

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 23, número 1, febrero 2020



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

Editores

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

Asesores en Farmacología

Rogelio A. Fernández Argüelles, México
Mariano Madurga, España

Asesor de Farmacia

Emilio Pol Yanguas

Asesor en Prescripción y Utilización

Juan Gervás, España

Corresponsales

Rafaela Sierra, Centro América
Steven Orozco Arcila, Colombia

Webmaster

People Walking

Equipo de Traductores

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

Editores Asociados

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

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

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

Índice

Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2020; 23 (1)

Investigaciones	
Hacia una mejor atención a los pacientes: fármacos a evitar en 2019 Revue Prescrire 2019; 39 (429):131-141	1
Inste a los pacientes a usar suplementos con precaución Yvette C. Terrie	10
Fracaso imprudente en la identificación de efectos adversos peligrosos en los nuevos medicamentos para la diabetes Worst Pills Best Pills Newsletter, diciembre de 2019	11
Revisión de los antiasmáticos Montelukast (Singulair) y Zafirlukast (Accolate) Worst Pills Best Pills Newsletter, Junio de 2019	12
Revisión del medicamento para adelgazar Orlistat Worst Pills Best Pills Newsletter, noviembre de 2019	14
Acceso global a productos médicos de calidad garantizada: la Declaración de Oxford y el llamado a la acción Newton PN, Bond KC, en nombre de los firmantes de Oxford Statement	16
Notificaciones de reacciones adversas según género: evidencia agregada de informes de casos individuales recopilados globalmente durante medio siglo Watson S, Caster O, Rochon PA et al.	18
Análisis de simetría de secuencias de las interrelaciones entre estatinas, diabetes e infecciones de la piel. Ko HHT, Lareu RR, Dix BR, Hughes JD, Parsons RW.	19
Riesgo de rabdomiólisis con donepezilo en comparación con rivastigmina o galantamina: un estudio de cohorte de base poblacional Fleet JL et al	19
Interacciones farmacológicas importantes del anticonvulsivante fenitoína Worst Pills Best Pills Newsletter, septiembre 2019	21
Los reguladores extranjeros emiten advertencias sobre los estimulantes modafinilo (PROVIGIL) y armodafinilo (NUVIGIL) Worst Pills Best Pills Newsletter, octubre de 2019	23
Medicamentos que causan problemas de audición. Worst Pills Best Pills, noviembre de 2019	25
Un nuevo estudio documenta un mayor riesgo de psicosis con el tratamiento a base de anfetaminas para el TDAH Worst Pills Best Pills, diciembre de 2019	28
Plantas medicinales: naturales, pero no inocuas (parte1) Echeverría Gorriti A et al.	29
Plantas medicinales: naturales, pero no inocuas (Parte 2) Echeverría Gorriti A et al.	30
Fármacos y teratogenicidad INFAC, 2019; 77 (7)	30
Uso temprano de antibióticos en la infancia y obesidad pediátrica: revisión sistemática de literatura Jaramillo L, et al.	31

Solicitudes y Retiros del Mercado	
Caproato de 17-hidroxiprogesterona. Makena. La FDA debe retirar a Makena del mercado	31
Metformina. Se han encontrado rastros de un posible carcinógeno en un medicamento popular para la diabetes	32
Ranitidina. Retirada del mercado de medicamentos que contienen ranitidina vía oral	33

Solicitudes y Cambios al Etiquetado	
Alemtuzumab (Lemtrada): nuevas restricciones de uso	34
Carfilzomib (Kyprolis): riesgo de reactivación del virus de la hepatitis B	35
Ibrance, Kisqali y Verzenio. La FDA advierte que hay casos de inflamación pulmonar rara pero grave con Ibrance, Kisqali y Verzenio para el cáncer de mama	35
Mebutato de Ingenol (Picato): en algunos estudios clínicos se ha observado un aumento de la incidencia de tumores de piel	36
Tofacitinib (Xeljanz): nuevas restricciones de uso	37

Tramadol. PublicCitizen solicita a la DEA y a la FDA restricciones más estrictas para el opiode sobreprescrito	38
Vacuna contra la fiebre amarilla: precauciones más fuertes en personas con inmunidad débil y de 60 o más años	39

Reacciones Adversas e Interacciones

Gabapentina y opioides. Health Canada aconseja a los canadienses que tengan precaución al tomar gabapentina o pregabalina con opioides	40
Ibrutinib. Analizando la cardiotoxicidad de Ibrutinib	41
Nivolumab (Opdivo): informe de infección gastrointestinal o reactivación por cytomegalovirus	42
Propecia. El tribunal dejó que Merck mantuviera secretos los riesgos de un medicamento popular	43

Precauciones

Acetaminofén/paracetamol. Un estudio financiado por los NIH sugiere que la exposición al paracetamol durante el embarazo se relaciona con un mayor riesgo de TDAH y autismo	44
Inhibidores de la Bomba de Protones. El uso continuo de IBP aumenta el riesgo de gastroenteritis viral. Se debe controlar la necesidad de terapia, sugiere un estudio con una gran muestra	44
Metformina. Detección de nitrosaminas en medicamentos con metformina	45
Pentosano polisulfato sódico. Un nuevo estudio agrega preocupación por si el tratamiento de una afección que causa dolor de la vejiga se relaciona con un problema ocular que afecta la visión	46
Privación de andrógenos. Tratamientos hormonales comunes relacionados con ritmos cardíacos anormales y muerte súbita en hombres tratados por cáncer de próstata	48
Xofluza de Roche puede generar cepas resistentes, lo que aumenta el temor por "el peor de los casos"	49
Un estudio advierte que algunos suplementos para estimular el cerebro contienen un medicamento no aprobado que podría perjudicar a sus usuarios	49

Otros temas de Farmacovigilancia

¿Qué efectos secundarios? Los problemas con los medicamentos podrían no informarse siempre a la FDA	50
Una pequeña farmacia está identificando grandes problemas con medicamentos de uso frecuente, incluyendo Zantac	51
Seguridad de la medicación en polifarmacia	54
Antihistamínicos H1. El grupo de alergistas canadienses quiere que Benadryl, por sus efectos secundarios, esté detrás del mostrador	55
Ranitidina. Declaración sobre los resultados de las pruebas recientes, incluyendo los bajos niveles de impurezas en los medicamentos con ranitidina	56

Investigaciones

Hacia una mejor atención a los pacientes: fármacos a evitar en 2019

Revue Prescrire 2019; 39 (429):131-141

Traducido por Salud y Fármacos

Resumen

- Para ayudar a elegir una atención de calidad, y para prevenir daños desproporcionados a los pacientes, *Prescrire* ha publicado su actualización anual de fármacos a evitar.
- Las evaluaciones que hace *Prescrire* del balance riesgo-beneficio de fármacos para determinadas indicaciones se basan en un procedimiento riguroso que incluye una búsqueda bibliográfica sistemática y reproducible, conclusiones basadas en resultados relevantes para los pacientes, priorización de la información en que se sustentan en función de la solidez de la evidencia, comparación con tratamientos de referencia, y un análisis de los efectos adversos tanto conocidos como potenciales.
- Esta revisión anual de fármacos a evitar recoge todos los fármacos analizados por *Prescrire* entre 2010 y 2018 que se autorizaron en la Unión Europea o en Francia. Identificamos 93 fármacos (82 de ellos se comercializan en Francia) que son más perjudiciales que beneficiosos en todas las indicaciones aprobadas.
- En la mayoría de los casos, cuando la terapia farmacológica es realmente necesaria, hay otros fármacos disponibles con un balance riesgo-beneficio más favorable.
- Incluso en situaciones de gravedad, cuando no hay tratamientos efectivos, no se justifica prescribir un fármaco sin eficacia probada que provoca efectos adversos graves. En ocasiones es aceptable probar estos fármacos en ensayos clínicos, pero los pacientes deben recibir información sobre la incertidumbre de su balance riesgo-beneficio, así como sobre los objetivos del ensayo. Cuando no existan tratamientos efectivos para mejorar el pronóstico o la calidad de vida se deberían aplicar cuidados de soporte personalizados.

Esta es la séptima revisión anual consecutiva de “fármacos a evitar” de *Prescrire*, que incluye fármacos que se ha documentado que son más peligrosos que beneficiosos [1, 2]. El objetivo es facilitar la elección de tratamientos seguros y efectivos, principalmente para evitar la exposición de los pacientes a daños inaceptables. Los fármacos incluidos (a veces una fórmula o dosificación concreta) deberían evitarse en todas las indicaciones clínicas para las que se autorizaron en Francia o en la Unión Europea.

Una metodología fiable, rigurosa e independiente

¿Qué fuentes de datos y metodología empleamos para evaluar el balance riesgo-beneficio de un fármaco?

La siguiente revisión incluye fármacos e indicaciones sobre los que hemos publicado análisis detallados en nuestra edición francesa durante un período de nueve años, desde 2010 a 2018. Algunos fármacos e indicaciones se examinaron por primera vez, mientras que otros fueron reevaluados al conocerse nuevos datos

sobre su eficacia o sus efectos adversos.

Todas nuestras publicaciones pretenden proporcionar a los profesionales sanitarios (y por tanto a sus pacientes) información clara, independiente, fiable y actualizada, libre de conflictos de intereses y de presiones comerciales.

Prescrire se estructura de forma que se garantice la calidad de la información proporcionada a nuestros suscriptores. El Equipo Editorial está compuesto por un amplio grupo de profesionales de varias ramas sanitarias pertenecientes a distintos sectores que no tienen conflictos de interés. También contamos con una extensa red de revisores externos (especialistas, metodólogos, y facultativos que representan a nuestros lectores), y cada artículo está sometido a múltiples controles de calidad y a comprobaciones cruzadas en cada fase del proceso editorial (consulte About Prescrire: How we work en la dirección english.prescrire.org, en inglés). Nuestro proceso editorial es un proceso colectivo, simbolizado con la firma ©Prescrire.

Prescrire también es apasionadamente independiente. Nuestro trabajo se financia única e íntegramente a través de nuestros suscriptores. Ninguna compañía, organización profesional, sistema de seguros, agencia gubernamental o autoridad sanitaria tiene influencia económica alguna, de ningún tipo, sobre el contenido de nuestras publicaciones.

Comparación con tratamientos de referencia. El balance riesgo-beneficio de un fármaco determinado debe ser reevaluado continuamente cuando surjan nuevos datos sobre su eficacia o efectos adversos. De igual modo, cuando nuevas opciones terapéuticas en forma de nuevos fármacos lleguen al mercado. Algunas ofrecen una ventaja terapéutica, mientras que otras son más peligrosas que beneficiosas y no deberían emplearse [3].

Todas las evaluaciones de fármacos y de indicaciones realizadas por *Prescrire* se basan en una búsqueda bibliográfica sistemática y reproducible. Posteriormente nuestro Equipo Editorial analiza de forma colectiva la información resultante, siguiendo una metodología establecida:

- se priorizan datos de eficacia: se concede más peso a los estudios que aportan evidencias fehacientes sólidas, es decir, ensayos controlados, aleatorizados y de doble ciego;
- el fármaco se compara con un tratamiento de referencia cuidadosamente escogido, si existe (no necesariamente un fármaco);
- se enfatizan los resultados basados en los criterios de valoración clínicos más relevantes para la población diana. Esto significa que cuando es posible ignoramos criterios de valoración indirectos como marcadores de laboratorio que no han demostrado estar correlacionados favorablemente con un resultado clínico [4, 5].

Análisis minucioso de los efectos adversos. Los efectos adversos pueden ser más difíciles de analizar, ya que a menudo su documentación está menos pormenorizada que en el caso de la eficacia, y esta discrepancia debe tenerse en cuenta.

El perfil de efectos adversos de cada fármaco se evalúa al examinar los datos procedentes de ensayos clínicos y de estudios farmacotológicos en animales, y de cualquier afiliación farmacológica.

Cuando se aprueba un fármaco nuevo hay mucha información que se desconoce. Es posible que algunos efectos adversos raros y graves se pasen por alto durante los ensayos clínicos y que sólo emerjan tras varios años de uso rutinario por muchos pacientes [3].

Datos empíricos y experiencia personal: riesgo de sesgo. La evaluación empírica del balance riesgo-beneficio de un fármaco en base a la experiencia individual puede ayudar a guiar investigaciones posteriores, pero está sujeta a un sesgo importante que reduce significativamente el nivel de evidencia de los hallazgos [3, 4]. Por ejemplo, un resultado específico puede ser difícil de atribuir a un fármaco particular, y hay que tener en cuenta otros factores, incluyendo la historia natural de la enfermedad, el efecto placebo, el efecto de otro tratamiento que quizás el paciente no haya mencionado, o un cambio en la dieta o el estilo de vida. De igual modo, es posible que un médico que percibe una mejora en ciertos pacientes no sea consciente de que muchos otros pacientes se han visto perjudicados por el mismo tratamiento [3].

El mejor método para minimizar el sesgo subjetivo causado por la evaluación no comparativa de algunos pacientes es priorizar los estudios clínicos metodológicamente correctos, en particular los ensayos aleatorizados de doble ciego frente a un tratamiento estándar [3, 4].

Trastornos graves sin tratamiento efectivo: los pacientes deberían recibir información sobre las consecuencias de las intervenciones. Al afrontar un trastorno grave para el que no existe un tratamiento efectivo, algunos pacientes optan por renunciar al tratamiento mientras que otros están dispuestos a probar cualquier fármaco que pueda proporcionarles un alivio temporal, a pesar del riesgo de efectos adversos graves.

Cuando el pronóstico a corto plazo es malo, algunos profesionales de la salud pueden proponer tratamientos de “uso compasivo” sin informar completamente al paciente sobre los riesgos, ya sea intencionada o inconscientemente.

En esta situación, los pacientes no deben tratarse como conejillos de indias. Los “ensayos” de fármacos pertenecen a la esfera de la investigación clínica formal y de ejecución correcta, no a la atención sanitaria. Por supuesto, resulta útil inscribir a pacientes en ensayos clínicos, siempre que estén informados de los riesgos, de la naturaleza incierta de los posibles beneficios, y de que los resultados del ensayo se publicarán con el fin de avanzar en el conocimiento médico.

Sin embargo, los pacientes siempre deben ser conscientes de que tienen la opción de negarse a participar en ensayos clínicos o a recibir tratamientos de “uso compasivo” con un balance riesgo-

beneficio incierto. También se les debe asegurar que, si se niegan, no se les abandonará, sino que seguirán recibiendo la mejor atención posible. Los tratamientos paliativos y sintomáticos son elementos útiles de la atención al paciente, aunque no están destinados a modificar el curso de la enfermedad subyacente.

Por su propia naturaleza, los ensayos clínicos implican un alto grado de incertidumbre. En cambio, los fármacos empleados en la atención rutinaria deben tener un balance riesgo-beneficio aceptable. El permiso de comercialización sólo debería concederse una vez se ha comprobado su eficacia en comparación con el tratamiento de referencia, y se defina un perfil de efectos adversos aceptable: en general, la información adicional recogida tras concederse el permiso de comercialización es escasa, en el mejor de los casos [3].

¿Cuáles son los principales cambios en la actualización de 2019?

Prescrire actualiza su revisión de fármacos a evitar anualmente. Algunos fármacos se añaden a lista, mientras que otros se retiran al estar pendientes de los resultados de nuestra reevaluación de su balance riesgo-beneficio, o porque la compañía farmacéutica o una autoridad sanitaria decidió retirarlos del mercado, o bien porque nuevos datos muestran que su balance riesgo-beneficio ya no es tan claramente desfavorable para todas sus indicaciones.

Retirados del mercado. Un fármaco incluido en la revisión de fármacos a evitar de 2018 de *Prescrire* ya no se encuentra en el mercado: telitromicina, un antibiótico macrólido que la compañía retiró en todo el mundo a comienzos de 2018 (*Prescrire Int* n.º 196).

Balance riesgo-beneficio en revisión. Selexipag oral, un agonista del receptor de la prostaciclina autorizado para la hipertensión arterial pulmonar ha salido de la lista de este año mientras *Prescrire* re-evalúa su balance riesgo-beneficio tras la publicación de nuevos datos.

Retirados de la lista tras la publicación de nuevos datos: olaparib, omalizumab, panitumumab y vareniclina. Varios fármacos incluidos previamente en la lista de fármacos a evitar de *Prescrire* ya no figuran en la lista debido a la publicación de nuevos datos que muestran que su balance riesgo-beneficio no es tan claramente desfavorable o bien porque son opciones útiles para indicaciones muy poco frecuentes.

En las pacientes con cáncer de ovario recidivante *platinosensible* con *mutación* BRCA, olaparib prolonga el tiempo medio antes de su exposición a otro fármaco citotóxico en algo más de un año, aunque sin prolongar la supervivencia. Este beneficio se obtiene a cambio de la exposición inmediata a los efectos adversos de olaparib, que son comunes y graves en aproximadamente el 10% de los pacientes (*Prescrire Int* n.º 200).

Omalizumab, un anticuerpo monoclonal anti-IgE, constituye una opción para pacientes con asma severa en los raros casos en los que los síntomas siguen siendo insoportables a pesar de las dosis altas de corticoides, o cuando los efectos adversos de la terapia con corticoides son intolerables. Presenta efectos adversos graves, incluyendo reacciones anafilácticas, infecciones, eventos tromboembólicos arteriales, cardíacos y cerebrales, y

trombocitopenia severa (*Prescrire Int* n.º 199). Mepolizumab también se retiró de la lista de fármacos a evitar por presentar cierta eficacia en esta indicación, ya que actúa mediante un mecanismo similar y con efectos adversos similares, y a pesar de que su evaluación es inadecuada y su rol incierto.

En pacientes con cáncer colorrectal metastásico sin una mutación RAS, el anticuerpo monoclonal anti-EGFR panitumumab constituye una opción terapéutica. Sin embargo, el fármaco expone a aproximadamente el 25% de los pacientes a efectos adversos graves y a veces fatales (*Prescrire Int* n.º 198).

Según nuestra revisión de los datos disponibles en 2018 sobre vareniclina, su balance riesgo-beneficio no es claramente desfavorable, aunque es menos favorable que el de la terapia sustitutiva de nicotina. Los efectos adversos de vareniclina son principalmente trastornos neuropsiquiátricos en pacientes con antecedentes de enfermedad mental, así como trastornos cardíacos graves. A la luz de estos datos, parecería preferible hacer repetidos intentos de dejar de fumar con productos que contienen nicotina en lugar de recurrir a vareniclina (*Prescrire Int* n.º 196).

Incorporaciones a la revisión de fármacos a evitar de este año: ulipristal 5 mg, mefenesina, oxomemazina. Es mejor evitar ulipristal 5 mg en pacientes con fibromas uterinos tras la publicación durante el período de pos-comercialización de efectos adversos hepáticos graves en esta indicación clínica (*Prescrire Int* n.º 198; *Rev Prescrire* n.º 418).

Se añadieron otros cuatro fármacos porque sus efectos adversos son desproporcionados en todas sus indicaciones autorizadas: mefenesina, un "relajante muscular"; oxomemazina, un antihistamínico sedante con actividad antimuscarínica y propiedades neurolépticas, autorizado como antitusígeno; trinitrato de glicerilo tópico, un nitrato empleado para la fisura anal; y ácido obeticólico, un derivado del ácido biliar autorizado para la colangitis biliar primaria.

Debe evitarse la cimetidina porque presenta muchas más interacciones farmacológicas que otros antagonistas de los receptores H2. Estas interacciones farmacológicas pueden producir efectos adversos graves, y además la cimetidina no presenta más ventajas que otros antagonistas de los receptores H2.

93 fármacos autorizados que son más peligrosos que beneficiosos

A comienzos de 2019, según los fármacos analizados por *Prescrire* entre 2010 y 2018 que se autorizaron en Francia o en la Unión Europea, se identificaron 93 fármacos que eran más peligrosos que beneficiosos en todas sus indicaciones autorizadas. 82 de estos fármacos se comercializan en Francia (a).

