo para la salud pública, ya que los consumidores ingieren estos medicamentos sin saberlo", dice Madhur Kumar, PhD, del Departamento de Salud Pública de California en Sacramento y uno de los investigadores involucrados en el estudio.

Los productos para potenciar el placer sexual, facilitar la pérdida de peso y fortalecer los músculos conforman la mayor parte de los productos adulterados

Para hacer esta investigación, el Dr. Kumar y sus colegas revisaron la base de datos de suplementos contaminados de la FDA y descubrieron que la agencia había identificado 746 productos con ingredientes adulterados. La mayoría de estos suplementos son para: potenciar el placer sexual (353), facilitar la pérdida de peso (317) o incrementar el desarrollo muscular (92).

Se encontró que los productos para potenciar la función sexual incluían los medicamentos sildenafil, tadalafil y vardenafil, que son ingredientes activos en los medicamentos de venta con receta que se usan para la disfunción eréctil (DE). Debido a la forma en que los medicamentos para la disfunción eréctil afectan los vasos sanguíneos, pueden ser peligrosos cuando se combinan con otros medicamentos o cuando los consumen personas con problemas cardíacos.

Se descubrió que los suplementos para la pérdida de peso contenían sibutramina, anteriormente aprobada y comercializada como un supresor del apetito, pero que se retiró del mercado en 2010 por incrementar el riesgo de eventos cardíacos. Otros suplementos para perder peso contenían fenolftaleína, un laxante que se ha asociado con un mayor riesgo de cáncer.

Los suplementos anunciados para facilitar "el desarrollo muscular" a menudo contenían esteroides anabólicos, que se han asociado a problemas cardíacos y hepáticos.

¿Cómo puedo saber si los suplementos dietéticos que estoy tomando son seguros?

Aunque la FDA anunció retiros voluntarios (es decir que la compañía acepta retirar su producto de los estantes) de 360 suplementos, quedan al menos 350 productos en el mercado, señala Pieter Cohen, MD, profesor asociado de medicina en el Cambridge Health Alliance en Somerville, Massachusetts, y autor de comentarios invitados sobre la investigación, que también se publicaron en JAMA Network Open.

El Dr. Cohen recomienda hablar con su médico y tomar solo los suplementos que él o ella sugiera. "Si está tomando suplementos

por su cuenta, es mejor atenerse a los suplementos de un solo ingrediente; "Si quieres comprar un suplemento botánico, compra un solo producto botánico", dice. Las mezclas de ingredientes botánicos no son tan seguras, y es donde a menudo se ocultan los medicamentos, dice.

Y desconfíe de los beneficios que las compañías que fabrican suplementos dicen que aportan a la salud (incluyendo los que figuran en la etiqueta), ya que las compañías no están obligadas a proveer evidencia sobre esos beneficios, señala Cohen.

Stanford agrega: "Muchas personas creen que los suplementos son más naturales y, por lo tanto, más seguros que los medicamentos tradicionales aprobados por la FDA. Esto es un mito".

La investigación estima que el uso de suplementos dietéticos, en EE UU, se asocia con 23.000 visitas al departamento de emergencias y 2.000 hospitalizaciones anuales, según otro estudio, publicado en octubre de 2015 en el New England Journal of Medicine [2].

Stanford recomienda informar a su médico sobre todos los suplementos que está tomando o planea tomar, ya que muchos de ellos pueden ser inseguros. Su médico es el mejor recurso para informarle sobre cómo navegar en este territorio a menudo inexplorado, dice ella (Nota de Salud y Fármacos: esta afirmación nos parece optimista porque la mayoría de médicos no saben de suplementos).

La FDA ¿está haciendo lo suficiente para asegurar que los suplementos sean seguros?

Según Cohen, existen importantes deficiencias en como la FDA regula los suplementos. Los productos adulterados implicados en esta última investigación son parte de un patrón recurrente, escribe Cohen.

"Es muy difícil saber por qué sucede esto, cuando estudios sólidos demuestran que anualmente decenas de miles de consumidores terminan en los departamentos de emergencia debido a los efectos adversos de los suplementos", dice. Cohen cita dos publicaciones recientes que implican suplementos para mejorar el placer sexual y suplementos para la pérdida de peso con graves riesgos, como insuficiencia hepática (según un estudio publicado en 2013 en el Informe Semanal de Morbilidad y Mortalidad de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades) [3] y muerte (según un artículo de julio de 2013 publicado en JAMA Internal Medicine) [4].

Referencias

1. Tucker et al. Unapproved Pharmaceutical Ingredients Included in Dietary Supplements Associated With US Food and Drug Administration Warnings. JAMA Netw Open. 2018;1(6):e183337. doi:10.1001/jamanetworkopen.2018.3337
2. Geller et al. Emergency Department Visits for Adverse Events Related to Dietary Supplements N Engl J Med 2015; 373:1531-1540 DOI: 10.1056/NEJMsa1504267 <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMsa1504267>
3. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). "Notes from the field: acute hepatitis and liver failure following the use of a dietary supplement intended for weight loss or muscle building--May-October 2013" MMWR. Morbidity and mortality weekly report vol. 62,40 (2013): 817-9.

4. Cohen PA, Venhuis BJ. Adulterated Sexual Enhancement Supplements: More Than Mojo. *JAMA Intern Med.* 2013;173(13):1169–1170. doi:10.1001/jamainternmed.2013.854

Terapia génica. **La desgracia golpea a un paciente de Bluebird, ilustrando los riesgos de seguridad relacionados con la terapia génica** (*Misfortune strikes a Bluebird patient, highlighting the safety risks involved with gene therapy*)

Adam Feuerstein

Statnews, 2 de diciembre de 2018

<https://www.statnews.com/2018/12/02/ash-bluebird-risks-gene-therapy/> (Requiere suscripción)

Traducido por Salud y Fármacos

La gente se entusiasma con la terapia génica por su potencial para curar algunas enfermedades bastante horribles, pero a menudo se subestiman los riesgos de seguridad que los pacientes asumen con la preparación y administración de estos tratamientos.

El sábado por la tarde, Bluebird Bio (BLUE) informó por primera vez sobre el diagnóstico de síndrome mielodisplásico (SMD), una enfermedad de la médula ósea similar al cáncer, en un paciente con enfermedad de células falciformes que se había sometido a un tratamiento biotecnológico con terapia génica Lentiglobin.

Bluebird no puede identificar con precisión la causa de lo que se denomina un "evento adverso grave de cuarto grado", pero el Director Científico David Davidson me dijo que el régimen de quimioterapia usado para "acondicionar" la médula ósea del paciente antes de aplicarle la infusión de células madre modificadas, que constituyen la terapia génica para las células falciformes, probablemente causó el SMD.

En este caso, al desafortunado paciente se le diagnosticó la SMD aproximadamente tres años después de recibir Lentiglobin. Justo antes de recibir la terapia genica de Bluebird, el paciente se sometió a infusiones intravenosas con el agente de quimioterapia busulfan durante cuatro días. Se han reportado casos de SMD en pacientes que se someten al acondicionamiento para un trasplante de células madre con busulfán, dijo Davidson.

¿Es posible que el virus diseñado para administrar la terapia génica con Lentiglobin pueda haber causado el cáncer del paciente al insertar las células madre modificadas en el lugar equivocado? Este es un riesgo teórico para cualquier terapia génica que use virus como vehículo de administración, pero aún no se ha materializado en ensayos clínicos.

Bluebird realizó pruebas en el paciente con SMD, cuyos resultados se analizaron y presentaron en la reunión anual de la American Society of Hematology. La compañía concluyó que no había "evidencia de oncogénesis mediada por LVV", lo cual es una forma científica de decir que "la lentiglobina no causó el cáncer", según Bluebird.

El paciente con células falciformes con SMD recibió una versión anterior de Lentiglobin. Bluebird presentará los resultados actualizados el lunes con la última y mejor versión de la terapia génica en pacientes con células falciformes. Pero el nuevo y

mejorado Lentiglobin sigue requiriendo que los pacientes se sometan a un pre-acondicionamiento de la médula ósea con busulfán.

Es un recordatorio de que la terapia génica, aunque es potencialmente curativa, aún conlleva riesgos de seguridad que los pacientes deben considerar.

Vacuna contra el VPH

Tom Jefferson, 14 de diciembre de 2018

Tom Jefferson hizo una presentación en El Salvador sobre la vacuna del VPH. La presentación está disponible en la web, y contiene subtítulos en castellano y en inglés. <https://www.youtube.com/watch?v=sMWjNAPCgIE> Para entender bien la presentación conviene leer las notas que siguen.

Antes de escuchar esta presentación por favor lea esta breve introducción

Jefferson T and Jørgensen L. Redefining the 'E' in EBM. BMJ Evid Based Med. 2018 Mar 9;23:46-47.
<https://doi.org/10.1136/bmjebm-2018-110918>. Ver la traducción en http://www.saludyfarmacos.org/boletin-farmacos/boletines/nov201804/43_re/

Ahora responderé a algunas preguntas.

1. ¿Puede decirnos quién es y describir su trabajo en torno a las vacunas contra el VPH?