Se enumeran en primer lugar según el área terapéutica en la que se emplean, y posteriormente en orden alfabético según su denominación común internacional (DCI).

Este listado de 93 fármacos incluye:

– Sustancias activas cuyos efectos adversos, dadas las

indicaciones clínicas en las que se utilizan, son desproporcionados en comparación con los beneficios que aportan;

- Fármacos más antiguos que han sido reemplazados por fármacos más nuevos con un balance riesgo-beneficio mejor;
- Fármacos recientes que presentan un balance riesgo-beneficio menos favorable que otras opciones existentes;
- Fármacos sin eficacia probada (más allá del efecto placebo) pero que conllevan un riesgo de efectos adversos particularmente graves.

Los principales motivos por los que se considera que estos fármacos tienen un balance riesgo-beneficio desfavorable se explican en cada caso. Cuando es posible, se mencionan brevemente las mejores opciones terapéuticas, así como las situaciones (graves o no graves) para las que no hay un tratamiento adecuado.

Cardiología

• **Aliskiren**, un antihipertensivo inhibidor directo de la renina, no se ha demostrado que prevenga los eventos cardiovasculares. Por el contrario, un ensayo en pacientes diabéticos mostró que aliskiren se asoció con un aumento de los eventos cardiovasculares y de insuficiencia renal (*Prescrire Int* n.º 106, 129, 166, 184). Es mejor elegir uno de los muchos medicamentos antihipertensivos establecidos, como un diurético tiazídico o un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA).

• **Bezafibrato, ciprofibrato y fenofibrato** son fármacos hipolipemiantes sin eficacia probada, se emplean en la prevención de eventos cardiovasculares, sin embargo, todos tienen numerosos efectos adversos, incluyendo trastornos cutáneos, hematológicos y renales (*Prescrire Int* n.º 85, 117, 174). Cuando se justifica el tratamiento con un fibrato, gemfibrozilo es el único que ha demostrado prevenir las complicaciones cardiovasculares de la hipercolesterolemia, aunque hay que vigilar estrechamente la función renal y los niveles séricos de creatina fosfoquinasa.

• **Dronedarona**, un antiarrítmico relacionado químicamente con la amiodarona, es menos efectivo que la amiodarona en la prevención de la fibrilación auricular recurrente, y asimismo presenta al menos tantos efectos adversos graves, en particular trastornos hepáticos, pulmonares y cardíacos (*Prescrire Int* n.º 108, 120, 122; *Rev Prescrire* n.º 339). Amiodarona es una mejor opción.

• **Ivabradina**, un inhibidor de la corriente I_f cardíaca, puede producir trastornos visuales, trastornos cardiovasculares (incluido infarto de miocardio), bradicardia potencialmente grave y otras arritmias cardíacas. En el tratamiento de la angina o la insuficiencia cardíaca no presenta ventajas sobre otras opciones disponibles (*Prescrire Int* n.º 88, 110, 111, 118, 155, 165; *Rev Prescrire* n.º 403, 413). Tratamientos establecidos que han demostrado su efectividad en el tratamiento de la angina incluyen los betabloqueantes o, como alternativa, los antagonistas del calcio como el amlodipino y el verapamilo. También hay mejores opciones terapéuticas para la insuficiencia cardíaca: una es abstenerse de agregar otro fármaco a un régimen terapéutico

optimizado; otra es emplear un betabloqueante con un impacto probado sobre la mortalidad.

- **Nicorandil**, un vasodilatador con eficacia únicamente sintomática en la prevención de la angina de esfuerzo, puede producir ulceración mucocutánea grave (*Prescrire Int* n.º 81, 95, 110, 132, 163, 175; *Rev Prescrire* n.º 419). Un nitrato es una mejor opción para prevenir los ataques de angina.

- **Olmesartán**, un antagonista del receptor de la angiotensina II (ARA-II o sartanes) no es más efectivo que otros ARA-II para tratar las complicaciones de la hipertensión, puede producir enteropatía con hallazgos histológicos similares a los encontrados en la enfermedad celíaca, lo que produce cuadros de diarrea crónica (potencialmente severa) y pérdida de peso y, posiblemente, un aumento del riesgo de mortalidad cardiovascular (*Prescrire Int* n.º 148, 171). Es mejor elegir entre los muchos ARA-II, losartán o valsartán, que no parecen tener estos efectos adversos.

- **Ranolazina**, un antianginoso con un mecanismo poco conocido, provoca efectos adversos que son desproporcionados dada su eficacia mínima en reducir la frecuencia de los ataques de angina coronaria, que incluyen: trastornos gastrointestinales, trastornos neuropsiquiátricos, palpitaciones, bradicardia, hipotensión, prolongación del intervalo QT y edema periférico (*Prescrire Int* n.º 102; *Rev Prescrire* n.º 350).

- **Trimetazidina**, un fármaco con propiedades inciertas; se emplea en el tratamiento de la angina a pesar de su efecto modesto sobre los síntomas (que se manifiestan principalmente en las pruebas de estrés), pero puede causar parkinsonismo, alucinaciones y trombocitopenia (*Prescrire Int* n.º 84, 100, 106; *Rev Prescrire* n.º 404). Es mejor elegir tratamientos mejor conocidos para la angina: ciertos betabloqueantes o, como alternativa, antagonistas del calcio, como amlodipino y verapamilo.

- No se ha demostrado que **vernakalant**, un antiarrítmico inyectable utilizado en el tratamiento de la fibrilación auricular reduzca la mortalidad o la incidencia de eventos tromboembólicos o cardiovasculares. Sus efectos adversos incluyen diversas arritmias (*Prescrire Int* n.º 127). Es mejor usar amiodarona para la cardioversión farmacológica.

Dermatología – Alergología

- **Mequitazina**, un antihistamínico sedante con actividad antimuscarínica, autorizado para el tratamiento de las alergias, presenta una eficacia modesta, pero conlleva un mayor riesgo de arritmias cardíacas que otros antihistamínicos al prolongar el intervalo QT en pacientes metabolizadores lentos del CYP2D6 (y rara vez se conoce el estado del metabolizador del CYP2D6) o cuando se co-administra con fármacos que inhiben el CYP2D6 (*Rev Prescrire* n.º 337). Una mejor opción para esta indicación es un antihistamínico "no sedante" sin actividad antimuscarínica, como cetirizina o loratadina.

- **Prometazina** inyectable, un antihistamínico utilizado en el tratamiento de la urticaria severa, puede producir trombosis, necrosis cutánea y gangrena tras extravasación o inyección accidental en una arteria (*Prescrire Int* n.º 109; *Rev Prescrire* n.º 327). La dexclorfeniramina inyectable, que no parece comportar

estos riesgos, constituye una mejor opción.

- **Tacrolimus** tópico, un inmunosupresor empleado en la dermatitis atópica puede causar cáncer de piel y linfoma, aunque su eficacia apenas difiere de la de los corticoides tópicos (*Prescrire Int* n.º 101, 110, 131; *Rev Prescrire* n.º 367). En esta indicación, una mejor opción es el uso sensato de un corticoide tópico para tratar los brotes (b).

Diabetes – Nutrición

Diabetes. Varios fármacos hipoglucemiantes tienen un balance riesgo-beneficio desfavorable. Reducen ligeramente el nivel de glucosa en la sangre, pero no tienen una eficacia probada contra las complicaciones de la diabetes (eventos cardiovasculares, insuficiencia renal, trastornos neurológicos) y sin embargo presentan muchos efectos adversos. Otras opciones bastante más razonables son emplear un tratamiento probado como metformina, o bien una sulfonilurea como la glibenclamida o una insulina cuando la metformina no es lo suficientemente efectiva o, en algunos casos, establecer un objetivo de HbA1c más alto.

- **Las gliptinas** (inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4)) **alogliptina, linagliptina, saxagliptina, sitagliptina y vildagliptina**, empleadas como monoterapia o en combinación con metformina, presentan un perfil de efectos adversos desfavorable que incluyen reacciones de hipersensibilidad graves como anafilaxia y síndrome de Stevens-Johnson, infecciones (del tracto urinario y del tracto respiratorio superior), pancreatitis, penfigoide ampolloso y obstrucción intestinal (*Prescrire Int* n.º 121, 135, 138, 158, 167, 186; *Rev Prescrire* n.º 365, 366, 379).

- **La pioglitazona** tiene una larga lista de efectos adversos, que incluyen insuficiencia cardíaca, fracturas óseas y cáncer de vejiga (*Prescrire Int* n.º 129, 160).

Adelgazamiento. A principios de 2019, ningún fármaco es capaz de inducir un adelgazamiento duradero sin daños asociados. Es mejor centrarse en cambios dietéticos y actividad física, con apoyo psicológico si es necesario.

- La combinación **bupropión + naltrexona** para adelgazar combina un fármaco relacionado químicamente con las anfetaminas (bupropión) con un antagonista de los receptores opioides (*Prescrire Int* n.º 164).

- **Orlistat** sólo presenta un efecto modesto y transitorio sobre el adelgazamiento: tras utilizarlo durante 12-24 meses los pacientes adelgazaron alrededor de 3,5 kg más que con placebo, sin evidencia de eficacia a largo plazo. Los trastornos gastrointestinales son muy comunes, mientras que otros efectos adversos incluyen daño hepático, hiperoxaluria y fracturas óseas en adolescentes. Orlistat altera la absorción gastrointestinal de muchos nutrientes (vitaminas liposolubles A, D, E y K), lo que conlleva un riesgo de deficiencia, y también reduce la eficacia de algunos fármacos (hormonas tiroideas, algunos antiepilépticos). La eficacia de los anticonceptivos orales se reduce cuando orlistat provoca diarrea severa (*Prescrire Int* n.º 57, 71, 107, 110).

Gastroenterología

- El **ácido obeticolico**, un derivado del ácido biliar autorizado para la colangitis biliar primaria no mejora el estado de salud de

los pacientes, ya sea empleado como monoterapia o en combinación con ácido ursodesoxicólico. A menudo empeora los síntomas principales de la enfermedad (prurito y fatiga) y parece provocar efectos adversos hepáticos graves y en ocasiones mortales. Incluso cuando otros tratamientos hayan fallado, el ácido obeticólico es un fármaco a evitar (*Prescrire Int* n.º 197).

- **Cimetidina**, un antagonista H2 de la histamina autorizado para diversos trastornos gastroesofágicos, puede causar la acumulación y el aumento de los efectos adversos dosis-dependientes de varios fármacos, ya que la cimetidina inhibe muchas isoenzimas del citocromo P450. Presenta un balance riesgo-beneficio desfavorable en comparación con otros antagonistas de los receptores H2 que no exponen a estas interacciones farmacológicas, como la ranitidina.

- **Los neurolépticos domperidona, droperidol y metopimazina** pueden provocar arritmias y muerte súbita. Estos efectos adversos son inaceptables, dados los síntomas que suelen tratar (náuseas y vómitos, y reflujo gastroesofágico en el caso de domperidona) y su débil eficacia (*Prescrire Int* n.º 129, 144, 175, 176, 179; *Rev Prescrire* n.º 403, 404, 411). Otros fármacos, como los antiácidos u el omeprazol, tienen un balance riesgo-beneficio favorable en la enfermedad por reflujo gastroesofágico. En las raras situaciones en las que el tratamiento con un neuroléptico antiemético parece justificado, es mejor elegir metoclopramida, que también provoca eventos cardíacos graves, pero se ha probado su eficacia contra las náuseas y los vómitos. Debería emplearse a la dosis más baja posible, teniendo en cuenta las interacciones farmacológicas y realizando un seguimiento frecuente del paciente.

- **Nifuroxazida**, un agente "anti-infeccioso" intestinal sin eficacia probada en el tratamiento de la diarrea, puede provocar reacciones inmunológicas graves (*Prescrire Int* n.º 187). El tratamiento de la diarrea aguda se basa sobre todo en la sustitución de las pérdidas hídricas.

- **Prucaloprida**, un fármaco relacionado químicamente con los neurolépticos está autorizado para el tratamiento del estreñimiento crónico, pero sólo tiene una eficacia modesta y sólo en aproximadamente uno de cada seis pacientes. Su perfil de efectos adversos está poco documentado, particularmente en lo referente a los trastornos cardiovasculares (palpitaciones, eventos cardiovasculares isquémicos, posible prolongación del intervalo QT), depresión e ideación suicida, y teratogenicidad (*Prescrire Int* n.º 116, 137, 175). No hay justificación para exponer a los pacientes con estreñimiento simple a tales riesgos. Si las medidas dietéticas no son efectivas, los laxantes formadores de masa, los laxantes osmóticos o, muy ocasionalmente, otros laxantes (lubricantes, estimulantes o enemas rectales), empleados con cuidado y paciencia, son más seguros que la prucaloprida.

- La pomada de **trinitrato de glicerilo** al 0,4%, un nitrato autorizado para la fisura anal no tiene eficacia probada más allá del efecto placebo para tratar las fisuras anales crónicas o aliviar el dolor que causan. La cefalea es un efecto adverso muy común y puede ser severa (*Prescrire Int* n.º 94). El tratamiento del dolor asociado con la fisura anal se basa en un analgésico oral como paracetamol y, en ocasiones, lidocaína tópica.

Ginecología – Endocrinología

Menopausia. Dos fármacos autorizados para la terapia de reemplazo hormonal posmenopáusica presentan un balance riesgo-beneficio desfavorable y por tanto deben evitarse. Cuando se elige la terapia hormonal a pesar de sus efectos adversos, la opción más razonable es una combinación de estrógeno-progestágeno, en dosis lo más bajas posibles y durante el período más corto posible.

- La combinación de dosis fija de **estrógenos equinos conjugados + bazedoxifeno** contiene estrógenos y un agonista-antagonista del receptor de estrógenos, pero no se ha realizado una evaluación adecuada de los riesgos de trombosis y cánceres hormonodependientes (*Prescrire Int* n.º 184).

- **Tibolona**, una hormona esteroide sintética, presenta propiedades androgénicas, estrogénicas y progestogénicas y conlleva un riesgo de trastornos cardiovasculares, cáncer de mama y cáncer de ovario (*Prescrire Int* n.º 83, 11, 137).

Leiomioma (fibromas). Un fármaco autorizado para los fibromas que debe evitarse.

- **Ulipristal 5 mg**, un antagonista y agonista parcial de los receptores de la progesterona, autorizado para el tratamiento de los fibromas uterinos, puede causar lesiones hepáticas graves que requieren trasplante de hígado (c). Cuando se considere deseable el tratamiento para posponer la cirugía o esperar la menopausia, existen otras opciones disponibles con menos riesgos: la inserción de un dispositivo intrauterino (DIU) de levonorgestrel es la primera opción a pesar de sus limitaciones; en algunos casos un progestágeno oral puede ser una alternativa, pero el balance riesgo-beneficio de los tratamientos de más de unos pocos meses de duración resulta incierto (*Prescrire Int* n.º 198; *Rev Prescrire* n.º 418).

Enfermedades infecciosas

- **Moxifloxacino**, un antibiótico de la familia de las fluoroquinolonas que no es más efectivo que otros antibióticos de esta clase, puede producir necrólisis epidérmica tóxica y hepatitis fulminante, y también se ha relacionado con un aumento del riesgo de trastornos cardíacos (*Prescrire Int* n.º 62, 103; *Rev Prescrire* n.º 371). Otras fluoroquinolonas como el ciprofloxacino u ofloxacino constituyen una mejor opción.

Neurología

Enfermedad de Alzheimer. Los fármacos disponibles a principios de 2019 para la enfermedad de Alzheimer sólo tienen una eficacia mínima y transitoria. También son difíciles de emplear debido a sus efectos adversos desproporcionados y a sus múltiples interacciones con otros fármacos. No se ha demostrado que ninguno de los fármacos disponibles ralentice la progresión hacia la dependencia, y todos conllevan un riesgo de efectos adversos que ponen en riesgo la vida y de interacciones farmacológicas graves (*Prescrire Int* n.º 128, 150; *Rev Prescrire* n.º 363). Es mejor focalizar la atención en reorganizar la vida diaria del paciente, mantenerlo activo y brindar apoyo y ayuda a los cuidadores y miembros de la familia.

- Los inhibidores de la colinesterasa **donepezilo, galantamina y rivastigmina** pueden provocar trastornos gastrointestinales (incluyendo vómitos severos), trastornos neuropsiquiátricos, trastornos cardíacos (bradicardia, colapso y síncope) y trastornos

de la conducción cardíaca. Donepezilo también puede causar un comportamiento sexual compulsivo (*Prescrire Int* n.º 162, 166, 192; *Rev Prescrire* n.º 337, 340, 344, 349, 398, 416).

- **Memantina**, un antagonista del receptor de glutamato NMDA, puede producir trastornos neuropsiquiátricos (alucinaciones, confusión, mareos y dolor de cabeza) que pueden llevar a un comportamiento violento, así como convulsiones e insuficiencia cardíaca (*Rev Prescrire* n.º 359, 398, 422).

Esclerosis múltiple. El tratamiento estándar "modificador de la enfermedad" para la esclerosis múltiple es el interferón beta, a pesar de sus limitaciones y sus muchos efectos adversos. El balance riesgo-beneficio de los otros tratamientos modificadores de la enfermedad no es mejor y a veces incluso es claramente desfavorable. Esto se aplica en particular a tres inmunosupresores que presentan efectos adversos desproporcionados y que deben evitarse.

- **Alemtuzumab**, un anticuerpo monoclonal antilinfocitario que no tiene eficacia probada y puede provocar efectos adversos graves y en ocasiones fatales, en particular: reacciones relacionadas con la infusión (incluyendo fibrilación auricular e hipotensión), infecciones, trastornos autoinmunes frecuentes (incluyendo enfermedad tiroidea autoinmune, púrpura trombocitopénica inmune, citopenia y enfermedad renal) (*Prescrire Int* n.º 158; *Rev Prescrire* n.º 384).

- **Natalizumab**, otro anticuerpo monoclonal, puede producir infecciones oportunistas fatales, que incluyen leucoencefalopatía multifocal progresiva, reacciones de hipersensibilidad potencialmente graves y daño hepático (*Prescrire Int* n.º 122, 158, 182, 183; *Rev Prescrire* n.º 330).

- **Teriflunomida** presenta efectos adversos graves y potencialmente fatales, que incluyen daño hepático, leucopenia e infecciones. También existe el riesgo de neuropatía periférica (*Prescrire Int* n.º 158).

Miscelánea. También deberían evitarse varios fármacos empleados para el tratamiento de la migraña y la enfermedad de Parkinson.

- **Flunarizina** y **oxetorona**, dos neurolépticos utilizados para prevenir los ataques de migraña, tienen en el mejor de los casos una eficacia modesta (flunarizina previene aproximadamente un ataque cada dos meses) pero pueden producir trastornos extrapiramidales, trastornos cardíacos y aumento de peso (*Prescrire Int* n.º 137). Oxetorona también causa diarrea crónica (*Prescrire Int* n.º 193). Es mejor elegir otro fármaco como el propranolol.

- **Tolcapona**, un antiparkinsoniano inhibidor de la COMT, puede causar daño hepático y poner en riesgo la vida (*Prescrire Int* n.º 82; *Rev Prescrire* n.º 330). Cuando se han agotado otras opciones terapéuticas, entacapona es una mejor opción.

Oncología – Hematología

- **Defibrotide**, un antitrombótico autorizado para la enfermedad veno-oclusiva hepática grave tras un trasplante de células madre hemopoyéticas, en un ensayo no ciego, no tuvo un impacto mayor sobre la mortalidad o la remisión completa de la enfermedad que el tratamiento sintomático, y provoca

hemorragias en ocasiones fatales (*Prescrire Int* n.º 164). Una opción más prudente sería centrarse en medidas preventivas y tratamientos sintomáticos.