Las vacunas contra el virus del papiloma humano (VPH) son intervenciones globales que se administran a personas sanas para prevenir enfermedades relacionadas con el VPH, como el cáncer cervical. Las autoridades de salud consideran que las vacunas son "seguras y efectivas". Los beneficios para los resultados principales, como el cáncer y las muertes, solo serán verificables después de décadas. Sin embargo, hay señales de seguridad que llevan a preguntarse si la presentación selectiva de la evidencia ha influido en las consideraciones de las autoridades reguladoras sobre los beneficios y daños de las vacunas.

Debido a la percepción generalizada de sesgo al informar sobre resultados, y su impacto en la validez de las publicaciones en revistas científicas, investigamos los beneficios y los daños de las vacunas contra el VPH construyendo un índice de todos los programas de estudio. Tuvimos acceso a todos los informes de ensayos clínicos de los programas de estudio de las vacunas de VPH y comparamos estos informes con los documentos correspondientes al estudio: información en los registros de ensayos y publicaciones en revistas:

1. Reconstrucción de un índice con todos los estudios prospectivos comparativos de vacunas contra el VPH: los programas de estudio de la vacuna contra el VPH mostraron deficiencias y variabilidad en la disponibilidad de los datos del estudio en los registros de ensayos y publicaciones de revistas. Solo la mitad de los estudios concluidos que figuran en ClinicalTrials.gov tenían resultados publicados y una tercera parte de los estudios no se han publicado.

Jørgensen L, Gøtzsche PC and Jefferson T. Index of the

human papillomavirus (HPV) vaccine industry clinical study programmes and non-industry funded studies: a necessary basis to address reporting bias in a systematic review. *Syst Rev.* 2018 Jan 18;7(1):8. <https://doi.org/10.1186/s13643-018-0675-z>.

2. Accediendo a los datos regulatorios sobre vacunas contra el VPH que tiene la EMA: nuestro análisis de cómo se accede a los informes de los ensayos clínicos con vacunas contra el VPH mostró que las políticas regulatorias tienen que cambiarse para mejorar la transparencia. Por ejemplo, no fue posible obtener un conjunto completo de informes de estudios clínicos de las vacunas contra el VPH sin tachaduras.

Jørgensen L, Doshi P, Gøtzsche PC and Jefferson T. *Challenges of independent assessment of potential harms of HPV vaccines.* *BMJ.* 2018 Sep 24;362:k369. <https://doi.org/10.1136/bmj.k3694>.

3. Síntesis de la evidencia con un sesgo mínimo: nuestra revisión sistemática de 24 informes de estudios clínicos con casi 100.000 participantes mostró que, a los cuatro años de seguimiento, las vacunas contra el VPH disminuyeron los precursores de cáncer relacionados con el VPH y los procedimientos para su tratamiento, pero aumentaron los trastornos graves del sistema nervioso y los daños generales. Los ensayos utilizaron diseños sesgados y omitieron información sobre daños, lo que impidió hacer una evaluación adecuada de los mismos.

Jørgensen L, Gøtzsche PC and Jefferson T. *Benefits and harms of the human papillomavirus (HPV) vaccines: systematic review with meta-analyses of trial data from clinical study reports.* Submitted for publication. 2018. Protocol: https://www.crd.york.ac.uk/PROSPEROFILES/56093_PRO_TOCOL_20170030.pdf. Amendment: https://www.crd.york.ac.uk/PROSPEROFILES/56093_PRO_TOCOL_20171116.pdf

4. Comparación de ensayos publicados versus sus correspondientes informes de estudios clínicos: nuestra comparación de los documentos no mostró diferencias de efecto en las estimaciones agrupadas, pero demostró que los informes de los estudios clínicos fueron cuantitativa y cualitativamente superiores, y aportaron más datos de resultados e información, disminuyendo el riesgo de hacer evaluaciones sesgadas. Una posible explicación de este hallazgo es que las distorsiones en el diseño de los ensayos garantizan que se alcancen los mismos resultados independientemente de la fuente de datos utilizada.

Jørgensen L, Gøtzsche PC and Jefferson T. *Benefits and harms of the human papillomavirus (HPV) vaccines: comparison of clinical study reports with trial registry*

entries and journal publications. Submitted for publication. 2018.

Protocol: https://www.crd.york.ac.uk/PROSPEROFILES/56093_PRO_TOCOL_20180320.pdf.

- 2. ¿Cuáles son los principales problemas relacionados con la evidencia sobre la eficacia y seguridad de las vacunas contra el virus del papiloma?**

No está claro hasta qué punto los beneficios de las vacunas contra el VPH superan sus daños, ya que los programas de estudio y los informes de los estudios clínicos se vieron influenciados por el sesgo al informar y por el sesgo en los diseños de los estudios. Los informes de los estudios clínicos contenían mejor información para evaluar el riesgo de sesgo en el estudio. Por lo tanto, los informes de estudios clínicos deben utilizarse cuando se hacen revisiones sistemáticas.

- 3. ¿Cuáles son los problemas más importantes con la revisión Cochrane de la vacuna VPH de Arbyn et al?**

Nuestras críticas más importantes están descritas en: Jørgensen L, Gøtzsche PC and Jefferson T. *The Cochrane HPV vaccine review was incomplete and ignored important evidence of bias.* *BMJ Evid Based Med.* 2018 Oct;23(5):165-168. <https://doi.org/10.1136/bmjebm-2018-111012>.

Brevemente, los revisores ignoraron la evidencia de sesgo a pesar de haber recibido el índice de nuestro estudio del VPH 4 meses antes de la publicación, basaron su revisión en artículos de revistas y cometieron errores graves, como referirse a los comparadores activos como "placebo" y clasificar erróneamente 4 muertes.

<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD009069.pub3/read-comments>

- 4. ¿Cuáles son los retos más importantes que enfrenta el paradigma de la medicina basada en la evidencia?**

Estos se describen en Jefferson T and Jørgensen L. *Redefining the 'E' in EBM.* *BMJ Evid Based Med.* 2018 Mar 9;23:46-47. <https://doi.org/10.1136/bmjebm-2018-110918>.

El reto más importante es que hay que utilizar fuentes más confiables y detalladas para evaluar la evidencia que lo que se incluye en las publicaciones en revistas.

- 5. ¿Cómo está dando seguimiento a su trabajo sobre las vacunas contra el VPH?**

Deben saber que hemos recibido miles de archivos de la agencia reguladora Health Canada a consecuencia de esto:

<https://blogs.bmj.com/bmj/2018/07/19/precedent-pushing-practice-canadian-court-orders-release-of-unpublished-clinical-trial-data/>

Ahora tenemos una oportunidad, sin precedentes, de hacer un análisis más detallado e integrar mejor las revisiones disponibles.

Otros temas de farmacovigilancia

Malformaciones congénitas: ¿Subestimamos el papel de los agentes teratógenos?

Revue Prescrire 2018; 38 (414): 271

Traducido por Salud y Fármacos

● Según un estudio estadounidense de gran tamaño, no se pudo identificar la causa del 80% de las malformaciones congénitas en los registros médicos de las madres o de los niños. Probablemente se subestime el papel de los agentes teratógenos, incluyendo los fármacos.

Se estima que aproximadamente el 3% de los neonatos presenta una malformación congénita mayor [1].

Un estudio publicado en 2017 investigó por qué solo podía establecerse una causa identificable en una proporción tan pequeña de las malformaciones.

Un estudio estadounidense de una base de datos. Un equipo de investigadores estadounidenses estudió los casos de malformaciones en niños nacidos entre 2005 y 2009, que se habían registrado en una base de datos de salud del estado de Utah [1]. Esta base de datos registra las malformaciones en nacidos vivos, nacidos muertos y abortos, que aparecen en las historias médicas de las madres y los hijos. Estos datos se recopilan hasta que los niños cumplen al menos 24 meses. Solo se seleccionaron las llamadas malformaciones mayores: se excluyeron, por ejemplo, la comunicación *interventricular muscular aislada* y la displasia de cadera.

En la mayoría de los casos sin una causa identificable en las historias médicas. De 271.000 partos, se registraron 5.504 neonatos con una malformación congénita mayor, es decir, una prevalencia del 2%, que es bastante baja en comparación con la prevalencia observada en el resto de la población. Aproximadamente el 20% de estos neonatos presentaba múltiples malformaciones. Las malformaciones afectaban más a los niños (aproximadamente el 60%), un resultado estadísticamente significativo incluso tras excluir las malformaciones genitales.

Los autores hallaron una causa identificable en los registros médicos en solo el 20% de los casos: un 15% eran anomalías cromosómicas y aproximadamente un 4% causas hereditarias. Los factores teratógenos se mencionaron en menos del 1% de los casos. En cuatro niños se estableció el rol de un fármaco. En la mayoría de los casos (80% de las malformaciones), la causa se consideró como desconocida.

Los riesgos teratógenos de un fármaco tardan mucho tiempo en demostrarse. Los datos sobre los efectos teratógenos de un fármaco se basan principalmente en estudios epidemiológicos [2]. Para la mayoría de los medicamentos, la falta de estudios adecuados implica que los datos disponibles procedentes de la evaluación clínica sean escasos. Los riesgos, en gran medida, no están reconocidos y su demostración es lenta. Por ejemplo, a mediados del siglo XX los efectos teratógenos graves de la talidomida no se detectaron hasta varios años después de su comercialización. Igualmente, se tardó décadas en demostrar los efectos dañinos de dietilestilbesterol (DES) sobre los hijos y nietos de mujeres que habían tomado este fármaco durante el embarazo

[2].