Antineoplásicos. Varios fármacos antineoplásicos presentan un balance riesgo-beneficio claramente desfavorable. A menudo se autorizan para indicaciones en las que otros tratamientos se muestran infectivos. Cuando la exposición a fármacos altamente tóxicos no está justificada por sus probados beneficios, es mejor centrarse en un tratamiento sintomático personalizado y en preservar la calidad de vida del paciente.

- **Mifamurtida** está autorizada en combinación con otra quimioterapia para el tratamiento del osteosarcoma, pero no se ha demostrado que prolongue la supervivencia y puede provocar reacciones de hipersensibilidad graves, derrames pleurales y pericárdicos, efectos adversos neurológicos y pérdida auditiva (*Prescrire Int* n.º 115; *Rev Prescrire* n.º 341). Es mejor ofrecer quimioterapia sin mifamurtida.

- No se ha demostrado que **nintedanib**, un inhibidor de la tirosina quinasa autorizado en combinación con docetaxel para ciertos tipos de cáncer de pulmón de células no pequeñas, prolongue la supervivencia, pero puede provocar muchos efectos adversos graves debido a su efecto inhibidor de la angiogénesis, incluyendo tromboembolismo venoso, hemorragia, hipertensión, perforaciones gastrointestinales y complicaciones en la cicatrización de heridas (*Prescrire Int* n.º 173).

- No se ha demostrado que **panobinostat** prolongue la supervivencia en el tratamiento del mieloma múltiple refractario o recidivante. Provoca muchos efectos adversos, a menudo graves, que afectan muchas funciones vitales, acelerando el fallecimiento de muchos pacientes (*Prescrire Int* n.º 176).

- **Trabectedina**, en ensayos comparativos, no mostró tener una eficacia tangible en el cáncer de ovario o en los sarcomas de tejidos blandos, pero tiene efectos adversos gastrointestinales, hematológicos, hepáticos y musculares muy frecuentes y graves (*Prescrire Int* n.º 102, 120; *Rev Prescrire* n.º 360). No resulta razonable agregar trabectedina a la quimioterapia basada en platino para el cáncer de ovario. Cuando la quimioterapia no es efectiva en pacientes con sarcomas de tejidos blandos, es mejor centrarse en tratamientos sintomáticos para limitar las consecuencias clínicas de la enfermedad.

- No se ha demostrado que **vandetanib** prolongue la supervivencia en pacientes con cáncer medular de tiroides metastásico o inoperable. Se perdió el seguimiento de un número excesivo de pacientes durante los ensayos controlados con placebo, por lo que no se pudo mostrar un aumento en la supervivencia libre de progresión. Se producen efectos adversos graves (diarrea, neumonía, hipertensión) en aproximadamente un tercio de los pacientes. También existe el riesgo de enfermedad pulmonar intersticial, torsades de pointes y muerte súbita (*Prescrire Int* n.º 131; *Rev Prescrire* n.º 408).

- **Vinflunina** presenta una eficacia incierta en el cáncer de vejiga avanzado y metastásico. Un ensayo clínico proporcionó evidencia débil sobre un alargamiento de dos meses en la supervivencia media, en el mejor de los casos, en comparación con el tratamiento sintomático. Existe un riesgo alto de efectos

adversos hematológicos (incluyendo anemia aplásica) y un riesgo de infecciones graves y trastornos cardiovasculares (torsades de pointes, infarto de miocardio, cardiopatía isquémica), en ocasiones fatales (*Prescrire Int* n.º 112; *Rev Prescrire* n.º 360).

Oftalmología

• El colirio de **ciclosporina**, autorizado para el tratamiento de la enfermedad del ojo seco con queratitis severa, provoca con frecuencia dolor e irritación ocular, tiene efectos inmunosupresores y puede producir cáncer ocular o periocular, pero no tiene una eficacia probada (*Prescrire Int* n.º 181). Es mejor utilizar lágrimas artificiales para el alivio sintomático, por ejemplo (d).

• **Idebenona**, en un ensayo, no fue más efectiva que el placebo en la neuropatía óptica hereditaria de Leber y conlleva el riesgo de efectos adversos, incluyendo trastornos hepáticos (*Prescrire Int* n.º 179). A principios de 2019, no existen tratamientos con un balance riesgo-beneficio favorable para esta enfermedad rara.

Psiquiatría – Adicciones

Antidepresivos. Varios fármacos autorizados para el tratamiento de la depresión conllevan un mayor riesgo de efectos adversos graves que otros antidepresivos, sin ofrecer una mayor eficacia. Los antidepresivos sólo tienen una eficacia modesta y a menudo requieren un plazo de tiempo para empezar a surtir efecto. Es mejor elegir uno de los antidepresivos con más tiempo en el mercado, y con un perfil de efectos adversos adecuadamente documentado.

• **Agomelatina** no tiene una eficacia probada más allá del efecto placebo, pero puede producir hepatitis y pancreatitis, conducta suicida y comportamiento agresivo, así como trastornos cutáneos graves, incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson (*Prescrire Int* n.º 136, 137; *Rev Prescrire* n.º 397, 419).

• **Duloxetina**, un inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina no sólo tiene los efectos adversos de los llamados inhibidores "selectivos" de la recaptación de serotonina (ISRS) sino que debido a su actividad noradrenérgica también conlleva un riesgo de trastornos cardíacos (hipertensión, taquicardia, arritmias). Duloxetina también puede causar hepatitis y reacciones de hipersensibilidad cutánea severa como el síndrome de Stevens-Johnson (*Prescrire Int* n.º 85, 100, 111, 142; *Rev Prescrire* n.º 384).

• **Citalopram** y **escitalopram** son antidepresivos ISRS que exponen a los pacientes a una mayor incidencia de prolongación del intervalo QT y de torsades de pointes que otros ISRS, y presentan peor pronóstico en caso de sobredosis (*Prescrire Int* n.º 170, 174; *Rev Prescrire* n.º 369, 396).

• **Milnaciprán** y **venlafaxina**, dos antidepresivos no tricíclicos, no ISRS, no inhibidores de la monoamino oxidasa (MAO), tienen actividad serotoninérgica y noradrenérgica. No sólo tienen los efectos adversos de los antidepresivos ISRS, sino que también causan trastornos cardíacos (hipertensión, taquicardia, arritmias, prolongación del intervalo QT) debido a su actividad noradrenérgica. Además, las sobredosis con venlafaxina se asocian con un riesgo alto de parada cardíaca (*Prescrire Int* n.º 131, 170; *Rev Prescrire* n.º 338).

• **Tianeptina**, un fármaco sin eficacia probada puede producir hepatitis, reacciones cutáneas que ponen en riesgo la vida (incluyendo erupción ampollosa) y adicción (*Prescrire Int* n.º 127, 132).

Otros fármacos psicotrópicos. Otros fármacos psicotrópicos presentan efectos adversos inaceptables:

• **Dapoxetina**, un inhibidor "selectivo" de la recaptación de serotonina, se utiliza para la insatisfacción sexual relacionada con la eyaculación precoz. Su eficacia es muy modesta y sus efectos adversos son desproporcionados e incluyen comportamiento agresivo, síndrome serotoninérgico y síncope (*Prescrire Int* n.º 105; *Rev Prescrire* n.º 355). Un abordaje psicológico y conductual o la aplicación de la combinación anestésica lidocaína + prilocaína en el glande son mejores opciones en esta indicación (*Prescrire Int* n.º 197).

• **Etifoxina**, un fármaco poco evaluado para el tratamiento de la ansiedad puede producir hepatitis y reacciones de hipersensibilidad severas (incluyendo síndrome DRESS, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica) (*Prescrire Int* n.º 136; *Rev Prescrire* n.º 376). Cuando un fármaco ansiolítico está justificado, la mejor opción es una benzodiacepina durante el período más corto posible.

Cese tabáquico

• **Bupropión**, una anfetamina autorizada para el cese tabáquico no es más efectiva que la nicotina, pero puede causar trastornos neuropsiquiátricos (incluyendo agresividad, depresión e ideación suicida), reacciones alérgicas potencialmente graves (incluyendo angioedema y síndrome de Stevens-Johnson), adicción y defectos cardíacos congénitos en niños expuestos al fármaco durante el embarazo (*Prescrire Int* n.º 131; *Rev Prescrire* n.º 377). Cuando se requiera un fármaco para ayudar al cese tabáquico, la nicotina es una mejor opción.

Neumología – ORL

Antitusígenos. Varios fármacos utilizados para la tos, una dolencia menor, tienen efectos adversos desproporcionados. Cuando se considere un fármaco para el tratamiento de la tos, el opioide dextrometorfano constituye una opción, a pesar de sus limitaciones (*Rev Prescrire* n.º 358, 391).

• **Ambroxol** y **bromhexina**, mucolíticos autorizados para la tos y el dolor de garganta, no tienen una eficacia probada más allá de un efecto placebo, pero conllevan un riesgo de reacciones anafilácticas y reacciones cutáneas, en ocasiones mortales como eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica (*Prescrire Int* n.º 159, 184, 192).

• **Oxomemazina**, un antihistamínico sedante de la clase de las fenotiazinas se utiliza para aliviar los síntomas de la tos y presenta actividad antimuscarínica y propiedades neurolépticas; sus efectos adversos son desproporcionados.

• **Folcodina**, un opioide utilizado como antitusígeno, puede provocar sensibilización a los agentes bloqueantes neuromusculares empleados en anestesia general (*Prescrire Int* n.º 184; *Rev Prescrire* n.º 349). Se desconoce si este efecto adverso grave se produce también con otros opioides.

Miscelánea. Es mejor evitar una variedad de otros fármacos

empleados en trastornos pulmonares u ORL.

- Los descongestionantes para uso oral o nasal (**efedrina**, **nafazolina**, **oximetazolina**, **fenilefrina**, **pseudoefedrina** y **tuaminoheptano**) son vasoconstrictores simpaticomiméticos. Pueden producir trastornos cardiovasculares graves e incluso poner en riesgo la vida (crisis hipertensivas, ictus y arritmias, incluyendo fibrilación auricular), así como colitis isquémica. Estos efectos adversos son inaceptables para fármacos indicados para síntomas menores de resolución rápida, como los asociados con el resfriado común (*Prescrire Int* n.º 136, 172, 178, 183; *Rev Prescrire* n.º 312, 342, 345, 348, 361).

- El aerosol bucal de **tixocortol** (a veces en combinación con clorhexidina), un corticoide autorizado para el dolor de garganta, puede causar reacciones alérgicas como edema mucocutáneo facial, glositis o angioedema (*Rev Prescrire* n.º 320) (e). Cuando sea necesario un fármaco para aliviar el dolor de garganta, junto con medidas no farmacológicas como tomar una bebida o chupar caramelos duros, el paracetamol es una mejor opción, siempre que se administre a la dosis adecuada.

- **Manitol en polvo para inhalación**, autorizado como mucolítico para pacientes con fibrosis quística a pesar de la falta de evidencia convincente sobre su eficacia, puede producir broncoespasmo y hemoptisis (*Prescrire Int* n.º 148). En ausencia de una alternativa mejor, es mejor elegir otros mucolíticos como dornasa alfa.

- No se ha demostrado que **nintedanib**, un inhibidor de la tirosina quinasa, prolongue la supervivencia, prevenga la progresión de la fibrosis o alivie los síntomas en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática. Causa trastornos hepáticos y muchos efectos adversos graves relacionados con su efecto inhibidor de la angiogénesis, incluyendo el tromboembolismo venoso, hemorragia, hipertensión, perforaciones gastrointestinales y complicaciones en la cicatrización de heridas (*Prescrire Int* n.º 173). Es mejor centrar la atención en el tratamiento sintomático.

- No se ha demostrado que **roflumilast**, un inhibidor de la fosfodiesterasa tipo 4 con efectos anti-inflamatorios prolongue la supervivencia o mejore la calidad de vida de los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) severa, pero puede provocar efectos adversos gastrointestinales, pérdida de peso, trastornos mentales (incluyendo depresión y suicidio), y posiblemente cánceres (*Prescrire Int* n.º 134, 176). A pesar de sus limitaciones, el tratamiento de estos pacientes se basa sobre todo en broncodilatadores inhalados, a veces combinados con corticoides inhalados, y posiblemente oxigenoterapia.

Reumatología – Analgesia

Ciertos fármacos anti-inflamatorios no esteroideos. Aunque los fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (AINE) comparten un perfil similar de efectos adversos, algunos exponen a los pacientes a menos riesgos que otros. Cuando el paracetamol resulta inadecuado, las opciones con menos riesgos son el ibuprofeno y el naproxeno, utilizados a la dosis efectiva más baja y durante el período más corto posible.

- Los inhibidores de la cox-2 (coxibs) como **celecoxib**, **etoricoxib** y **parecoxib** se han relacionado con un exceso de eventos cardiovasculares (incluyendo el infarto de miocardio y la

trombosis) y reacciones cutáneas, en comparación con otros AINEs igualmente efectivos (*Prescrire Int* n.º 167; *Rev Prescrire* n.º 344, 361, 374, 409).

- **Aceclofenaco** oral y **diclofenaco** oral producen más efectos adversos cardiovasculares (incluyendo infarto de miocardio e insuficiencia cardíaca) y más muertes cardiovasculares que otros AINEs igualmente efectivos (*Prescrire Int* n.º 167; *Rev Prescrire* n.º 362, 374).

- El gel de **ketoprofeno** causa más reacciones de fotosensibilidad (eccema, erupción cutánea) que otros AINEs tópicos igualmente efectivos (*Prescrire Int* n.º 109, 137, 193).

- **Piroxicam**, cuando se emplea de forma sistémica, conlleva un aumento del riesgo de trastornos gastrointestinales y cutáneos (incluyendo necrólisis epidérmica tóxica) pero no es más efectivo que otros AINEs (*Rev Prescrire* n.º 321).

Osteoartritis. Deben evitarse los fármacos autorizados por su supuesto efecto sobre el proceso causante de la osteoartritis porque tienen efectos adversos significativos, y no tiene eficacia probada más allá del efecto placebo. No hay medicamentos eficaces contra la degeneración articular que tengan un balance riesgo-beneficio favorable.

- **Diacereína** causa trastornos gastrointestinales (incluyendo hemorragia gastrointestinal y melanosis coli), angioedema y hepatitis (*Prescrire Int* n.º 159; *Rev Prescrire* n.º 282, 321).

- **Glucosamina** provoca reacciones alérgicas (angioedema, nefritis intersticial aguda) y hepatitis (*Prescrire Int* n.º 84, 137; *Rev Prescrire* n.º 380).

“Relajantes musculares”. Varios fármacos se emplean como relajantes musculares sin eficacia probada más allá del efecto placebo, pero exponen a los pacientes al riesgo de efectos adversos graves. Un analgésico efectivo es una mejor opción, con paracetamol como primera opción, a la dosis adecuada o, como alternativa, ibuprofeno o naproxeno.

- **Mefenesina** oral provoca somnolencia, náuseas, vómitos, reacciones de hipersensibilidad (incluyendo erupción cutánea y shock anafiláctico), abuso y adicción; mefenesina en pomada produce trastornos cutáneos graves, como eritema multiforme y pustulosis exantemática generalizada aguda (*Prescrire Int* n.º 125, 138; *Rev Prescrire* n.º 414).

- **Metocarbamol** presenta muchos efectos adversos, incluyendo trastornos gastrointestinales y cutáneos (incluido angioedema) (*Rev Prescrire* n.º 282, 338).

- **Tiocolchicósido**, relacionado con la colchicina, causa diarrea, dolor estomacal, fotodermatosis y posiblemente convulsiones, además de ser genotóxico y teratogénico (*Prescrire Int* n.º 168; *Rev Prescrire* n.º 282, 313, 321, 367, 400, 412).

Miscelánea. Es mejor evitar otros fármacos utilizados para tipos específicos de dolor o en reumatología.

- **Capsaicina**, un extracto de chile rojo autorizado en forma de parche para el dolor neuropático, apenas es más eficaz que el placebo, pero puede provocar irritación, dolor intenso y

quemaduras (*Prescrire Int* n.º 108, 180). Capsaicina sigue siendo una opción inaceptable incluso cuando los analgésicos sistémicos o locales, como los apósitos impregnados en lidocaína, no pueden proporcionar un alivio adecuado.

• **Denosumab** 60 mg presenta una eficacia muy modesta en la prevención de fracturas por osteoporosis y es ineficaz para la "pérdida ósea" asociada al cáncer de próstata, pero debido a los efectos inmunosupresores de este anticuerpo monoclonal conlleva un riesgo desproporcionado de efectos adversos como dolor de espalda, muscular y óseo, fracturas múltiples tras la interrupción del fármaco, osteonecrosis, disfunción inmune e infecciones graves (incluyendo endocarditis), (*Prescrire Int* n.º 117, 130, 168, 198). En la osteoporosis, cuando las medidas no farmacológicas más los suplementos con calcio y vitamina D resultan inadecuadas, el ácido alendrónico, o raloxifeno como alternativa, tiene un balance riesgo-beneficio más favorable que otras opciones, a pesar de las limitaciones significativas de ambos fármacos. No se conoce un tratamiento farmacológico satisfactorio para la "pérdida ósea" (f).

• **Quinina**, autorizada para los calambres, puede presentar efectos adversos que ponen en riesgo la vida, incluyendo reacciones anafilácticas, trastornos hematológicos (incluyendo trombocitopenia, anemia hemolítica, agranulocitosis y pancitopenia) y arritmias cardíacas. Estos efectos adversos son desproporcionados en vista de su pobre eficacia (*Prescrire Int* n.º 188; *Rev Prescrire* n.º 337, 344). No hay fármacos con un balance riesgo-beneficio favorable para pacientes con calambres. La realización de estiramientos con regularidad puede ser beneficiosa (*Rev Prescrire* n.º 362) (g).

• **Colchimax** (colchicina + opio en polvo + tiemonio) tiene un balance riesgo-beneficio desfavorable para el tratamiento de los ataques de gota debido a que la acción del opio en polvo y el tiemonio puede enmascarar la aparición de diarrea, que es un signo precoz de sobredosis por colchicina potencialmente mortal (*Prescrire Int* n.º 147). Un fármaco anti-inflamatorio no esteroideo o un corticoide como alternativa son mejores opciones para los ataques de gota.

• **Prednisolona + salicilato de dipropilenglicol tópico** expone a los pacientes a los efectos adversos de los corticoides y al riesgo de reacciones de hipersensibilidad al salicilato (*Rev Prescrire* n.º 338). Otros fármacos, como paracetamol oral (a la dosis adecuada) e ibuprofeno tópico, tienen un balance riesgo-beneficio favorable en pacientes con esguinces dolorosos o tendinopatía, junto con medidas no farmacológicas (reposo, hielo, férulas).

Los pacientes en primer lugar

Nuestros análisis muestran que el balance riesgo-beneficio de los fármacos aquí enumerados es desfavorable en todas las indicaciones autorizadas. Sin embargo, algunos se han comercializado durante muchos años y se usan comúnmente. ¿Cómo se puede justificar la exposición de los pacientes a fármacos que tienen más efectos adversos que otros miembros de la misma clase farmacológica u otros fármacos igualmente

efectivos? ¿Y qué justificación hay para exponer a los pacientes a fármacos con efectos adversos graves, pero sin impacto probado (más allá del efecto placebo) en los resultados clínicos relevantes para el paciente?

Es necesario, pero no suficiente, que los profesionales sanitarios eliminen estos fármacos de su lista de tratamientos útiles: las autoridades reguladoras y sanitarias también deben tomar medidas concretas para proteger a los pacientes y promover el uso de tratamientos que tengan un balance riesgo-beneficio aceptable.

Los fármacos enumerados anteriormente son más peligrosos que beneficiosos. No existe una razón válida para que conserven sus autorizaciones de comercialización o continúen en el mercado.

Revisión producida colectivamente por el Equipo Editorial: sin conflictos de intereses

Notas

- Nintedanib se menciona dos veces en esta revisión, para el cáncer de pulmón y la fibrosis pulmonar idiopática, pero se contabiliza como un solo fármaco a evitar.
- Tacrolimus oral o inyectable es un inmunosupresor estándar para los pacientes que han recibido un trasplante y, en esta indicación, su balance riesgo-beneficio es claramente favorable.
- En la anticoncepción postcoital, ulipristal se toma como una dosis única de 30 mg. No se ha demostrado que cause hepatitis cuando se emplea de esta manera, pero atendiendo a la precaución debe priorizarse el uso de levonorgestrel (*Prescrire Int* n.º 198).
- Ciclosporina oral o inyectable es un inmunosupresor estándar para los receptores de trasplantes y, en esta indicación, su balance riesgo-beneficio es claramente favorable.
- Tixocortol también está autorizado como suspensión nasal, en particular para la rinitis alérgica, una indicación en la que el balance riesgo-beneficio de un corticoide no es desfavorable.
- Denosumab 120 mg está autorizado para su uso en pacientes con metástasis óseas de tumores sólidos. En esta indicación, denosumab sólo es una de varias opciones, pero sus riesgos no superan claramente sus beneficios (*Prescrire Int* n.º 130).
- En determinadas ocasiones, la quinina resulta de utilidad en el tratamiento de la malaria (*Rev Prescrire* n.º 360).

Referencias seleccionadas procedentes de la búsqueda bibliográfica de Prescrire

- Prescrire Editorial Staff "Towards better patient care: drugs to avoid in 2018" *Prescrire Int* 2018; 27 (192): 107-1-107-9.
- Prescrire Editorial Staff "Towards better patient care: drugs to avoid" *Prescrire Int* 2013; 22 (137): 108-111.
- Prescrire Rédaction "Des médicaments à écarter pour mieux soigner: pourquoi?" *Rev Prescrire* 2013; 33 (360): 792-795.
- Prescrire Editorial Staff "Determining the harm-benefit balance of an intervention: for each patient" *Prescrire Int* 2014; 23 (154): 274-277.
- Prescrire Editorial Staff "Treatment goals: discuss them with the patient" *Prescrire Int* 2012; 21 (132): 276-278.

Inste a los pacientes a usar suplementos con precaución (*Urge patients to use supplements with caution*)

Yvette C. Terrie

Pharmacy Times, 26 de noviembre de 2019<https://www.pharmacytimes.com/publications/issue/2019/november2019/urge-patients-to-use-supplements-with-caution>

Traducido por Salud y Fármacos

Durante la temporada de resfriados e influenza, muchos consumidores eligen usar diversos suplementos nutricionales que se promocionan para apoyar al sistema inmunológico y mejorar la salud. Los suplementos que estimulan la inmunidad pueden contener una o más de las vitaminas A, C, D y E, junto con oligoelementos de selenio y zinc. Algunos también contienen equinácea, jengibre y otros ingredientes procedentes de hierbas.

Otros productos comercializados para el apoyo inmunológico incluyen los prebióticos y probióticos. Algunos contienen calostro, que es rico en anticuerpos e inmunoglobulinas A y E que pueden proporcionar beneficios inmunomoduladores, mientras que otros pueden contener saúco [1].

Según el Manual de interacciones entre medicamentos y nutrientes [2], en algunos casos, las interacciones entre medicamentos y suplementos pueden ser de importancia clínica, pero a menudo muchos consumidores y profesionales de la salud

no las reconocen. Como resultado, una interacción entre medicamentos y suplementos puede contribuir a los eventos adversos del fármaco y a aumentar el riesgo de toxicidad o de terapia ineficaz [2]. Esto es particularmente crítico en ciertas poblaciones de pacientes (ver en Cuadro 1) [2,3].

Cuadro 1. Personas en mayor riesgo de interacción nutriente-medicamento [2,3]

Niños
Personas mayores
Personas en mal estado nutricional o de salud
Pacientes que reciben quimioterapia o radiación
Mujeres embarazadas
Enfermos crónicos, especialmente si consumen medicamentos múltiples
Pacientes que hayan recibido un trasplante

Cuadro 2. Ejemplos de interacciones frecuentes entre medicamentos y suplementos [5-12]

Suplemento	Interacción
Vitamina C	Los barbitúricos pueden disminuir el efecto de la vitamina C Los AINEs pueden reducir los niveles de vitamina C Los inhibidores de la bomba de protones pueden provocar deficiencia de vitamina C La vitamina C junto con otros antioxidantes atenúa el aumento de las HDLs que resulta de consumir niacina/simvastatina La vitamina C puede interactuar con quimioterapias, como el clorambucilo, ciclofosfamida, doxorubicina y la radiación
Vitamina A	El orlistat puede disminuir la absorción de la vitamina A, betacarotenos y otras vitaminas solubles, provocando bajos niveles en sangre en algunos pacientes.
Vitamina D	La colestiramina y el orlistat pueden disminuir la absorción de vitamina D y otras vitaminas liposolubles. El fenobarbital y la fenitoína aceleran el metabolismo hepático de la vitamina D, inactivan el compuesto y reducen la absorción del calcio. Los corticosteroides alteran el metabolismo de la vitamina D y pueden afectar la absorción de calcio.
Vitamina E	La quimioterapia y la radiación pueden interactuar con la vitamina E. Hay personas que consumen vitamina E con otros antioxidantes, como betacaroteno, selenio y vitamina C. Estas combinaciones disminuyen el efecto del niacina/simvastatina en el aumento de la HDL, especialmente la HDL ₂ . La vitamina E puede inhibir la agregación plaquetaria y antagonizar los factores coagulantes que dependen de la vitamina K. Por lo tanto, tomar gran cantidad junto con anticoagulantes o antiagregantes plaquetarios como la warfarina puede producir sangrados, especialmente cuando se consume poca vitamina K.
Zinc	Los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina pueden disminuir los niveles de zinc. Los diuréticos tiazídicos aumentan la eliminación de zinc en un 60%. Su uso prolongado puede disminuir los niveles tisulares de zinc, por lo que los médicos deben vigilar los niveles de zinc en esos pacientes. El zinc puede interactuar con las quinolonas y las tetraciclinas. La interacción disminuye si se consume el antibiótico dos horas antes o entre 4 y 6 horas después del suplemento de zinc. El zinc puede disminuir la absorción de AINEs

Aumentar la conciencia sobre las interacciones entre medicamentos y suplementos es fundamental para la seguridad del paciente, garantizar efectos terapéuticos óptimos y prevenir posibles interacciones. Los resultados de algunos estudios muestran que aproximadamente el 70% de los pacientes que toman medicamentos de venta con receta no informan a sus proveedores de atención primaria sobre el uso simultáneo de suplementos nutricionales [4]. Durante las sesiones de consejería, los farmacéuticos deberían animar a los pacientes a mantener una

lista de todos los medicamentos que consumen, incluyendo los suplementos, y cumplir con las instrucciones del fabricante y sólo tomar las dosis recomendadas. Los farmacéuticos también pueden ser claves para ayudar a los pacientes a seleccionar adecuadamente los suplementos nutricionales y constituirse en un recurso para identificar posibles contraindicaciones e interacciones entre medicamentos y nutrientes (ver Cuadro 2) [5-12]. Los pacientes que toman otros medicamentos y aquellos con afecciones médicas crónicas siempre deben consultar a sus

proveedores de atención primaria en salud antes de tomar cualquier suplemento. Al ayudar a los pacientes que buscan orientación sobre los suplementos para la salud inmunológica, los farmacéuticos también pueden recordar a los pacientes la importancia de obtener su vacuna anual contra la influenza durante esta época del año

Referencias

1. McQueen CE, Orr KK. Natural products. In: Krinsky DL, Ferreri SP, et al, eds. *Handbook of Nonprescription Drugs: An Interactive Approach to Self-Care*. 19th ed. Washington, DC: American Pharmacists Association; 2018.
2. Boullata JI, Barber JR. A perspective on drug-nutrient interactions. In: Boullata JI, Armenti VT, eds. *Handbook of Drug Nutrient Interactions*. 1st ed. Totowa, NJ: Humana Press; 2004.
3. Huckleberry Y, Rollins C. Essential and conditionally essential nutrients. In: Krinsky D, Berardi R, Ferreri S, et al, eds. *Handbook of Nonprescription Drugs*. 17th ed. Washington, DC: American Pharmacists Association; 2012.
4. Donaldson M, Touger-Decker R. Dietary supplement interactions with medications used commonly in dentistry. *J Am Dent Assoc*. 2013;144(7):787-794.
5. US Department of Health & Human Services. Vitamin C. National Institutes of Health website. ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminC-HealthProfessional/. Updated July 9, 2019. Accessed October 10, 2019.
6. US Department of Health & Human Services. Vitamin A. National Institutes of Health website. ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminA-HealthProfessional/#h9. Updated October 11, 2019. Accessed October 24, 2019.
7. US Department of Health & Human Services. Vitamin D. National Institutes of Health website. ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminD-HealthProfessional/. Updated August 7, 2019. Accessed October 10, 2019.
8. US Department of Health & Human Services. Vitamin E. National Institutes of Health website. ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminE-HealthProfessional/#h8. Accessed October 10, 2019.
9. US Department of Health & Human Services. Zinc. National Institutes of Health website. ods.od.nih.gov/factsheets/Zinc-HealthProfessional/#h8. Updated July 10, 2019. Accessed October 10, 2019.
10. Youdim A. Nutrient-drug interactions. Merck Manuals Professional Edition. [merckmanuals.com/professional/nutritional-disorders/nutrition-general-considerations/nutrient-drug-interactions](https://www.merckmanuals.com/professional/nutritional-disorders/nutrition-general-considerations/nutrient-drug-interactions). Accessed October 10, 2019.
11. Possible interactions with: zinc. Penn State Hershey website. [pennstatehershey.adam.com/content.aspx?productid=107&pid=33&gid=000999](https://www.pennstatehershey.adam.com/content.aspx?productid=107&pid=33&gid=000999). Accessed October 10, 2019.
12. Possible interactions with: vitamin C (ascorbic acid). Penn State Hershey website. [pennstatehershey.adam.com/content.aspx?productId=107&pid=33&gid=000994](https://www.pennstatehershey.adam.com/content.aspx?productId=107&pid=33&gid=000994). Accessed October 10, 2019.
13. Possible interactions with: vitamin C (ascorbic acid). Penn State Hershey website. [pennstatehershey.adam.com/content.aspx?productId=107&pid=33&gid=000994](https://www.pennstatehershey.adam.com/content.aspx?productId=107&pid=33&gid=000994). Accessed October 10, 2019.

Fracaso imprudente en la identificación de efectos adversos peligrosos en los nuevos medicamentos para la diabetes

(Reckless failure to identify dangerous adverse effect of new diabetes drugs)

Worst Pills Best Pills Newsletter, diciembre de 2019

https://www.worstpills.org/member/newsletter.cfm?n_id=1301

Traducido por Salud y Fármacos

En diciembre de 2015, la FDA exigió que el etiquetado/ficha técnica de todos los medicamentos de la familia de productos para la diabetes tipo 2 conocidos como inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa-2 (SGLT2) (también comúnmente llamados "flozinas"), que hemos designado como de No usar: se revisará para incluir una advertencia sobre el riesgo de cetoacidosis, una afección grave, a veces mortal causada por la acumulación de cetonas, un tipo de ácido, en la sangre [1].

Sin embargo, un artículo publicado en *Annals of Internal Medicine* el 17 de septiembre de 2019 reveló que la evidencia incontrovertible de cetoacidosis inducida por el inhibidor de SGLT2 comenzó a acumularse hace más de 125 años, antes de que la FDA aprobara el primer fármaco en base a flozina [2]

Para agosto de 2014, la FDA había aprobado tres flozinas: canagliflozina (Invokana), dapagliflozina (Farxiga) y empagliflozina (Jardiance). (Se aprobó una cuarta, ertugliflozina [Steglatro], en diciembre de 2017). Las flozinas reducen los niveles de azúcar en la sangre al hacer que los riñones viertan glucosa en la orina.

La exigencia de 2015 de la FDA de que se advirtiera por el riesgo de cetoacidosis se basó en una revisión de 73 casos de cetoacidosis en pacientes con diabetes tipo 2 tratados con

flozinas que se habían informado a la agencia tras la aprobación de las primeras tres flozinas.

El artículo de los *Annals* de septiembre señaló que, en la década de 1880, investigadores informaron por primera vez que la florizina, un inhibidor natural de SGLT2 que es el precursor químico de los medicamentos de flozina de hoy, causó altos niveles de glucosa y cetonas en la orina. El artículo cita numerosos estudios posteriores publicados en revistas médicas a lo largo del siglo pasado que muestran que la florizina causó cetoacidosis en perros, gatos, conejos, ratas, ovejas y vacas. También describe informes publicados a principios de 1900 mostrando que los pacientes con glucosuria renal familiar, un trastorno genético que causa la descarga de glucosa por la orina y, por lo tanto, imita el uso a largo plazo de los medicamentos con flozina, estaban predispuestos a la cetoacidosis.

Subrayando el fracaso de las compañías farmacéuticas, los investigadores y la FDA de reconocer la abrumadora evidencia de que los inhibidores de SGLT2 causan cetoacidosis antes de que la FDA aprobara los medicamentos con flozina, una editorial en la edición del 17 de septiembre de *Annals* observó lo siguiente: "Los autores han compilado una inquietante historia de amnesia en la que el descuido de la información de los siglos XIX y XX condujo a eventos adversos prevenibles en pacientes del siglo XXI. Este no era un secreto escondido en un archivo

polvoriento o una sala de libros raros; fue publicado en revistas médicas de primer nivel del siglo XX" [3].

Si las compañías e investigadores que desarrollaron los tres primeros medicamentos con flozina y la FDA hubieran hecho las cosas bien, podrían haber reconocido el grave riesgo de cetoacidosis antes de aprobar los medicamentos y haber tomado las medidas adecuadas para advertir a los médicos y pacientes sobre este riesgo cuando los medicamentos fueron aprobados por primera vez.

Revisión de los antiasmáticos Montelukast (Singulair) y Zafirlukast (Accolate)
(Review of the asthma drugs Montelukast (SINGULAIR) and Zafirlukast (ACCOLATE))

Worst Pills Best Pills Newsletter, Junio de 2019

https://www.worstpills.org/member/newsletter.cfm?n_id=1269 (\$\$)

Traducido por Salud y Fármacos

El asma es una enfermedad respiratoria crónica en la que se inflaman y se estrechan las vías respiratorias que llegan a los pulmones, provocando dificultad para respirar. La enfermedad es muy común en EE UU y afecta a 26,5 millones de adultos y 6 millones de niños [1]. La FDA aprobó los medicamentos de administración oral y venta con receta montelukast (Singulair) y zafirlukast (Accolate) para el tratamiento a largo plazo del asma en pacientes de un año y mayores y de cinco años y mayores, respectivamente [2, 3].

Montelukast ha sido uno de los medicamentos más vendidos de todos los tiempos en EE UU [4], también está aprobado para tratar la rinitis alérgica estacional (fiebre del heno), una colección de síntomas que afectan a la nariz y que generalmente se desencadenan por la inhalación de alérgenos como el polen de los árboles, en adultos y niños de dos años y mayores y en la rinitis alérgica crónica (una afección alérgica que afecta durante todo el año y que generalmente se debe a los alérgenos de interior como el moho y la caspa de mascotas) en pacientes de seis meses en adelante. También está aprobado para prevenir la broncoconstricción inducida por el ejercicio (estrechamiento de las vías respiratorias) en pacientes de 15 años y mayores.

Montelukast y zafirlukast pertenecen a la familia de medicamentos para el asma que son inhibidores selectivos de leucotrienos. Debido a que montelukast y zafirlukast sólo aportan beneficios limitados, ninguno de los cuales es único, y presentan riesgos únicos, como las reacciones adversas psiquiátricas, Public Citizen's Health Research Group, desde el momento de su aprobación, ha designado a estos medicamentos como No usar.

Menos efectivos que otros medicamentos

Los leucotrienos son sustancias químicas que produce el sistema inmunitario y pueden provocar broncoconstricción, aumento de la producción de moco e inflamación. Los antileucotrienos funcionan bloqueando su función o evitando la producción de estos químicos, que se cree que juegan un papel en el asma [6]. Sin embargo, los ensayos clínicos han demostrado que estos medicamentos son menos efectivos que otros productos para el asma [7].

La efectividad de montelukast para el tratamiento del asma se evaluó en varios ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego, que

Referencias

1. Food and Drug Administration. FDA drug safety communication: FDA revises labels of SGLT2 inhibitors for diabetes to include warnings about too much acid in the blood and serious urinary tract infections. December 4, 2015. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm475463.htm>. Accessed October 4, 2019.
2. Leslie BR, Gerwin LE, Taylor SI. Sodium–glucose cotransporter-2 inhibitors: Lack of a complete history delays diagnosis. *Ann Intern Med.* 2019;171(6):421-426.
3. Greene JA. Amnesia, adverse effects, and the angel of history. *Ann Intern Med.* 2019;171(6):434-435.

se realizaron antes de su comercialización y que compararon este fármaco oral con el uso de un placebo o el corticosteroide inhalado beclometasona (QVAR REDHALER) [8]. Estos ensayos, que en conjunto incluyeron unos pocos miles de sujetos, en general mostraron que montelukast mejoraba más que el placebo las medidas de la función pulmonar y los síntomas de asma. Sin embargo, los ensayos también demostraron que los corticosteroides inhalados eran superiores al montelukast para el tratamiento del asma.

Del mismo modo, la aprobación de zafirlukast para el tratamiento del asma se basó principalmente en tres ensayos que incluyeron a casi 1.400 sujetos [9]. Estos ensayos fueron de doble ciego, aleatorizados, controlados con placebo y duraron 13 semanas. Estos ensayos mostraron que zafirlukast mejoró los síntomas del asma y la función pulmonar en comparación con el placebo. Sin embargo, un cuarto ensayo que comparó zafirlukast con cromolyn inhalado (genérico solamente), otro tipo de medicamento contra el asma descubrió que zafirlukast no era mejor que el cromolyn en reducir el uso del inhalador de rescate para el asma [10].

La Colaboración Cochrane, una organización independiente que analiza los estudios publicados, también revisó la evidencia sobre la efectividad de los antileucotrienos. La revisión analizó 65 ensayos clínicos aleatorios que compararon la seguridad y la eficacia de los antileucotrienos con las de los corticosteroides inhalados durante cuatro semanas o más por pacientes asmáticos de dos años o más [11]. La revisión encontró que los corticosteroides inhalados fueron superiores a los antileucotrienos para mejorar la función pulmonar. También encontró que, en comparación con el uso de corticosteroides inhalados, el uso de antileucotrienos se asoció con un mayor riesgo de exacerbaciones (empeoramiento de los síntomas de asma) que requirieron corticosteroides sistémicos (orales o inyectables), ingresos hospitalarios más frecuentes por exacerbaciones de asma, y un mayor riesgo de retirada de los ensayos por control deficiente del asma. La revisión concluyó que los corticosteroides inhalados deberían seguir siendo el fármaco de primera elección en adultos y niños con asma persistente.

Esta revisión refuerza los resultados de una evaluación inicial realizada por la FDA de un ensayo clínico que se realizó antes de su comercialización y que investigó la suplementación del tratamiento del asma con el corticosteroide inhalado beclometasona y con el montelukast [12]. La combinación de los dos medicamentos no mejoró significativamente la función pulmonar en comparación con la beclometasona sola. Además, los revisores de la agencia señalaron que los resultados del ensayo demostraron que era mejor mantener a los pacientes con asma de leve a moderada con la beclometasona que cambiarlos a montelukast.