En la práctica. El papel de los agentes teratógenos, ya sean ambientales, laborales o farmacológicos, en presencia de malformaciones congénitas probablemente esté subestimado. Para la vasta mayoría de fármacos, los datos sobre el efecto de su uso durante el embarazo están ausentes o son insignificantes. Debería considerarse con cautela su balance riesgo-beneficio en mujeres que podrían estar embarazadas para evitar la exposición de los embriones a lo desconocido.

Referencias

1. Feldkamp ML et al. "Etiology and clinical presentation of birth defects: population based study" *BMJ* 2017; 357: 8 páginas.
2. Prescrire Rédaction "Risque tératogène: une interprétation souvent difficile" *Rev Prescrire* 2017; 37 (401): 228-229.

Australia. **Ha aumentado la demanda de ambulancias por pregabalina – estas son las razones** (*Ambulance call-outs for pregabalin have spiked – here's why*) *The Conversation*, 25 de noviembre de 2018 <https://theconversation.com/ambulance-call-outs-for-pregabalin-have-spiked-heres-why-106163>
Traducido por Salud y Fármacos

La pregabalina (que se vende con el nombre de marca Lyrica) se prescribe como antiepiléptico y analgésico para el dolor neurálgico. En Australia, las recetas de pregabalina han aumentado significativamente en los últimos cinco años. Ahora se encuentra entre los diez medicamentos más caros del Plan de Beneficios Farmacéuticos (PBS).

También hemos visto un aumento en la prescripción de pregabalina fuera de etiqueta. Esto significa que se está prescribiendo para condiciones para las cuales hay evidencia limitada de efectividad. La pregabalina a menudo se prescribe para el dolor crónico o persistente, por ejemplo, incluso cuando no está claro que el dolor sea neurálgico.

Se cree que el efecto de la pregabalina en el cerebro es similar al de las benzodiazepinas, como el diazepam (Valium), pues aumenta indirectamente los niveles del neurotransmisor GABA.

Hasta hace poco, los investigadores y los médicos no creían que la pregabalina fuera adictiva. Pero ahora los estudios sugieren que la pregabalina también puede tener un efecto indirecto en la dopamina, el químico que premia al cerebro.

Nuestra investigación, publicada hoy en el Medical Journal of Australia, muestra que en Victoria, desde 2012, las solicitudes de ambulancias asociadas con el uso indebido de pregabalina se han multiplicado por diez. Esto a la vez que hay un aumento en las tasas de prescripción.

Creciente evidencia de mal uso.

En 2010, se publicó el primer estudio que informó sobre una tendencia de uso indebido de pregabalina.

Desde entonces, varios artículos de investigación internacional han documentado que se usa indebidamente, incluyendo el uso de dosis más altas a las recomendadas. En dosis superiores a las prescritas, la pregabalina causa sedación y euforia.

Las personas que usan opioides (analgésicos como la oxicodeona, u opioides ilícitos como la heroína) tienen un riesgo particularmente alto de usar incorrectamente la pregabalina. También lo hacen aquellos con una historia de problemas de uso de sustancias

Las personas que usan drogas ilícitas informan a menudo que usan pregabalina en combinación con otras drogas. La pregabalina se ha implicado en muertes relacionadas con las drogas en individuos a los que no se recetó el medicamento y, a menudo, en combinación con otros medicamentos sedantes o drogas ilícitas.

Las altas tasas de uso de pregabalina también se informan en entornos seguros, como las cárceles, tanto en Australia como en Reino Unido.

¿Qué encontramos?

Analizamos una base de datos única (el Proyecto Ambo) que documenta todos los servicios de ambulancia relacionados con el consumo de alcohol y drogas, y con problemas de salud mental en Victoria.

Encontramos que el uso de ambulancias por problemas relacionados con pregabalina se multiplicó por diez entre 2012 y 2017, de 0,28 casos por 100.000 habitantes a 3,32 casos por 100.000. El uso indebido de pregabalina contribuyó significativamente a 1.201 llamadas entre 2012 y 2017.

La pregabalina tiene un efecto sedante, que puede potenciarse cuando se usa con otras drogas que causan sedación, incluyendo el alcohol, u otros medicamentos recetados, como las benzodiacepinas y las pastillas para dormir (como Valium).

Más de dos tercios de las solicitudes de ambulancia relacionadas con pregabalina fueron para personas que también usaron otros sedantes. Casi el 90% de los casos requirieron transporte al hospital. En algunas situaciones, esta sedación puede ser mortal.

Nuestro hallazgo de aumento de eventos adversos, especialmente por su uso con otros medicamentos, recuerda al estudio de un grupo de investigación de New South Gales que utilizó datos de llamadas a centros de toxicología, admisiones hospitalarias e informes de autopsias en muertes relacionadas con drogas.