Efectos adversos peligrosos

Además de su efectividad limitada, tanto montelukast como zafirlukast pueden causar eventos adversos graves.

Algo particularmente preocupante es que estos medicamentos se han asociado con una amplia gama de efectos adversos de tipo neuropsiquiátrico. Estas reacciones incluyen agresión, agitación, ansiedad, depresión, pesadillas, alucinaciones, insomnio y pensamientos o comportamientos suicidas, entre muchas otras anomalías conductuales [13, 14]. Los niños parecen ser particularmente susceptibles a estas reacciones psiquiátricas. Los informes de efectos neuropsiquiátricos que se presentaron después de su comercialización eventualmente llevaron a que en agosto de 2009 el fabricante de montelukast agregara una precaución sobre estos efectos adversos a la etiqueta / ficha técnica del medicamento [15].

Estos medicamentos también se han relacionado con la lesión hepática. Se han informado casos de insuficiencia hepática potencialmente mortal con el uso de zafirlukast [16], y el etiquetado de este medicamento incluye una advertencia de toxicidad hepática. Del mismo modo, el etiquetado de montelukast indica que después de su comercialización se han reportado casos de hepatitis (inflamación del hígado) y otros tipos de lesiones hepáticas en pacientes que usan este medicamento [17]. La mayoría de estos casos ocurrieron en pacientes con enfermedad hepática subyacente o factores de riesgo de lesión hepática, como el consumo de alcohol.

Rara vez, ambos medicamentos pueden causar eosinofilia sistémica [18, 19], que se caracteriza por un marcado aumento en un tipo de glóbulos blancos llamados eosinófilos en la sangre, e inflamación de órganos como los pulmones o el hígado. A veces, esta afección puede convertirse en el síndrome de Churg-Strauss, un trastorno grave en el que los vasos sanguíneos se inflaman y provocan un flujo sanguíneo restringido a órganos y tejidos vitales [20, 21].

Montelukast puede causar reacciones alérgicas graves de hipersensibilidad, incluyendo la anafilaxia potencialmente mortal, un tipo de reacción alérgica caracterizada por opresión en la garganta, disminución de la presión arterial, hinchazón de las vías respiratorias superiores que dificulta la respiración, y urticaria [22].

Además de los efectos adversos mencionados anteriormente, zafirlukast puede interactuar peligrosamente con el anticoagulante warfarina (Coumadin, Jantoven). Los estudios han demostrado que el uso concomitante de zafirlukast con warfarina

puede aumentar los niveles sanguíneos de warfarina y, por lo tanto, aumentar el riesgo de sangrado [23].

Lo que puede hacer

Aunque montelukast y zafirlukast han sido categorizados como No usar por el Grupo de Investigación de Salud de Public Citizen, no debe suspender ningún medicamento para el asma sin consultar primero a su médico. La suspensión abrupta de un medicamento puede provocar el deterioro agudo del control del asma.

Si actualmente está tomando montelukast o zafirlukast, hable con su médico acerca de cambiar a una alternativa más efectiva y menos peligrosa para el manejo de sus síntomas de asma, como los corticosteroides inhalados.

Referencias

- Centers for Disease Control and Prevention. Most recent asthma data. May 2018. https://www.cdc.gov/asthma/most_recent_data.htm. Accessed April 2, 2019.
- Merck Sharp & Dohme. Label: montelukast (SINGULAIR). February 2019. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=8c166755-7711-4df9-d689-8836a1a70885&type=display>. Accessed April 10, 2019.
- Par Pharmaceutical. Label: zafirlukast (ACCOLATE). November 2017. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=0262e192-94f4-423d-a58e-bb374dc106fe&type=display>. Accessed April 10, 2019.
- Williams S. The 19 best-selling prescription drugs of all time. Motley Fool LLC. March 13, 2017. <https://www.fool.com/investing/2017/03/13/the-19-best-selling-prescription-drugs-of-all-time.aspx>. Accessed April 9, 2019.
- Merck Sharp & Dohme. Label: montelukast (SINGULAIR). February 2019. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=8c166755-7711-4df9-d689-8836a1a70885&type=display>. Accessed April 10, 2019.
- Drug profile: montelukast (SINGULAIR) and zafirlukast (ACCOLATE). August 2018. https://www.worstpills.org/member/drugprofile.cfm?m_id=240. Accessed April 2, 2019.
- Chauhan BF, Ducharme FM. Anti-leukotriene agents compared to inhaled corticosteroids in the management of recurrent and/or chronic asthma in adults and children. Cochrane Database of Sys Rev. 2014(5):CD002314.
- Food and Drug Administration. Medical reviews for application number 20-829 for montelukast (SINGULAIR). https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/98/020829s000_Singular_Medr.pdf. Accessed April 9, 2019.
- Par Pharmaceutical. Label: zafirlukast (ACCOLATE). November 2017. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=0262e192-94f4-423d-a58e-bb374dc106fe&type=display>. Accessed April 10, 2019.
- Ibid.
- Chauhan BF, Ducharme FM. Anti-leukotriene agents compared to inhaled corticosteroids in the management of recurrent and/or chronic asthma in adults and children. Cochrane Database of Sys Rev. 2014(5):CD002314.
- Food and Drug Administration. Medical reviews for application number 20-829 montelukast (SINGULAIR). https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/98/020829s000_Singular_Medr.pdf. Accessed April 9, 2019.

13. Cereza G, Garcia Dolade N, Laporte JR. Nightmares induced by montelukast in children and adults. *Eur Respir J*. 2012;40(6):1574-1575.
14. Par Pharmaceutical. Label: zafirlukast (ACCOLATE). November 2017. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=0262e192-94f4-423d-a58e-bb374dc106fe&type=display> . Accessed April 10, 2019.
15. Food and Drug Administration. Letter to Merck and Co. August 19, 2009. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/applletter/2009/020829s051.020830s052.021409s028ltr.pdf. Accessed April 10, 2019.
16. Par Pharmaceutical. Label: zafirlukast (ACCOLATE). November 2017. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=0262e192-94f4-423d-a58e-bb374dc106fe&type=display>. Accessed April 10, 2019.
17. Merck Sharp & Dohme. Label: montelukast (SINGULAIR). February 2019. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=8c166755-7711-4df9-d689-8836a1a70885&type=display>. Accessed April 10, 2019.
18. Ibid.
19. Par Pharmaceutical. Label: zafirlukast (ACCOLATE). November 2017. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=0262e192-94f4-423d-a58e-bb374dc106fe&type=display>. Accessed April 10, 2019.
20. National Institute of Health. Eosinophilic disorders. December 31, 2018. <https://medlineplus.gov/eosinophilicdisorders.html> . Accessed April 2, 2019.
21. Churg-Strauss syndrome. Mayo Clinic. <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/churg-strauss-syndrome/symptoms-causes/syc-20353760?p=1>. Accessed April 2, 2019.
22. Ibid.
23. Par Pharmaceutical. Label: zafirlukast (ACCOLATE). November 2017. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=0262e192-94f4-423d-a58e-bb374dc106fe&type=display>. Accessed April 10, 2019.

Revisión del medicamento para adelgazar Orlistat (*Review of the diet drug Orlistat*)

Worst Pills Best Pills Newsletter, noviembre de 2019

https://www.worstpills.org/member/newsletter.cfm?n_id=1294 (\$\$)

Traducido por Salud y Fármacos

La epidemia de obesidad es un problema grave de salud pública que continúa creciendo a un ritmo asombroso en EE UU y en todo el mundo [1]. En 2015 y 2016, 40% de todos los adultos estadounidenses mayores de 20 años se consideraron obesos [2]. Se proyecta que esta epidemia afectará a más del 50% de la población de EE UU en el 2030 [3].

La obesidad se define como un índice de masa corporal (IMC; un indicador de grasa corporal basado en la estatura y el peso) de 30 o más. Un IMC normal para un adulto está entre 18,5 y 24,9 [4]. Esta condición se asocia con un mayor riesgo de desarrollar enfermedades graves que se encuentran entre las principales causas de muerte en EE UU, como diabetes, enfermedades cardíacas, derrames cerebrales y algunos tipos de cáncer. Es un trastorno complejo causado por varios factores, como la dieta, el estilo de vida, la actividad física y la genética.

Debido a las muchas influencias que contribuyen al exceso de peso corporal, los medicamentos para adelgazar no son "píldoras mágicas" que pueden revertir rápidamente la obesidad o sus efectos. Es importante destacar que no hay evidencia de que los medicamentos para adelgazar reduzcan el riesgo de muerte prematura o de enfermedad asociada con la obesidad y la inactividad a largo plazo. Además, se asocian con efectos adversos graves.

La FDA aprobó el orlistat (XENICAL) en 1999 como medicamento de venta con receta a una dosis de 120 miligramos (mg) hasta tres veces al día para inducir, junto con una dieta baja en calorías, la pérdida de peso en pacientes obesos [6]. Ahora también está aprobado para reducir el riesgo de recuperar peso después de haber adelgazado. La forma de venta libre, ALLI, que contiene la mitad de la dosis de orlistat que tiene Xenical (60 mg) se aprobó en 2007 [7]. A diferencia de la mayoría de los otros medicamentos para perder peso que funcionan suprimiendo el apetito o aumentando la saciedad (la sensación de saciedad), el

orlistat previene la descomposición y absorción de la grasa de los alimentos ingeridos en el tracto gastrointestinal; de esta manera, la absorción de grasa disminuye en aproximadamente un 30% [8]. Se debe tomar una dosis del medicamento con cada comida que contenga grasa hasta tres veces al día.

Hemos clasificado al orlistat como de No usar porque el riesgo de eventos adversos graves supera en gran medida a sus escasos beneficios.

Beneficio mínimo

Los ensayos clínicos que probaron orlistat demostraron que la pérdida de peso observada en sujetos tratados con el medicamento fue mínima. Por ejemplo, un ensayo mostró que los sujetos obesos que tomaron Xenical en combinación con dieta y ejercicio durante un año perdieron sólo 5,6 libras adicionales con la dosis de 60 mg y 7,1 libras con la dosis de 120 mg en comparación con los sujetos que tomaron un placebo [9].

Del mismo modo, el estadístico de la FDA que revisó los ensayos con Alli concluyó que los usuarios con sobrepeso pueden esperar rebajar sólo dos o cuatro libras más que aquellos que dependen únicamente de la dieta y de las rutinas de ejercicio para bajar de peso [10].

Dados estos resultados, Public Citizen's Health Research Group testificó ante un comité asesor de la FDA instando a que no se aprobara este medicamento porque no se ha demostrado que otorgue algún beneficio para la salud, como dice la etiqueta del producto aprobada por la FDA: "Los efectos a largo plazo de orlistat sobre la morbilidad y la mortalidad asociadas con la obesidad no se han establecido".

Efectos adversos peligrosos

Además de su efectividad limitada para inducir la pérdida de peso, orlistat presenta riesgos inaceptables. Por ejemplo, existe

evidencia de que su uso se asocia con un mayor riesgo de cáncer. De hecho, la aprobación de orlistat se retrasó porque en siete ensayos clínicos aleatorios hubo diez casos de cáncer de seno en mujeres que tomaron el medicamento y sólo un caso en mujeres que tomaron un placebo [11]. Además, los estudios en animales que se entregaron a la FDA antes de la aprobación mostraron que el orlistat puede causar cambios precancerosos en el colon de las ratas. Una gran cantidad de investigaciones han demostrado que estas lesiones precancerosas pueden ser precursoras del desarrollo del cáncer. En 2006, solicitamos a la FDA que retirara inmediatamente Xenical del mercado, principalmente por los cambios precancerosos observados en las ratas [12], pero la agencia rechazó nuestra petición en 2007 [13].

Otro evento adverso grave asociado con este medicamento es la lesión o falla hepática grave que puede requerir un trasplante de hígado o provocar la muerte. En agosto de 2009, la FDA anunció que estaba revisando la información de seguridad por los informes de eventos adversos de tipo hepático en pacientes que consumen orlistat [14]. La revisión final identificó 13 casos de lesión hepática grave. Doce de estos casos informaron el uso de la dosis de 120 mg de orlistat y uno el uso de 60 mg. En algunos de estos casos, otros factores o medicamentos podrían haber contribuido al desarrollo de una lesión hepática grave. De los 13 casos, dos pacientes murieron por insuficiencia hepática y tres pacientes requirieron trasplantes de hígado [15]. En 2010, la FDA emitió otra advertencia sobre la "lesión hepática grave" que rara vez se informa en pacientes que usan orlistat.

Orlistat también se ha asociado con la pancreatitis aguda (inflamación del páncreas, que puede causar dolor abdominal intenso, náuseas y vómitos) y cálculos renales. En 2011 realizamos una revisión de los informes de reacciones adversas reportadas a la FDA (MedWatch) y encontramos 47 casos de pancreatitis asociados con Xenical o Alli. Treinta y nueve de esos pacientes requirieron hospitalización y uno murió. También identificamos 73 casos de cálculos renales asociados con el uso de Xenical o Alli, de los cuales 23 requirieron hospitalización. Estos hallazgos respaldaron nuestra segunda petición, que presentamos en abril de 2011, instando a la FDA a prohibir inmediatamente el orlistat porque expone a los pacientes a riesgos graves [16]. Sin embargo, la FDA volvió a rechazar nuestra solicitud en 2013 [17].

Otros efectos adversos menos graves pero comunes del orlistat incluyen cálculos biliares, dolor abdominal, gases, urgencia fecal y heces grasas. Orlistat interfiere con la absorción de vitaminas liposolubles (A, D, E y K), por lo que los pacientes deben tomar suplementos que contengan estas vitaminas. También interactúa con medicamentos de uso frecuente [18].

En conjunto, la evidencia demuestra que el orlistat es un medicamento peligroso que no produce adelgazamiento significativo y puede provocar graves efectos perjudiciales para la salud e incluso la muerte.

Lo que puede hacer

Si usted es uno de los millones de estadounidenses con sobrepeso u obesidad, nunca debe tomar orlistat para adelgazar. Del mismo modo, no sea víctima de ningún otro medicamento para bajar de peso. En su lugar, siga la única solución efectiva y segura a largo

plazo para perder cualquier peso no deseado: ejercicio regular y una dieta baja en calorías.

Referencias

1. World Health Organization. Nutrition: Controlling the global obesity epidemic. WHO. <https://www.who.int/nutrition/topics/obesity/en/>. Accessed September 9, 2019.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Obesity and overweight. August 13, 2018. <https://www.cdc.gov/nchs/fastats/obesity-overweight.htm>. Accessed September 10, 2019.
3. Finkelstein EA, Khavjou OA, Thompson H, et al. Obesity and severe obesity forecasts through 2030. *Am J Prev Med*. 2012;42(6):563-570.
4. Centers for Disease Control and Prevention. About adult BMI. August 29, 2017. https://www.cdc.gov/healthyweight/assessing/bmi/adult_bmi/index.html. Accessed September 10, 2019.
5. Centers for Disease Control and Prevention. Adult obesity causes and consequences. August 29, 2017. <https://www.cdc.gov/obesity/adult/causes.html>. Accessed September 10, 2019.
6. CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH. Label: orlistat (XENICAL). January, 2018. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=6240792b-9224-2d10-e053-2a91aa0a2c3e&type=display>. Accessed September 10, 2019.
7. GlaxoSmithKline Consumer Healthcare Holdings. Label: orlistat (ALLI). April 2018. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=a2d3bd73-f3af-4ea5-a57c-66b0004cfe4f&type=display>. Accessed September 10, 2019.
8. CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH. Label: orlistat (XENICAL). January, 2018. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=6240792b-9224-2d10-e053-2a91aa0a2c3e&type=display>. Accessed September 10, 2019.
9. FDA should remove weight-loss drugs ALLI and XENICAL from the market. *Worst Pills, Best Pills News*. October, 2011. https://www.worstpills.org/member/newsletter.cfm?n_id=768. Accessed September 10, 2019.
10. Ibid.
11. Public Citizen asks FDA to immediately remove orlistat (XENICAL) from the market. *Worst Pills, Best Pills News*. June 2006. https://www.worstpills.org/member/newsletter.cfm?n_id=466. Accessed September 10, 2019.
12. Public Citizen. Petition to ban diet drug orlistat (Xenical). Citizen. April 10, 2006. <https://www.citizen.org/article/petition-to-ban-diet-drug-orlistat-xenical/>. Accessed September 10, 2019.
13. Food and Drug Administration. Petition denial letter to Public Citizen. February 7, 2007. <https://www.regulations.gov/document?D=FDA-2006-P-0326-0002>. Accessed September 10, 2019.
14. Food and Drug Administration. Early communication about an ongoing safety review of orlistat (marketed as Alli and Xenical). August 24, 2009. <http://wayback.archive-it.org/7993/20170112182231/http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm179166.htm>. Accessed September 10, 2019.
15. Food and Drug Administration. FDA drug safety communication: Completed safety review of Xenical/Alli (orlistat) and severe liver injury. May 26, 2010. <https://www.fda.gov/drugs/postmarket-drug-safety-information-patients-and-providers/fda-drug-safety-communication-completed-safety-review-xenicalalli-orlistat-and-severe-liver-injury>. Accessed September 10, 2019.
16. Public Citizen. Petition to FDA to ban orlistat (Alli, Xenical). Citizen. April 14, 2011. <https://www.citizen.org/wp-content/uploads/migration/1942.pdf>. Accessed September 9, 2019.

17. Food and Drug Administration. Petition denial letter to Public Citizen. December 16, 2013. https://www.citizen.org/wp-content/uploads/1942_fda_response_to_orlistat_petition_denial.pdf. Accessed September 10, 2019.

18. CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH. Label: orlistat (XENICAL). January, 2018. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=6240792b-9224-2d10-e053-2a91aa0a2c3e&type=display>. Accessed September 10, 2019.

Acceso global a productos médicos de calidad garantizada: la Declaración de Oxford y el llamado a la acción

(Global access to quality-assured medical products: the Oxford Statement and call to action)

Newton PN, Bond KC, en nombre de los firmantes de Oxford Statement

The Lancet Global Health, 2019; 7(12): PE 1609-1611 DOI:[https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(19\)30426-7](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(19)30426-7)

[https://www.thelancet.com/journals/langlo/article/PIIS2214-109X\(19\)30426-7/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/langlo/article/PIIS2214-109X(19)30426-7/fulltext)

Traducido por Salud y Fármacos

Los productos médicos subestándar y falsificados (incluyendo medicamentos, vacunas, productos biológicos y pruebas diagnósticas) [1] representan una amenaza significativa y creciente para la salud humana. Los productos médicos subestándar son el resultado de errores, corrupción, negligencia o malas prácticas en su fabricación, adquisición, regulación, transporte o almacenamiento. Por el contrario, los productos falsificados son el resultado de fraudes criminales. Aunque los productos médicos falsificados y subestándar se han comercializado durante muchos siglos, en las últimas décadas, con la creciente complejidad de la economía farmacéutica global y las ventas por Internet, el problema se ha acrecentado [2].

Toda persona tiene derecho a esperar que al usar un producto médico, funcione según lo previsto. Pero con demasiada frecuencia, no sucede. La evidencia de investigaciones recientes describe una imagen sombría del daño global al paciente y el daño económico: una revisión sistemática y un metaanálisis [3] estimaron que el 12,4% de antibióticos y el 19,1% de los antipalúdicos que se venden en países de bajos y medianos ingresos (PMBI) eran deficientes o falsificados, con un impacto económico estimado que oscilaba entre US\$10.000 millones y US\$200.000 millones. En 2015, la OMS encontró tasas alarmantes de fallos (64%) en las inyecciones vitales de oxitocina [4]; en África central se produjo una gran epidemia de reacciones distónicas debido a la sustitución masiva de tabletas de diazepam con haloperidol, probablemente de origen criminal [5]; datos recientes de Europa resaltan cuestiones importantes con los dispositivos médicos a las que no se había prestado atención [6]; y el estudio SEVEN en África Subsahariana encontró que 16,3% de 1.530 medicamentos cardiovasculares escogidos al azar (anticoagulantes, antihipertensivos y estatinas) no superaron los análisis sobre su contenido de ingredientes farmacéuticos activos [7].

Los organismos reguladores están alarmadamente mal preparados para enfrentar esta amenaza creciente. La OMS declaró recientemente que "se considera que menos del 30% de las autoridades reguladoras de medicamentos del mundo tienen capacidad para realizar las funciones necesarias y garantizar que los medicamentos, las vacunas y los otros productos de salud realmente funcionen y no le hagan daño a los pacientes" [8]. Pocas autoridades reguladoras nacionales de medicamentos (ARNs) tienen una política de divulgación pública de información sobre productos médicos falsificados y subestándar, y ha habido una discusión mínima sobre las políticas locales entorno a cómo interactuar adecuadamente con el público sobre dichos informes.

En septiembre de 2018, se celebró la primera Conferencia Internacional sobre la Calidad de la Medicina y la Salud Pública en la Universidad de Oxford, Reino Unido, para analizar oportunidades y soluciones para garantizar que todas las personas tengan acceso a productos médicos asequibles y de calidad garantizada. Los delegados desarrollaron la breve Declaración de Oxford, llamando a la inversión, cambios en las políticas y acción para eliminar productos médicos subestándar y falsificados. La declaración nació de la discusión entre gobiernos, agencias nacionales e internacionales, organizaciones no gubernamentales, asociaciones profesionales e instituciones académicas, que juntas examinaron las últimas pruebas sobre las implicaciones epidemiológicas y para la salud pública de los productos médicos falsificados y subestándar. Aquí, ampliamos esta declaración con un llamado a la acción (panel) y una agenda de investigación (anexo 2 que puede leer en inglés en

[https://www.thelancet.com/cms/10.1016/S2214-109X\(19\)30426-7/attachment/22b628bf-c5df-47a4-bdff-f0b320122798/mmc2.pdf](https://www.thelancet.com/cms/10.1016/S2214-109X(19)30426-7/attachment/22b628bf-c5df-47a4-bdff-f0b320122798/mmc2.pdf))

Estas acciones requerirán, en diversos sectores, abogacía y compromiso político para movilizar inversiones sostenibles en personas e infraestructura a través de la colaboración en el desarrollo de capacidades, mecanismos de financiamiento sostenibles y buena gobernanza. Los acuerdos entre ARNs, organismos regionales y otras partes interesadas clave requieren un fortalecimiento significativo. Aunque las ARNs son piedras angulares para muchas cosas, deben trabajar en estrecha colaboración con actores relacionados, incluyendo los Ministerios de Salud, Finanzas y Comercio, y Ciencia y Tecnología; los fabricantes y distribuidores farmacéuticos; los que compran medicamentos; las agencias de financiamiento e implementación; los centros de compras centralizadas; farmacéuticos; innovadores; académicos; las fuerzas del orden; el poder judicial; y la sociedad civil, incluyendo las organizaciones de pacientes.

Que todos sean transparentes y rindan cuentas es fundamental para promover el avance hacia los objetivos de desarrollo nacionales e internacionales. Iniciativas como la campaña #MedsWeCanTrust están creando conciencia, sirviendo como una herramienta para que los pacientes, los trabajadores de la salud, los gobiernos, los encargados de formular políticas, las industrias farmacéuticas y otros entiendan el papel que pueden desempeñar al solicitar y establecer los compromisos y los cambios de política necesarios para garantizar que los productos médicos que llegan a las personas funcionen.

La declaración de Oxford sobre la calidad de los medicamentos y la salud pública.

En base a la creciente evidencia sobre la prevalencia y el impacto de los productos médicos falsificados y subestándar, es hora de lograr que el acceso a productos médicos de calidad sea una prioridad mundial inmediata, y de alentar la investigación para informar las políticas y su implementación.

Apoyamos:

- (a) La recomendación de todos los Estados Miembros de la OMS, aceptada por la Asamblea Mundial de la Salud de 2017, que define medicamentos de calidad subestándar y falsificados en términos de salud pública
- (b) La Resolución WHA 67.20, que pide a los Estados Miembros y a la OMS que fortalezcan las autoridades reguladoras de medicamentos nacionales (ARNs)

Y pedimos que se aceleren los avances hacia el acceso global a productos médicos de calidad garantizada a través de:

- (a) La adopción de la estrategia de la OMS "Prevenir, detectar y responder" en el marco del Mecanismo de los Estados Miembros [1]
- (b) Colaboración y armonización para el fortalecimiento global de los sistemas reguladores de medicamentos, guiados por la herramienta global de la OMS para comparar las ARNs (*WHO Global Benchmarking Tool for NMRAs*)
- (c) Mayor inversión de las naciones, organismos regionales y donantes internacionales en mecanismos financieros y de desarrollo de capacidades que faciliten:
 - Que todas las ARNs alcancen el nivel de madurez de la OMS más alto posible
 - La expansión apropiada de las capacidades de fabricación locales, implementadas de acuerdo con las buenas prácticas de fabricación
 - El fortalecimiento de los sistemas de suministro de productos médicos y vigilancia pos-comercialización.
- (d) Mayor inversión por parte de los financiadores de la investigación para evaluar el impacto de los productos médicos falsificados y subestándar, especialmente según los resultados para el paciente, el costo económico y la resistencia a los antimicrobianos, y la rentabilidad de las intervenciones para eliminar los productos médicos falsificados y subestándar.

Necesidades clave en el área de prevención:

- Acceso equitativo a productos médicos asequibles de calidad garantizada, sin desabastecimientos
- Buenos sistemas de control de calidad para el registro, la producción, la adquisición, la distribución, la farmacovigilancia, la vigilancia pos-comercialización y el intercambio mejorado de datos sobre la calidad de los productos médicos.
- Requisitos de calidad consistentes para la producción y adquisición en los sectores público y privado, nacional e internacional, tanto para uso doméstico como para exportación.
- Mejoras en la regulación, gobernanza, responsabilidad y transparencia en todo el ciclo de vida de los productos médicos, incluyendo el apropiado acceso público a los datos sobre productos médicos registrados de calidad garantizada, los resultados de las inspecciones, las retiradas de productos y las ventas por Internet.
- Financiación y apoyo sostenidos para el Departamento de Medicamentos Esenciales y Productos de Salud de la OMS, incluido el Equipo de Precalificación de la OMS y el Grupo de Productos Médicos Subestándar y Falsificados
- Educación para los trabajadores de la salud, los encargados de formular políticas y el público sobre la importancia y el impacto de los productos médicos de calidad garantizada, la adquisición y distribución segura, y la incorporación de estos elementos en los planes de estudios de farmacia, enfermería y medicina.
- Convergencia global en los estándares y la regulación de los productos médicos a nivel regional y mundial.

Necesidades clave en el área de detección:

- Aumentar la capacidad de los laboratorios para realizar un seguimiento oportuno y basado en riesgos para detectar los productos médicos falsificados y subestándar a lo largo de las cadenas de suministro, y lograr la colaboración entre las organizaciones de inspección.
- Mayor inversión en dispositivos innovadores para la detección rápida, in situ, de productos de calidad subestándar y falsificados y estandarizar su evaluación, incluyendo el análisis de costo-efectividad

Necesidades clave en el área de respuesta:

- Fortalecimiento de los marcos administrativos y legales de las ARNs para responder de manera rápida y adecuada.

- Informe oportuno y obligatorio, por parte de todos los actores estatales y no estatales, de todos los productos médicos falsificados y subestándar a las ARNs relevantes y al Grupo de productos médicos falsificados y de calidad inferior de la OMS.
- Planes claros de respuesta de las organizaciones gubernamentales e internacionales a "brotes" de productos médicos subestándar y falsificados, incluyendo los procedimientos para colaborar con el público y los trabajadores de la salud, para garantizar una respuesta de salud pública oportuna y adecuada.
- Análisis de datos epidemiológicos de medicamentos falsos y subestándar para mejorar la prevención, detección y respuesta.

Los productos médicos subestándar y falsificados causan maltrato, hacen daño a los pacientes, debilitan los sistemas de salud, socavan la cobertura sanitaria universal y los Objetivos de Desarrollo Sostenible, y son contrarios a los principios fundamentales del derecho de las personas a la salud. Dado que tiene importantes consecuencias económicas y ponen a la salud humana en juego, hay que dar una respuesta urgente ahora.

Esta publicación en línea ha sido corregida. La versión corregida apareció por primera vez en thelancet.com/lancetgh el 13 de noviembre de 2019

Declaramos no tener conflictos de interés.

Para ver la lista completa de los firmantes, ver el anexo 3 ([https://www.thelancet.com/cms/10.1016/S2214-109X\(19\)30426-7/attachment/ee9681c2-b6d2-4341-9c73-5001e4680e10/mmc3.pdf](https://www.thelancet.com/cms/10.1016/S2214-109X(19)30426-7/attachment/ee9681c2-b6d2-4341-9c73-5001e4680e10/mmc3.pdf)). Estamos muy agradecidos con el Vicecanciller de la Universidad de Oxford, el Centro de Medicina Tropical y Salud Global del Departamento de Medicina de Nuffield, la Red de Salud Tropical MORU, el Observatorio de Datos de Enfermedades Infecciosas, y Keble College, por su ayuda en la organización de la conferencia y con todos los que asistieron y aportaron contribuciones tan maravillosas. Agradecemos a Eshe Hill por su maravillosa ayuda. La Fundación Bill y Melinda Gates, Wellcome Trust, la Convención de Farmacopea de los Estados Unidos, los Medicamentos para la Malaria Venture, el Centro Regional de Excelencia para Vacunas, Inmunización y Gestión de la Cadena de Suministro de Salud, Ruanda y la Fundación Concept brindaron un generoso apoyo para facilitar la asistencia de participantes de PMBI. Las opiniones expresadas son las de los autores y no representan necesariamente la opinión de quienes los emplean.

Notificaciones de reacciones adversas según género: evidencia agregada de informes de casos individuales recopilados globalmente durante medio siglo

*(Reported adverse drug reactions in women and men:
Aggregated evidence from globally collected individual case reports during half a century)*

Watson S, Caster O, Rochon PA et al.

Eclinicalmedicine, 25 de octubre de 2019 DOI:<https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2019.10.0>
[https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370\(19\)30183-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370(19)30183-X/fulltext)

Traducido por Salud y Fármacos

Resumen

Trasfondo. Las reacciones adversas a medicamentos (RAM) son una causa importante de morbilidad y mortalidad. A nivel nacional, se han informado diferencias en los patrones de reporte de reacciones adversas entre mujeres y hombres. El objetivo del presente estudio fue evaluar si a nivel global hay diferencias en el reporte espontáneo de RAM durante el período pos-comercialización entre mujeres y hombres.

Métodos. Analizamos los datos recopilados por VigiBase, la base global de informes individuales de problemas de seguridad de la OMS reportados entre 1967 y enero de 2018. VigiBase contiene más de 18 millones de informes de los 131 países miembros del Programa de la OMS para el Monitoreo Internacional de Medicamentos.

Referencias

1. World Health Organization. WHO Global Surveillance and Monitoring System for substandard and falsified medical products. World Health Organization, Geneva 2017. <http://apps.who.int/medicinedocs/en/m/abstract/Js23373en/>
2. World Health Organization. A study on the public health and socioeconomic impact of substandard and falsified medical products. World Health Organization, Geneva 2017. <http://apps.who.int/medicinedocs/en/m/abstract/Js23372en/>
3. Ozawa S Evans DR Bessias S et al. Prevalence and estimated economic burden of substandard and falsified medicines in low- and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2018; 1:e181662
4. World Health Organization. Survey of the quality of medicines identified by the United Nations Commission on Life Saving Commodities for women and children. https://extranet.who.int/prequal/sites/default/files/documents/UNCoLSC_2015.pdf
5. Peyraud N Rafael F Parker LA et al. An epidemic of dystonic reactions in central Africa. *Lancet Glob Health*. 2017; 5: e137-e138
6. Godlee F Why aren't medical devices regulated like drugs? *BMJ*. 2018; 363:k5032
7. Antignac M Diop BI Macquart de Terline D et al. Fighting fake medicines: first quality evaluation of cardiac drugs in Africa. *Int J Cardiol*. 2017; 243: 523-528
8. World Health Organization. Tanzania is first African country to reach an important milestone in the regulation of medicines. <https://www.afro.who.int/news/tanzania-first-african-country-reach-important-milestone-regulation-medicines>

Resultados. De los informes con información sobre sexo, 9.056.566 (60,1%) se referían a niñas y mujeres y 6.012.804 (39,9%) a niños y adultos varones. En todas las regiones del mundo hubo más informes de RAM que afectaron al sexo femenino y fueron presentados por todo tipo de reporteros. Se observó una mayor proporción de informes femeninos en los grupos de edad de 12-17 años y mayores. La mayor diferencia se observó en el grupo de edad de 18 a 44 años y no se pudo explicar por el uso de anticonceptivos hormonales. La proporción de informes graves y fatales fue mayor para los pacientes masculinos.

Interpretación. Los datos globales de vigilancia pos-comercialización que se informan espontáneamente indican que

las mujeres, desde la pubertad y en adelante, y especialmente durante sus años reproductivos, informan más RAM que los hombres. Sin embargo, existe una mayor proporción de RAM graves y fatales entre los informes masculinos. Nuestros resultados sugieren que hay importantes diferencias subyacentes

en las RAM que se relacionan con el sexo. Estos hallazgos resaltan la importancia de considerar el sexo a lo largo de todo el ciclo de vida del medicamento, desde su desarrollo hasta la vigilancia pos-comercialización, y comprender las razones subyacentes para informar las RAM.

Análisis de simetría de secuencias de las interrelaciones entre estatinas, diabetes e infecciones de la piel.

(A sequence symmetry analysis of the interrelationships between statins, diabetes and skin infections)

Ko HHT, Lareu RR, Dix BR, Hughes JD, Parsons RW.

Br J Clin Pharmacol. 2019; 85: 2559– 2567 <https://doi.org/10.1111/bcp.14077>

<https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/action/showCitFormats?doi=10.1111%2Fbcp.14077>

Traducido por Salud y Fármacos

Resumen

Objetivos. Determinar el impacto de las estatinas en el riesgo de infección cutánea, ya que en la literatura hay información contradictoria: las estatinas pueden reducir el riesgo de infección, pero también se asocian a la diabetes mellitus, un factor de riesgo para las infecciones de piel y de los tejidos blandos (IPTB).

Métodos. El análisis de simetría de secuencias se realizó utilizando las facturas de las recetas (2001–2011) del Departamento de Asuntos de Veteranos de Australia para determinar las interrelaciones entre: (i) estatinas y IPTB; (ii) estatinas y diabetes; y (iii) diabetes e IPTB; así como si las estatinas aumentaron el riesgo de IPTB, independientemente del estado de la diabetes. Se realizaron pruebas de chi-cuadrado para detectar diferencias en el índice de ventaja y desventaja socioeconómica relativa de los pacientes dentro de cada interrelación. Las recetas de estatinas, medicamentos antidiabéticos y antibióticos anti-estafilocócicos se evaluaron utilizando números de clientes no identificables, fechas en que se entregó la prescripción, códigos electorales y códigos

farmacéuticos. En los estudios de análisis de simetría de secuencia, la razón de secuencia ajustada y el intervalo de confianza se calcularon a intervalos de 91, 182 y 365 días.

Resultados. Las estatinas se asociaron con: (i) riesgo significativo IPTB (relación de secuencia ajustada > 1; intervalo de confianza > 1), (ii) riesgo significativo de diabetes y (iii) los pacientes diabéticos tenían un mayor riesgo de IPTB. Los usuarios de estatinas, tanto si eran diabéticos como si no, tuvieron un riesgo significativamente mayor de IPTB, mientras que el estado socioeconómico no fue significativo para ninguna de las 3 relaciones.

Conclusiones. Las estatinas se asocian con un mayor riesgo de infecciones IPTB a través de mecanismos directos e indirectos, probablemente independientes de la diabetes o del estado socioeconómico. Creemos que los médicos deben ser conscientes de la asociación entre las estatinas y las IPTBs y, cuando corresponda, controlar los niveles de glucosa en sangre de los usuarios de estatinas.

Riesgo de rabdomiólisis con donepezilo en comparación con rivastigmina o galantamina: un estudio de cohorte de base poblacional *(Risk of rhabdomyolysis with donepezil compared with rivastigmine or galantamine: a population-based cohort study)*

Fleet JL et al

CMAJ 16 de septiembre de 2019 191 (37) E1018-E1024; DOI: <https://doi.org/10.1503/cmaj.190337>

<https://www.cmaj.ca/content/191/37/E1018>

Traducido por Salud y Fármacos

Resumen

Antecedentes: el donepezilo, la rivastigmina y la galantamina son inhibidores de la colinesterasa que se usan frecuentemente para controlar los síntomas de la enfermedad de Alzheimer y otras demencias; las agencias reguladoras de varios países advierten sobre un posible riesgo de rabdomiólisis con el donepezilo, según los informes de casos. Nuestro objetivo fue investigar el riesgo de ingreso hospitalario por rabdomiólisis durante los 30 días desde el inicio del tratamiento con donepezilo versus otros inhibidores de la colinesterasa.

Métodos: Llevamos a cabo un estudio de cohorte retrospectivo en Ontario, Canadá, que cubrió el período de 2002 a 2017. Los participantes eran adultos de 66 años o más a los que se había dispensado recientemente una receta de donepezilo comparado con los que habían recibido una receta de rivastigmina o galantamina. El resultado primario fue el ingreso hospitalario por rabdomiólisis (evaluado mediante códigos de diagnóstico hospitalario) dentro de los 30 días de haber recibido una

prescripción nueva de un inhibidor de colinesterasa. Las razones de probabilidad se estimaron mediante regresión logística, y la probabilidad inversa del peso del tratamiento se calculó a partir de las puntuaciones de propensión.

Resultados: La edad promedio en nuestros dos grupos fue de 81,1 años, y el 61,4% de nuestra población era femenina. Donepezilo se asoció con un mayor riesgo de ingreso hospitalario por rabdomiólisis en comparación con rivastigmina o galantamina (88 eventos en 152. 300 pacientes [0.06%] vs. 16 eventos en 68 053 pacientes [0.02%]; odds ratio ponderado de 2,21, intervalo de confianza 95% [IC] 1,52–3,22). La mayoría de los ingresos hospitalarios por rabdomiólisis después del uso de donepezilo no fueron graves, y ningún paciente requirió diálisis aguda o ventilación mecánica.

Interpretación: el inicio de donepezilo se asocia con un mayor riesgo de ingreso hospitalario por rabdomiólisis en un período de 30 días, en comparación con el inicio de tratamiento con

rivastigmina o galantamina. La proporción de pacientes que desarrollan rabdomiólisis grave dentro de los 30 días posteriores al inicio del donepezilo es muy baja.