Cómo reducir los daños.

Los médicos deben asegurarse de que los pacientes tienen la oportunidad de otorgar consentimiento informado, bien administrado y con información detallada.

La pregabalina es un medicamento de alto riesgo, especialmente cuando se usa con otros sedantes. Algunos médicos son conscientes de sus efectos secundarios y los daños asociados con la pregabalina, pero muchos no lo son.

El Royal College of General Practitioners advirtió recientemente a los médicos que evalúen cuidadosamente los riesgos al recetar

estos medicamentos, en particular a las personas que también reciben recetas de opioides o benzodiacepinas. NPS MedicineWise también destacó recientemente la necesidad de que los prescriptores sean cuidadosos.

También se requiere mejor regulación

Algunos estados australianos, incluyendo Victoria, planean implementar el monitoreo de la prescripción en tiempo real (RTPM). Esto permitiría a las autoridades monitorear y regular el acceso a medicamentos de alto riesgo como los analgésicos opioides (oxicodona o similares) o las benzodiacepinas.

Pero la pregabalina no está en la lista de medicamentos que se capturarán con el monitoreo de prescripción en tiempo real. Para reducir el alto riesgo de daño por el uso incorrecto de pregabalina, debemos considerar agregar este medicamento a la lista.

En Reino Unido, la pregabalina se convertirá en un medicamento "programado" o controlado a partir de abril de 2019. Esto significa que los médicos deberán solicitar un permiso antes de recetarlos.

Si resulta exitoso, Australia debería considerar seguir su ejemplo.

EE UU. Las reacciones a antibióticos generan anualmente 70.000 visitas pediátricas a salas de emergencia (Antibiotic reactions result in 70,000 ED visits annually)

Melissa Jenco

The American Academy of Pediatrics (AAP) News and Journals, 24 de octubre de 2018

<http://www.aappublications.org/news/2018/10/24/antibiotics102418>

Traducido por Salud y Fármacos

Anualmente, alrededor de 70.000 niños acuden a las consultas de emergencias (CE) de EE UU por eventos adversos relacionados con los antibióticos.

Estudios han demostrado que alrededor del 29% de las prescripciones de antibióticos son innecesarias, y los funcionarios de salud han estado tratando de reducir estas cifras para prevenir la resistencia a los antibióticos. Investigadores de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) dicen que sus nuevos hallazgos aportan otra razón para ser precavidos.

"Para los padres y otros cuidadores de niños, estos hallazgos son un recordatorio de que si bien los antibióticos salvan vidas cuando se usan apropiadamente, también pueden dañar a los niños y solo deben usarse cuando sean necesarios", dijo la autora principal Maribeth C. Lovegrove, MPH. "Para los proveedores de atención médica, estos hallazgos son un recordatorio de que los efectos adversos de los antibióticos son frecuentes y pueden ser clínicamente significativos y tener consecuencias para los pacientes pediátricos".

El equipo de los CDC estudió los datos de 2011-2015 de niños menores de 19 años del Proyecto Electrónico Nacional de Vigilancia de Lesiones - Proyecto Cooperativo de Vigilancia de Eventos Adversos por Medicamentos y la Auditoría Nacional de

Prescripción de QuintilesIMS, excluyendo los casos de ingestión accidental, autolesión intencional y trastorno por uso de sustancias.

El estimado de 70.000 visitas a la CE al año relacionadas con eventos adversos de antibióticos representó el 46% de las CE por eventos adversos a los medicamentos administrados por vía sistémica. Aproximadamente el 86% fueron reacciones alérgicas y el 3% resultó en hospitalización.

Alrededor del 41% de las visitas al servicio de urgencias fueron realizadas por niños menores de 2 años. Este grupo experimentó eventos adversos a una tasa cuatro veces mayor que la de los niños de 10 a 19 años. Los autores dijeron que esto puede deberse a la susceptibilidad de los niños pequeños a las reacciones alérgicas, a la probabilidad de que sus padres los lleven a la sala de urgencias y a que cuando los niños son más mayores saben qué medicamentos evitar.

Los antibióticos más frecuentemente asociados con los eventos adversos fueron la amoxicilina para niños pequeños y el sulfametoxazol / trimetoprim para niños mayores.

Debido a que el estudio no incluyó los incidentes tratados fuera de urgencias, los autores dijeron que el número real de reacciones adversas puede ser mayor. El estudio no examinó la posibilidad de diagnóstico erróneo o si las prescripciones eran apropiadas.

Para ayudar a mejorar la prescripción de antibióticos, los autores recomendaron el programa Be Antibiotics Aware: Smart Use, Best Care de los CDC (<http://bit.ly/2IChM8u>) y la iniciativa Choosing Wisely (<http://bit.ly/2OBqxFd>).