Introducción

Los inhibidores de colinesterasa son los medicamentos que más se utilizan para aliviar los síntomas de la enfermedad de Alzheimer y otras demencias. Se cree que la enfermedad de Alzheimer se asocia con déficits centrales de acetilcolina, y el donepezilo es el principal inhibidor de la acetilcolinesterasa que se utiliza para tratar la afección [1]. En 2013, se dispensaron más de 2 millones de recetas de donepezilo en Canadá [2,3]. La rivastigmina y galantamina son otros dos inhibidores de colinesterasa comúnmente utilizados. Cada medicamento tiene una estructura química diferente, pero todos inhiben la descomposición central de la acetilcolina a través de la inhibición reversible de las colinesterasas [4–6]. Donepezilo es un derivado de piperidina que se excreta por vía renal [5]. La rivastigmina es un derivado de carbamato, excretado por vía renal, que también inhibe la butirilcolinesterasa [5,6]. A menudo se considera "pseudo-irreversible" debido a su inhibición de acción prolongada [7]. La galantamina es un alcaloide fenantreno, que se metaboliza por vía hepática, y afecta la regulación de los receptores nicotínicos de acetilcolina [5,6].

En enero de 2015, Health Canada emitió una advertencia de vigilancia pos-comercialización por el riesgo de rabdomiólisis con el uso de donepezilo, a raíz de un informe de caso ocurrido en Canadá y 88 casos a nivel internacional [3]. En los ensayos controlados aleatorios (ECA) originales de donepezilo, se mencionaron los calambres musculares como efecto adverso, pero no la rabdomiólisis [8–10]. La FDA y la EMA, en febrero y julio de 2015 respectivamente, recomendaron actualizar las monografías de los productos e incluir una advertencia similar por la rabdomiólisis [11,12]. El intervalo de tiempo necesario para la aparición de la rabdomiólisis después del uso de donepezilo se desconoce, aunque muchos de los informes de casos presentados a Health Canada comentan que los eventos ocurrieron después de iniciar el tratamiento o aumentar la dosis. Las bases de datos de farmacovigilancia de EE UU y Canadá mostraron que la rabdomiólisis se informó con mayor frecuencia en pacientes que usaban donepezilo en comparación con otros inhibidores de la colinesterasa (odds ratio [OR] 11,00, intervalo de confianza [IC] del 95%: 10,39–27,41) [13]. No se han publicado informes de casos de rabdomiólisis asociados con rivastigmina o galantamina [14,15]. Una revisión en línea de la Agencia de Productos Farmacéuticos y Médicos de Japón sugiere que con el último de estos dos agentes puede existir un riesgo, pero el informe no cita referencias o declaraciones de expertos para respaldar la afirmación [16].

El artículo completo se puede leer en el enlace que aparece en el encabezado.

Referencias

1. Cacabelos R. Donepezil in Alzheimer's disease: from conventional trials to pharmacogenetics. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2007;3:303–33.
2. Lee PE, Hsiung G-YR, Seitz D, et al. Cholinesterase inhibitors. *BCMJ* 2011;53:404–8.
3. Alzheimer's drug Aricept (donepezil) — New warnings on the serious risks of muscle breakdown and of a neurological disorder. Ottawa: Health Canada; 2015. Available:

<http://healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2015/43469a-eng.php> (accessed 2017 July 29).

4. Čolović MB, Krstić DZ, Lazarević-Pašti TD, et al. Acetylcholinesterase inhibitors: pharmacology and toxicology. *Curr Neuropharmacol* 2013;11:315–35.
5. Wishart DS, Feunang YD, Guo AC, et al. DrugBank 5.0: a major update to the DrugBank database for 2018. *Nucleic Acids Res* 2018;46:D1074–82.
6. Fisher A, Carney G, Bassett K, et al. Tolerability of cholinesterase inhibitors: a population-based study of persistence, adherence, and switching. *Drugs Aging* 2017;34:221–31.
7. Jann MW. Rivastigmine, a new-generation cholinesterase inhibitor for the treatment of Alzheimer's disease. *Pharmacotherapy* 2000;20:1–12.
8. Rogers SL, Farlow MR, Doody RS, et al. A 24-week, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil in patients with Alzheimer's disease. Donepezil Study Group. *Neurology* 1998;50:136–45.
9. Birks JS, Harvey RJ. Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;6:CD001190.
10. Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(1):CD005593. Google Scholar
11. Hughes A. Supplemental approval. Silver Springs (MD): US Food and Drug Administration; 2015. Available: www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/apletter/2015/022568Orig1s008,021720Orig1s012,020690Orig1s039ltr.pdf (accessed 2017 Dec. 8).
12. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee. New product information wording — Extracts from PRAC recommendations on signals. London (UK): European Medicines Agency; 2015. Available: www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2015/08/WC500191719.pdf (accessed 2018 Dec. 3).
13. Ali TB, Schleret TR, Reilly BM, et al. Adverse effects of cholinesterase inhibitors in dementia, according to the pharmacovigilance databases of the United-States and Canada. *PLoS One* 2015;10:e0144337.
14. Highlights of prescribing information: RAZADYNE ER and RAZADYNE. Beerse (Belgium): Janssen Pharmaceuticals, Inc.; 2013. Available: www.janssenlabels.com/package-insert/product-monograph/prescribing-information/RAZADYNE+ER-pi.pdf (accessed 2018 Jan. 14).
15. Product monograph: PRAURO-GALANTAMINE ER. Woodbridge (ON): Auro Pharma Inc.; revised 2017 Nov. 29. Available: <http://auropharma.ca/products/monograph/Auro-Galantamine-PM.pdf> (accessed 2018 Jan. 14).
16. Summary of investigation results: galantamine hydrobromide. Tokyo (Japan): Pharmaceuticals and Medical Devices Agency; 2015. Available: www.pmda.go.jp/files/000207919.pdf (accessed 2018 Jan. 14).
17. Table 17-10-0005-01: Population estimates on July 1st, by age and sex. Ottawa: Statistics Canada; modified 2019 July 19. Available: <https://www150.statcan.gc.ca/t1/tb1/en/tv.action?pid=1710000501> (accessed 2017 Jan. 22).
18. Benchimol EI, Smeeth L, Guttmann A, et al. RECORD Working Committee. The REporting of studies Conducted using Observational Routinely-collected health Data (RECORD) statement. *PLoS Med* 2015;12:e1001885.
19. Levy AR, O'Brien BJ, Sellors C, et al. Coding accuracy of administrative drug claims in the Ontario Drug Benefit database. *Can J Clin Pharmacol* 2003;10:67–71.
20. Patel AM, Shariff S, Bailey DG, et al. Statin toxicity from macrolide antibiotic coprescription: a population-based cohort study. *Ann Intern Med* 2013;158:869–76.
21. Li DQ, Kim RB, McArthur E, et al. Statin safety in Chinese: a population-based study of older adults. *PLoS One* 2016;11:e0150990.
22. Li DQ, Kim R, McArthur E, et al. Risk of adverse events among older adults following co-prescription of clarithromycin and statins not metabolized by cytochrome P450 3A4. *CMAJ* 2015;187:174–80.

23. Welk B, McArthur E, Ordon M, et al. Risk of rhabdomyolysis from 5- α reductase inhibitors. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2018;27:351–5.
24. Willbond S. Migration: interprovincial, 2011/2012. Ottawa: Statistics Canada; modified 2015 Nov 30. Available: www150.statcan.gc.ca/n1/pub/91-209-x/2014001/article/14012-eng.htm (accessed 2018 Feb. 12).
25. Hwang YJ, Shariff SZ, Gandhi S, et al. Validity of the International Classification of Diseases, Tenth Revision code for acute kidney injury in elderly patients at presentation to the emergency department and at hospital admission. *BMJ Open* 2012;2:e001821.
26. Fleet JL, Dixon SN, Shariff SZ, et al. Detecting chronic kidney disease in population-based administrative databases using an algorithm of hospital encounter and physician claim codes. *BMC Nephrol* 2013;14:81.
27. Fleet JL, Shariff SZ, Gandhi S, et al. Validity of the International Classification of Diseases 10th revision code for hyperkalaemia in elderly patients at presentation to an emergency department and at hospital admission. *BMJ Open* 2012;2:e002011.
28. Mendes P, Robles PG, Mathur S. Statin-induced rhabdomyolysis: a comprehensive review of case reports. *Physiother Can* 2014;66:124–32.
29. Schreiber DH, Anderson TR. Statin-induced rhabdomyolysis. *J Emerg Med* 2006;31:177–80.
30. Thompson PD, Clarkson P, Karas RH. Statin-associated myopathy. *JAMA* 2003;289:1681–90.
31. Woollorton E. Rosuvastatin (Crestor) and rhabdomyolysis. *CMAJ* 2004;171:129.
32. Austin PC. Using the standardized difference to compare the prevalence of a binary variable between two groups in observational research. *Commun Stat Simul Comput* 2009;38:1228–34. doi: 10.1080/03610910902859574.
33. The epidemiology and impact of dementia: current state and future trends. Geneva: World Health Organization; 2015. Available: www.who.int/mental_health/neurology/dementia/dementia_thematic_brief_epidemiology.pdf (accessed 2017 July 25).
34. Martyn JA, Fagerlund MJ, Eriksson LI. Basic principles of neuromuscular transmission. *Anaesthesia* 2009;64(Suppl 1):1–9.
35. Wongrakpanich S, Kallis C, Prasad P, et al. The study of rhabdomyolysis in the elderly: an epidemiological study and single center experience. *Aging Dis* 2018;9:1–7.
36. Beattie AM, Daker-White G, Gilliard J, et al. Younger people in dementia care: a review of service needs, service provision and models of good practice. *Aging Ment Health* 2002;6:205–12.

Interacciones farmacológicas importantes del anticonvulsivante fenitoína

(Important drug interactions for the seizure drug phenytoin)

Worst Pills Best Pills Newsletter, septiembre 2019

Traducido por Salud y Fármacos

Los pacientes que toman fenitoína, el medicamento comúnmente recetado para la epilepsia (Dilantin, Phenytek) deben saber que tiene interacciones clínicamente importantes con muchos otros medicamentos de venta con receta y de venta libre.

La fenitoína se introdujo en la década de 1930, y es uno de los medicamentos para la epilepsia más antiguos [1]. La FDA la aprobó por primera vez en 1953 [2] y se utiliza como agente de primera línea para tratar dos tipos de convulsiones: convulsiones generalizadas (tónico-clónicas o gran mal) y convulsiones parciales (focales) [3].

Como muchos medicamentos, las enzimas hepáticas metabolizan la fenitoína (la descomponen o modifican químicamente). La fenitoína es particularmente susceptible a interactuar con medicamentos que inhiben las enzimas involucradas en su descomposición, lo que puede producir un aumento significativo de sus niveles sanguíneos y provocar toxicidad por fenitoína.

El Cuadro 1, a continuación, proporciona ejemplos de medicamentos que pueden aumentar los niveles de fenitoína en la sangre, lo que puede causar toxicidad por fenitoína. Entre ellos figuran antibióticos, antidepresivos, antimicóticos, otros medicamentos para la epilepsia y medicamentos para disminuir la acidez estomacal. Los signos de toxicidad por fenitoína incluyen pérdida de coordinación muscular, movimientos oculares repetitivos involuntarios, dificultad para hablar, somnolencia y confusión.

Otros medicamentos pueden facilitar la descomposición de la fenitoína o bloquear su absorción desde el intestino, lo que puede

provocar niveles subterapéuticos de fenitoína y un control inadecuado de las convulsiones (consulte el cuadro 2, a continuación, para ver ejemplos). Dichos medicamentos incluyen antiácidos, medicamentos antivirales y el diazepam (Valium), una benzodiacepina.

Finalmente, hay otros medicamentos para la epilepsia que tienen efectos impredecibles sobre los niveles de fenitoína. El uso de estos medicamentos, que incluyen la carbamazepina (Carbatrol, Epitol, Equetro, Tegretol, Teril), fenobarbital (Luminal, Solfoton) y el ácido valproico (Depakene) con fenitoína puede aumentar o disminuir los niveles de fenitoína.

Debido al daño potencial que puede resultar de estas interacciones, cuando un paciente comienza o detiene cualquier medicamento que pueda alterar los niveles de fenitoína se deben controlar los niveles de fenitoína en sangre.

Otros medicamentos afectados por la fenitoína [6, 7]

La fenitoína en sí misma puede interferir con la efectividad de muchos medicamentos, más comúnmente al disminuir los niveles en la sangre de los medicamentos con los que interactúa. Los medicamentos que la fenitoína puede afectar incluyen los antimicóticos, otros medicamentos para la epilepsia, los bloqueadores de los canales de calcio, las estatinas y los anticonceptivos orales (consulte el Cuadro 3, a continuación, para ver ejemplos). En particular, muchos de los medicamentos que afectan los niveles de fenitoína también se ven afectados simultáneamente por la fenitoína.

Cuadro 1: Ejemplos de medicamentos de administración oral que pueden aumentar los niveles de fenitoína

Categoría de medicamentos	Nombre Genérico (Nombre de marca)
Antibióticos	isoniazida (Laniazid) trimetropin sulfametoxazol (Bactrim, Septra, Sulfatrim Pediatrico)
Antidepresivos	fluoxetina (Prozac, Sarafem, Selfemra)* sertralina (Zoloft)* trazodona (sólo genérica)**
Antimicóticos	fluconazol (Diflucan) itraconazol (Onmel, Sporanox, Tolsura)*** ketoconazol (sólo genérico)** posaconazol (Noxafil)
Medicamentos para la epilepsia	etosuximida (Zarontin) oxcarbazepina (Oxtellar XR, Trileptal) topiramato (Qudexy XR, Topamax, Trokendi XR)*
Medicamentos gastrointestinales	cimetidina (Tagamet HB†) omeprazol (Prilosec, Prilosec OTC†)*
Otros	amiodarona (Pacerone)* fluvastatina (Lescol XL)** tolbutamida (sólo genérico)**

*Designado como de uso limitado, ** Designado como No Utilizar

*** Designado como No Utilizar excepto en caso de infección micótica grave

† Producto de venta libre

Cuadro 2. Ejemplos de medicamentos de administración oral que pueden reducir los niveles de fenitoína

Categoría de medicamento	Nombre Genérico (Nombre de marca)
Antiácidos	Hidroxido de aluminio/ hidroxido de magnesio (Maalox, Mylanta)† carbonato de calcio (Tums)†
Antidepresivos	paroxetina (Paxil, Pexeva)*
Antivirales	nelfinavir (Viracept) ritonavir (Norvir)
Antiepilépticos	vigabatrin (Sabril)
Otros	diazepam (Valium)** rifampina (Rifadin, Rimactane) teofilina (Elixophyllin, Theo-24, Theochron)*

*Designado como de uso limitado, ** Designado como No Utilizar, † Producto de venta libre

Cuadro 3: Ejemplos de medicamentos orales que se pueden ver afectados por la fenitoína

Categoría de medicamentos	Nombre Genérico (Nombre de marca)
Antidepresivos	paroxetina (Paxil, Pexeva)* sertralina (Zoloft)*
Antimicóticos	fluconazol (Diflucan) itraconazol (Onmel, Sporanox, Tolsura)*** ketoconazol (sólo genérico)** posaconazol (Noxafil)
Bloqueadores del canal del calcio	nifedipina (Adalat CC, * Procardia, ** Procardia XL*) verapamilo (Calan, Isoptin, Verelan)
Antiepilépticos	carbamazepina (Carbatrol, Epitol, Equetro, Tegretol, Teril) lamotrigina (Lamictal) oxcarbazepina (Oxtellar XR, Trileptal) topiramato (Qudexy XR, Topamax, Trokendi XR)*
Estatinas	atorvastatina (Lipitor) simvastatina (Flolipid, Zocor)
Otros	clozapina (Clozaril, Fazaclor Odt, Versacloz)* ciclosporina (Gengraf, Neoral, Sandimmune) digoxina (Lanoxin) contraceptivos orales (productos multiples)

*Designado como de uso limitado, ** Designado como No Utilizar, *** Designado como No Utilizar excepto en caso de infección micótica grave

Lo que puede hacer

Si necesita tratamiento con fenitoína para controlar las convulsiones, revise todos sus otros medicamentos con su médico para evaluar las interacciones farmacológicas potencialmente significativas. Tenga en cuenta que otros medicamentos que no figuran en este artículo también pueden interactuar peligrosamente con la fenitoína. Si está tomando fenitoína, es posible que deba someterse a análisis de sangre para controlar los niveles de fenitoína después de comenzar o suspender un medicamento nuevo que puede interactuar con la fenitoína.

Referencias

1. Schachter SC. Antiseizure drugs: Mechanism of action, pharmacology, and adverse effects. *UpToDate*. May 2019.

2. Pfizer. Label: phenytoin (DILANTIN). October 2018. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/084349s0851bl.pdf. Accessed July 3, 2019.
3. Schachter SC. Antiseizure drugs: Mechanism of action, pharmacology, and adverse effects. *UpToDate*. May 2019.
4. Pfizer. Label: phenytoin (DILANTIN). October 2018. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/084349s0851bl.pdf. Accessed July 3, 2019.
5. IBM Micromedex. Drug interactions. <http://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch>. Accessed June 15, 2019.
6. Pfizer. Label: phenytoin (DILANTIN). October 2018. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/084349s0851bl.pdf. Accessed June 13, 2019.
7. IBM Micromedex. Drug interactions. <http://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch>. Accessed June 15, 2019.

Los reguladores extranjeros emiten advertencias sobre los estimulantes modafinilo (PROVIGIL) y armodafinilo (NUVIGIL)

(Foreign regulators issue warnings about wakefulness drugs modafinil (PROVIGIL) and armodafinil (NUVIGIL))

Worst Pills Best Pills Newsletter, octubre de 2019

https://www.worstpills.org/member/newsletter.cfm?n_id=1292

Traducido por Salud y Fármacos

En junio, los reguladores de medicamentos de Canadá (Health Canada) [1] e Irlanda (Autoridad Reguladora de Productos de Salud) [2] emitieron avisos importantes para los profesionales de la salud sobre la nueva evidencia de mayor riesgo de defectos congénitos asociados con el uso de los estimulantes: modafinilo (Provigil) y armodafinilo (Nuvigil).

Los avisos advirtieron que las mujeres que estén o puedan quedar embarazadas no deben usar modafinilo. También enfatizaron la necesidad de obtener una prueba negativa de embarazo una semana después de comenzar el modafinilo y de utilizar anticoncepción efectiva durante el tratamiento con este medicamento y durante dos meses después de suspenderlo.

Es importante destacar que los avisos también advirtieron que el modafinilo puede reducir la efectividad de los anticonceptivos orales. Por lo tanto, las mujeres deben utilizar anticonceptivos alternativos o adicionales durante el tratamiento con modafinilo y durante dos meses después de suspender el medicamento.

Descripción general de modafinilo y armodafinilo

El modafinilo y el armodafinilo son fármacos estimulantes y tienen una composición química casi idéntica. Pertenecen a la misma familia de medicamentos que las anfetaminas. La FDA ha aprobado ambos productos para mejorar la vigilia en adultos con sueño excesivo asociado con las siguientes tres condiciones:

Narcolepsia (una afección neurológica rara caracterizada por una tendencia incontrolable y extrema a quedarse dormido durante el día);

Apnea obstructiva del sueño (bloqueo repetido de la vía aérea superior durante el sueño); y

Trastorno por el trabajo por turnos (somnolencia excesiva e insomnio en personas que trabajan por turnos u en horarios irregulares durante el período de sueño típico) [3, 4].

La somnolencia es un problema de salud legítimo; las personas que tienen somnolencia excesiva son propensas a sufrir accidentes, como caídas y accidentes automovilísticos, y problemas cardíacos. Sin embargo, debido a los riesgos de los medicamentos, Public Citizen's Health Research Group recomienda que el modafinilo y el armodafinilo sólo se usen para controlar los síntomas de la narcolepsia [5].

En 2004, Cephalon, el fabricante de modafinilo y armodafinilo, solicitó la aprobación de la FDA para usar el modafinilo en el tratamiento del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), pero en 2006 la FDA rechazó la solicitud debido a preocupaciones por la toxicidad cutánea grave en los niños [6]. Es importante destacar que casi la mitad de las recetas de modafinilo para niños de 6 a 17 años emitidas desde marzo de 2004 hasta marzo de 2007 fueron para el TDAH, según datos de la FDA [7]. La otra mitad de las recetas también fueron para usos no autorizados (no aprobados) porque el medicamento no está aprobado para ningún uso pediátrico, ya que en 2006 también fue rechazado para el tratamiento de la narcolepsia en niños [8].