Fuente: Lovegrove MC, et al. *J Pediatric Infec Dis Soc.* Aug. 23, 2018, <http://bit.ly/2OAisRg>.

EE UU. Los medicamentos para el delirio se quedan normalmente en la lista de medicamentos cuando se da de alta al paciente de cuidados intensivos (*Delirium drugs commonly stay on charts past ICU discharge*)

By Nikki Kean

Pharmacy Practice News, JANUARY 8, 2019

<https://www.pharmacypracticenews.com/Clinical/Article/01-19/Delirium-Drugs-Commonly-Stay-on-Charts-Past-ICU-Discharge/53762?sub=185154CDE598FCF8AEB9CAFE8AC171D2BECF7D4A5D3AD5E532BA2E75C72A55&enl=true>

Traducido por Salud y Fármacos

Más de la mitad de los pacientes de la UCI que recibieron antipsicóticos para el tratamiento del delirio continuaron con la terapia al salir de la UCI y al recibir el alta hospitalaria, exponiéndolos a un mayor riesgo de reacciones adversas, según un estudio piloto presentado en la Conferencia Mundial de ACCP de 2018 sobre Farmacia Clínica.

“Este es un gran problema en muchos hospitales. Muchos antipsicóticos [p. Ej., Olanzapina, quetiapina] se siguen administrando automáticamente y permanecen en la planilla de medicamentos del paciente después del alta de la UCI”, dijo Deepali Dixit, PharmD, BCPS, una farmacéutica de cuidados

críticos en el Hospital de la Universidad Robert Wood Johnson, en New Brunswick, NJ. “La conclusión es que lo podemos hacer mejor. Podemos evaluar a los pacientes con delirio usando una herramienta validada y descontinuar los antipsicóticos después de su estadía en la UCI”.

Los antipsicóticos se usan comúnmente en la UCI para tratar el delirio. Aunque los datos sugieren que los medicamentos pueden disminuir la duración del delirio en la UCI, su uso a largo plazo en el entorno ambulatorio puede causar un aumento de los efectos secundarios, informaron la Dra. Dixit y sus colegas. De hecho, muchos de estos medicamentos contienen advertencias de recuadro sobre su uso a largo plazo, incluyendo un mayor riesgo de muerte en pacientes ancianos con demencia.

Para evaluar la suspensión de los antipsicóticos en su institución, la Dra. Dixit realizó un estudio retrospectivo de pacientes adultos ingresados en las UCI médicas y quirúrgicas entre junio de 2014 y junio de 2017. Para ser incluidos, los pacientes tenían que haber recibido al menos tres dosis de antipsicóticos mientras estaban en la UCI y debían tener un diagnóstico de delirio o un resultado positivo al utilizar el método de evaluación según puntaje de confusión en la UCI (CAM-UCI).

Se dio seguimiento a los pacientes que recibieron haloperidol, olanzapina, quetiapina, ziprasidona, aripiprazol o risperidona para seguir con la medicación después de su transferencia a otros pabellones o el alta hospitalaria. Los autores también observaron la frecuencia con la que los pacientes fueron evaluados por delirio en la UCI utilizando una hoja de trabajo CAM UCI.

De los 30 pacientes incluidos en este estudio piloto, “más de la mitad [57%] continuaron con la terapia desde la UCI hasta recibir el alta hospitalaria”, informó la Dra. Dixit. Además, la evaluación del delirio se basó principalmente en los signos clínicos en lugar de en la puntuación CAM-UCI.

“Nuestros resultados indican que se debe mejorar la transición de la atención entre dos entornos de pacientes hospitalizados”, así como la mejorar el diagnóstico de delirio en la UCI, dijo la Dra. Dixit. Una estrategia efectiva, señaló, sería incorporar una lista de verificación para los pacientes que van a ser transferidos de la UCI al piso del hospital “para garantizar que los pacientes reciben la farmacoterapia adecuada”.

Para abordar este problema en su institución, la Dra. Dixit revisa las listas de medicamentos de los pacientes cada mañana y recomienda suspender los antipsicóticos a los pacientes que han sido transferidos desde la UCI.

John Devlin, PharmD, experto en delirio en la UCI y profesor de la Facultad de Ciencias de la Salud de Bouve, en Boston, felicitó a los autores por centrarse en este tema. “El dolor, la agitación y el delirio relacionados con la polifarmacia post-UCI son prevalentes y, si no se abordan antes del alta hospitalaria, pueden ocasionar serios problemas de seguridad”, dijo.

Estas preocupaciones se expresan en la literatura, agregó el Dr. Devlin: “Según la reciente publicación del ensayo MINDS-USA, el ensayo REDUCE y las pautas SCCM 2018 PADIS, el uso habitual de antipsicóticos en pacientes de la UCI con delirio (o en riesgo de delirio) no está justificado”.

OMS: 50 años de farmacovigilancia

Mariano Madurga Sanz

Correo Farmacéutico, 27 de noviembre de 2018

https://www.correofarmacologico.com/opinion/tribunas/50-anos-de-farmacovigilancia.html?fbclid=IwAR04JfNUoljE8K39DEV5dOfejIO-inGN8Qr1Q_fm-gxQyaadkirDOg40us

El pasado día 5 de noviembre se celebró en la sede de la OMS en Ginebra, Suiza, una múltiple conmemoración bajo el lema Hitos Importantes en Salud Global y Farmacovigilancia: los 50 años del inicio en 1968 del Programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS (WHO Programme for International Drug Monitoring, PIDM) y el 40 aniversario de la entrada en funcionamiento del Centro Colaborador de la OMS para el PIDM, el Uppsala Monitoring Centre (UMC) desde 1978. Un gran acontecimiento que coincide con los 70 años de la creación de la OMS.

Una conmemoración de la actividad global de Farmacovigilancia, que lleva a cabo la OMS desde 1968 a través del equipo de Seguridad del Medicamento (Medicines Safety) dentro del departamento de Essential Medicines and Health Products. En 1968 se inició el PIDM, agrupando las actividades de los 10 primeros países que establecieron sistemas de notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas a medicamentos (RAM). A esos 10 primeros países, Alemania, Australia, Canadá, Checoslovaquia, EEUU, Holanda, Irlanda, Nueva Zelanda, Reino Unido y Suecia, se han ido incorporando hasta un total de 161 países, entre 134 estados miembros y 27 estados asociados que conforman el actual PIDM.

¿Qué motivó la puesta en marcha del PIDM? En diciembre de 1961, un obstetra australiano publicó una carta al director de *The Lancet* informando de casos de meromelia o focomelia (desarrollo incompleto de las extremidades de recién nacidos) posiblemente relacionados con el uso de talidomida, que fue autorizada como sedante, con ventajas frente a los existentes, los barbitúricos. Más tarde, en 1957, se autorizó su venta para el tratamiento sintomático de las náuseas y vómitos durante el embarazo. La situación creada con más de 10.000 nacidos en el mundo con esta malformación, determinó que en la Asamblea Mundial de la Salud en 1962 recomendase a su director general que se estableciera un sistema permanente de información sobre los riesgos de los medicamentos.

Desde 1962, todos los países retiraron los medicamentos sedantes con talidomida y optimizaron sus regulaciones de fármacos para asegurar el control de su toxicidad antes de la autorización y se fueron implantando los programas de notificación espontánea. Todo para intentar detectar de forma temprana las RAM y decidir medidas reguladoras para minimizar nuevos riesgos.

Sistemas nacionales

En estas cinco décadas se han puesto en marcha los sistemas nacionales de farmacovigilancia en más de 160 países, del total de 194 Estados miembros de la OMS. La farmacovigilancia es la herramienta necesaria para conocer el efecto del uso de los medicamentos en poblaciones diferentes, ya que hay polimorfismos poblacionales en la metabolización de los fármacos y en la sensibilidad a ciertas RAM, más frecuentes en unas áreas geográficas que en otras.

Y en estos últimos 40 años, el UMC ha proporcionado apoyo técnico y orientación a los centros nacionales de farmacovigilancia que integran el PIDM a través de cursos, artículos científicos, libros y publicaciones periódicas sobre farmacovigilancia y comunicación de riesgos. Además, el UMC mantiene la mayor base de datos mundial de RAM, conocida como VigiBase™, que reúne más de 19 millones de sospechas de RAM enviadas por los Estados miembros, y se ofrece como herramienta imprescindible en la farmacovigilancia global.

Más de 250 asistentes

El día 5 de noviembre asistieron más de 250 personas, pertenecientes a 83 países miembros del PIDM, del UMC y expertos externos, para conmemorar el cincuenta aniversario del PIDM. Y del 6 al 8 de noviembre se celebró la 41 Reunión Anual de Centros Nacionales de Farmacovigilancia pertenecientes al PIDM, donde se discutieron las propuestas de mejora de los sistemas y ampliación de la cobertura de sus programas nacionales de farmacovigilancia junto con sus programas de salud pública de tuberculosis, malaria y sida/VIH, entre otros.

La colaboración es fundamental en farmacovigilancia, entre todas las instituciones relacionadas con el uso de medicamentos, y no solo con todos los profesionales de la salud, sino también con los ciudadanos, cuya participación directa es trascendental para conocer los nuevos riesgos. Mientras se sigan utilizando los medicamentos, necesitaremos la farmacovigilancia para gestionar mejor la seguridad de los pacientes.