Los efectos adversos más comunes de modafinilo y armodafinilo que se han observado durante los ensayos clínicos controlados con placebo incluyeron dolor de cabeza, náuseas, nerviosismo o ansiedad, diarrea, mareos e insomnio [9,10]. El etiquetado/ficha técnica aprobado por la FDA para ambos medicamentos también incluye advertencias importantes acerca de varios efectos adversos graves (consulte el cuadro a continuación para ver las advertencias que se incluyen en el etiquetado de modafinilo)

Avisos canadienses e irlandeses

Los reguladores canadienses e irlandeses emitieron sus avisos después de que Teva Pharmaceuticals, que ahora es propietaria de Cephalon, les informara de los resultados más recientes de un estudio en curso del registro que se creó en 2009 en EE UU para dar seguimiento a los defectos de nacimiento en niños de madres que usaron cualquiera de los medicamentos durante el embarazo. El registro se estableció a solicitud de la FDA debido a la

evidencia existente de toxicidad fetal del modafinilo y armodafinilo en estudios con animales [11].

Advertencias importantes en el etiquetado/ficha técnica aprobada por la FDA para modafinilo*

Erupción cutánea grave:

Se han notificado casos raros de erupción cutánea grave o potencialmente mortal que requieren hospitalización e interrupción del tratamiento asociado con el uso de modafinilo. Estas reacciones cutáneas incluyen el síndrome de Stevens-Johnson (ampollas dolorosas en la piel, boca y nariz) y necrólisis epidérmica tóxica (desprendimiento anormal de la piel), entre otros. No se conocen factores que puedan predecir el riesgo de ocurrencia o la gravedad de estas erupciones. Casi todos los casos de erupción cutánea grave asociada con modafinilo ocurrieron entre una y cinco semanas después del inicio del tratamiento.

Durante los ensayos clínicos de armodafinilo se observaron casos de angioedema, anafilaxia y reacciones de hipersensibilidad multiorgánica: angioedema (una reacción alérgica potencialmente mortal que puede causar hinchazón en la piel, labios, boca y garganta, resultando en dificultad para respirar) e hipersensibilidad (con erupción cutánea, dificultad para tragar y estrechamiento repentino de las vías respiratorias en los pulmones), pero no se observaron en los ensayos con modafinilo. Sin embargo, se ha informado de angioedema en pacientes que recibieron modafinilo después de que fuera aprobado por la FDA. También se han informado reacciones de hipersensibilidad que involucran múltiples órganos días después de haber usado modafinilo, incluyendo al menos un caso fatal.

Somnolencia persistente: los pacientes tratados con modafinilo pueden no regresar a su nivel normal de vigilia y deben evitar conducir u otras actividades potencialmente peligrosas.

Síntomas psiquiátricos: el modafinilo puede causar ansiedad, nerviosismo e insomnio. En pacientes que usan modafinilo también se han reportado casos de manía, delirios, alucinaciones, pensamientos suicidas y agresión, que a veces requieren hospitalización.

Efectos cardiovasculares: en ensayos clínicos con modafinilo se produjeron reacciones cardiovasculares adversas, incluyendo dolor torácico, palpitaciones, dificultad para respirar y anomalías en los electrocardiogramas de tres sujetos con problemas cardíacos subyacentes. El medicamento debe usarse con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular.

* Estas advertencias están extraídas y en parte parafraseadas del etiquetado/ficha técnica del producto aprobado por la FDA.

Los resultados más recientes del registro de armodafinilo y modafinilo documentaron casos de aborto espontáneo y defectos congénitos importantes, incluyendo defectos cardíacos en los fetos de mujeres que consumen estos medicamentos [12]. Específicamente, los defectos congénitos más graves ocurrieron en los fetos del 17% de las mujeres en este registro, en comparación con el 3% de los fetos de mujeres embarazadas en la población general. Además, los defectos cardíacos ocurrieron

en los fetos del 4% de las mujeres embarazadas en este registro, en comparación con el 1% de los de las mujeres embarazadas en la población general. Cabe destacar que otros informes han relacionado estos medicamentos con un bajo crecimiento fetal y el desarrollo físico deficiente de los bebés de mujeres que usaron estos medicamentos durante el embarazo.

Las advertencias en estos avisos se limitaron a modafinilo porque el armodafinilo no se comercializa en Canadá o la Unión Europea. Sin embargo, las restricciones sobre modafinilo también se aplican al armodafinilo.

De manera inquietante, en el momento de la publicación, la FDA aún no ha emitido advertencias similares sobre estos medicamentos a los profesionales de la salud y pacientes en EE UU. El etiquetado actual de modafinilo y armodafinilo sólo incluye una advertencia general sobre los datos en animales que sugieren que estos medicamentos pueden causar daño fetal.

Lo que puede hacer

No use modafinilo o armodafinilo si es una mujer que está actualmente embarazada o puede quedar embarazada. Las mujeres capaces de tener hijos que opten por usar estos medicamentos deben usar métodos anticonceptivos efectivos (en lugar de o además de los anticonceptivos orales, si corresponde) cuando toman estos medicamentos y durante dos meses después de suspenderlos.

Referencias

1. Health Canada. Recalls and safety alerts: ALERTEC (modafinil) and the risk of congenital anomalies. June 20, 2019. <http://healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2019/70201a-eng.php>. Accessed August 7, 2019.
2. Health Products Regulatory Authority. Modafinil - Important safety information from Teva Pharmaceuticals Ireland, Clonmel Healthcare Ltd and Fannin Limited as approved by HPRA. June 11, 2019. <https://www.hpra.ie/homepage/medicines/safety-notices/item?t=/modafinil---important-safety-information-from-teva-pharmaceuticals-ireland-clonmel-healthcare-ltd-and-fannin-limited-as-approved-by-hpra&id=ad170c26-9782-6eee-9b55-ff00008c97d0>. Accessed August 7, 2019.
3. Cephalon, Inc. Label: modafinil (PROVIGIL). July 2019. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=e16c26ad-7bc2-d155-3a5d-da83ad6492c8&type=display>. Accessed August 7, 2019.
4. Cephalon, Inc. Label: armodafinil (NUVIGIL). November 2018. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=e178aed0-ddbf-8fa1-abf7-d3e480260845&type=display>. Accessed August 7, 2019.
5. A review of modafinil (PROVIGIL) for narcolepsy. Worst Pills, Best Pills News. May 2008. https://www.worstpills.org/member/newsletter.cfm?n_id=591. Accessed August 7, 2019.
6. Ibid.
7. Ibid.
8. Ibid.
9. Cephalon, Inc. Label: modafinil (PROVIGIL). July 2019. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=e16c26ad-7bc2-d155-3a5d-da83ad6492c8&type=display>. Accessed August 7, 2019.
10. Cephalon, Inc. Label: armodafinil (NUVIGIL). November 2018. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=e178aed0-ddbf-8fa1-abf7-d3e480260845&type=display>. Accessed August 7, 2019.
11. Teva Pharmaceuticals. NUVIGIL pregnancy registry. <http://www.nuvigilpregnancyregistry.com/>. Accessed August 7, 2019.

12. Health Canada. Recalls and safety alerts: ALERTEC (modafinil) and the risk of congenital anomalies. June 20, 2019.

<http://healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2019/70201a-eng.php>. Accessed August 7, 2019.

Medicamentos que causan problemas de audición. (*Medications that cause hearing problems*)

Worst Pills Best Pills, noviembre de 2019

Traducido por Salud y Fármacos

La discapacidad auditiva y otros problemas de audición aumentan a medida que las personas envejecen. La gran mayoría de estos problemas se deben al deterioro gradual del oído interno que se asocia con el envejecimiento normal y a la exposición a ruidos fuertes durante períodos prolongados de tiempo. Pero para algunos pacientes, la causa de la discapacidad auditiva se puede encontrar en el botiquín.

Numerosos medicamentos, incluyendo varios de uso común, son ototóxicos, lo que significa que pueden dañar partes del oído y los nervios críticos para la audición. Sabiendo qué medicamentos son ototóxicos, los pacientes pueden estar alertas por si experimentan signos nuevos o un empeoramiento de sus problemas auditivos, y solicitar una evaluación médica antes de que esos problemas se vuelvan severos o irreversibles.

Pérdida de la audición

Las estadísticas compiladas por el Instituto Nacional de Sordera y Otros Trastornos de la Comunicación revelan que la discapacidad auditiva es extremadamente común en EE UU [1]. Alrededor de 38 millones de personas de 18 años y mayores reportan dificultades auditivas. La discapacidad auditiva incapacitante afecta a casi una décima parte de los adultos de 55 a 64 años. Esto aumenta a aproximadamente una cuarta parte de las personas de 65 a 74 años, y a la mitad de las personas de 75 años o más.

La pérdida auditiva se puede dividir en tres tipos: neurosensorial, conductiva y mixta [2]. La pérdida auditiva neurosensorial resulta del deterioro del oído interno, que contiene células que convierten las vibraciones del sonido en impulsos nerviosos, o en los nervios auditivos que llevan esos impulsos al cerebro. La pérdida auditiva relacionada con la edad y por exposición acumulativa a lo largo del tiempo al ruido se encuentran entre las causas más comunes de pérdida auditiva neurosensorial [3].

La pérdida auditiva conductiva ocurre cuando las ondas sonoras no pueden alcanzar el oído interno. Las causas comunes incluyen la acumulación de cerumen en el conducto auditivo externo o la acumulación de líquido en el oído medio (el espacio detrás del tímpano) [4].

La pérdida auditiva mixta implica una combinación de los dos tipos.

Tinnitus

El tinnitus es otro problema auditivo muy común. En ausencia de ruido real, las personas con tinnitus tienen la sensación de ruido en uno o ambos oídos, o dentro o alrededor de sus cabezas [5]. El tinnitus generalmente se percibe como zumbidos, campanillas, silbidos, rugidos o chasquidos [6]. Los síntomas pueden ser constantes o intermitentes [7].

Se estima que 50 millones de personas en EE UU tienen tinnitus crónico que dura más de seis meses [8]. Al igual que la pérdida auditiva, el tinnitus ocurre con mayor frecuencia en las personas mayores [9]. Otros factores de riesgo para desarrollar tinnitus son la raza blanca, el sexo masculino, el tabaquismo y la hipertensión [10]. El tinnitus a menudo acompaña a la pérdida auditiva neurosensorial por la edad o por la exposición acumulativa a ruidos fuertes.

Medicamentos ototóxicos

Muchos medicamentos pueden dañar directamente partes del oído interno o los nervios auditivos, lo que resulta en pérdida auditiva neurosensorial, tinnitus o ambos. La pérdida auditiva inducida por fármacos puede afectar uno o ambos oídos [11]. Los síntomas de discapacidad auditiva o tinnitus pueden ocurrir repentinamente o desarrollarse gradualmente y pueden ser temporales o permanente. [12].

El cuadro anterior enumera los ejemplos más conocidos de fármacos ototóxicos, organizados por clase de fármaco. La mayoría de estos medicamentos se han relacionado tanto con la pérdida auditiva neurosensorial como con el tinnitus. Algunas de las principales categorías de medicamentos ototóxicos incluyen las siguientes:

Antibióticos aminoglucósidos. Estos antibióticos, cuando se administran como inyectables, se encuentran entre los fármacos más ototóxicos. Se usan con mayor frecuencia para tratar a pacientes hospitalizados con ciertas infecciones bacterianas graves. Las etiquetas de todos los aminoglucósidos inyectables tienen una advertencia de recuadro negro por su ototoxicidad [13-16]. Los síntomas pueden incluir tinnitus, mareos, vértigo (una sensación de que la habitación está girando; esto se debe a daño en la parte del oído interno que controla la sensación de equilibrio) y pérdida de audición, que puede progresar hasta convertirse en sordera completa. En algunos pacientes, los síntomas de daño auditivo pueden no aparecer hasta después de que se haya completado el tratamiento con antibióticos. Estos efectos adversos generalmente son irreversibles. El riesgo de problemas auditivos inducidos por aminoglucósidos aumenta al aumentar la dosis, la duración del tratamiento, el uso de otros fármacos potencialmente ototóxicos y la enfermedad renal.

Otros antibióticos. La vancomicina (sólo genérica) es otro antibiótico inyectable, utilizado para tratar infecciones bacterianas graves, que rara vez causa pérdida de audición, tinnitus y vértigo. Estos efectos adversos pueden ser temporales o permanentes [17]. El tinnitus puede ocurrir antes de la pérdida auditiva, y la pérdida auditiva puede progresar incluso después de suspender el medicamento [18]. Los factores de riesgo para el daño auditivo inducido por vancomicina son similares a los de los aminoglucósidos.

Ejemplos de medicamentos que se asocian con la pérdida de audición

Categoría de medicamentos	Nombre Genérico (Nombre de marca)
Antibióticos, inyectables aminoglicósidos	amikacina (sólo genérico) gentamicina (sólo genérico) estreptomina (sólo genérico) tobramicina (sólo genérico)
Antibióticos, otros inyectables	vancomicina (sólo genérico)
Antibióticos, otros, orales	eritromicina (E.E.S., Ery-Tab, Eryc, Eryped, Erythrocin) minociclina (Dynacin, Minocin, Minolira, Solodyn, Ximino)*
Antimicóticos orales	griseofulvina (Gris-Peg) itraconazol (Onmel, Sporanox, Tolsura)** terbinafina (Lamisil)***
Medicamentos para la disfunción eréctil	avanafilo (Stendra)* sildenafil (Revatio, Viagra)* tadalafilo (Adcirca, Alyq, Cialis)* vardenafilo (Levitra, Staxyn)*
Medicamentos para la gota	febuxostat (Uloric)***
Diuréticos de asa	bumetanida (Bumex)* furosemida (Lasix)*
Anti-inflamatorios no esteroideos	aspirina (Anacin, Bayer Aspirin, Durlaza, Ecotrin, Vazalore) celecoxib (Celebrex)*** ibuprofeno (Advil, Children's Elixsure, Ibuprohm, Ibu-Tab, Midol Liquid Gels, Motrin Ib, Neoprofen, Tab-Profen) indometacina (Indocin, Tivorbex)*** naproxen (Aleve, Anaprox DS, Naprelan, Naprosyn) piroxicam (Feldene)*** sulindac (sólo genérico)*

*Designado como de uso limitado

** Designado como No Utilizar excepto en caso de infección micótica grave

***Designado como No Utilizar

† Los productos combinados no se incluyeron en este cuadro

Raramente se ha informado pérdida auditiva reversible en pacientes que toman eritromicina oral (EES, Ery-TAB, Eryc, Eryped, Erythrocin) [19, 20]. El tinnitus y la pérdida auditiva también han ocurrido ocasionalmente con el uso de minociclina oral (Dynacin, Minocina, Minolira, Solodyn, Ximino) [21, [22].

Medicamentos antimicóticos. Se han observado casos raros de sordera con el uso de antimicóticos orales como la griseofulvina (Gris-PEG), itraconazol (Onmel, Sporanox, Tolsura) y terbinafina (Lamisil) [23-25]. Con itraconazol, la pérdida de audición puede ser temporal o permanente [26]. También se ha informado tinnitus con el uso de itraconazol y terbinafina [27, 28].

Medicamentos para la disfunción eréctil. En casos raros, la pérdida auditiva repentina, a veces acompañada de tinnitus y mareos, se ha relacionado con avanafilo (Stendra), sildenafil (Revatio, Viagra), tadalafilo (Adcirca, Alyq, Cialis) y vardenafilo (Levitra, Staxyn) [29-32]. La discapacidad auditiva puede ser parcial o completa y ha ocurrido después de una dosis única, generalmente dentro de las 24 horas [33-35]. Por lo general, ocurre solo en un oído y es irreversible.

Medicamentos contra la gota. Febuxostat (Uloric) se prescribe para reducir los niveles de ácido úrico para prevenir ataques agudos de gota. El medicamento se ha relacionado con la sordera y el tinnitus [36, 37].

Diuréticos de asa. Estas "píldoras de agua" son muy fuertes, están disponibles en forma oral e intravenosa, y están aprobadas para tratar la hipertensión y la hinchazón por insuficiencia

cardíaca, enfermedad hepática y enfermedad renal. Los diuréticos de asa pueden causar pérdida auditiva reversible e irreversible y tinnitus, con mayor frecuencia cuando se administran por inyección rápida, cuando se combinan con otros fármacos ototóxicos o cuando se usan en pacientes con enfermedad renal grave [38-41]. Sin embargo, se ha producido discapacidad auditiva en pacientes que usan la dosis estándar de diuréticos de asa por vía oral.

Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs). La aspirina y muchos otros AINEs de venta libre y con receta a veces causan pérdida auditiva reversible y tinnitus [42-43]. El riesgo de ototoxicidad es mayor cuando se toman dosis altas de AINEs durante períodos prolongados.

Signos y síntomas de pérdida auditiva * [44]

- Amortiguación del habla y otros sonidos.
- Dificultad para entender palabras, especialmente contra el ruido de fondo o en una multitud.
- Problemas para escuchar consonantes.
- Necesidad de pedirle a la gente que hable más alto, más despacio y con mayor claridad.
- Necesidad de subir el volumen de la televisión o la radio.
- Retirarse de las conversaciones

Lo que puede hacer

En la mayoría de las personas con pérdida auditiva o tinnitus, es probable que la afección esté relacionada con la edad o debido a la exposición a ruidos fuertes. Sin embargo, si toma alguno de

los medicamentos descritos en este artículo, comuníquese con su médico de inmediato si experimenta pérdida de audición o empieza a tener tinitus, o el que ya tiene empeora, o si le preocupa que el medicamento pueda estar causando un problema de audición (consulte el Cuadro anterior para ver los signos y síntomas de pérdida auditiva). Nunca deje de tomar un medicamento recetado sin antes hablar con su médico

Referencias

- National Institute on Deafness and Other Communication Disorders. Quick statistics about hearing. December 15, 2016. <http://www.nidcd.nih.gov/health/statistics/pages/quick.aspx>. Accessed August 2, 2019.
- Weber PC. Etiology of hearing loss in adults. *UpToDate*. October 30, 2018.
- Ibid*.
- Ibid*.
- Dinces EA. Etiology and diagnosis of tinnitus. *UpToDate*. April 12, 2018.
- Mayo Clinic. Tinnitus. <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/tinnitus/symptoms-causes/syc-20350156>. Accessed August 2, 2019.
- Dinces EA. Etiology and diagnosis of tinnitus. *UpToDate*. April 12, 2018.
- Ibid*.
- Shargorodsky J, Curhan GC, Farwell WR. Prevalence and characteristics of tinnitus among US adults. *Am J Med*. 2010;123(8):711-718.
- Ibid*.
- Drug-induced hearing loss. *Prescrire Intl*. 2014;23(155):290-294.
- Ibid*.
- Fresenius Kabi USA. Label: amikacin sulfate injection. April 2019. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?etid=c0f57839-1c9b-49e5-8c7a-708e2d16495d&type=display>. Accessed August 19, 2019.
- Fresenius Kabi USA. Label: gentamicin injection. November 2016. https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?s_etid=be5b414e-d598-4721-80ee-5836156ad210&type=display. Accessed August 19, 2019.
- X-GEN Pharmaceuticals. Label: streptomycin sulfate injection. August 2019. https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?s_etid=abd1f64e-4283-4370-aae8-3666316aa36e&type=display. Accessed August 19, 2019.
- Fresenius Kabi USA. Label: tobramycin sulfate injection. April 2018. https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?s_etid=8cfeb84f-193a-458a-bdec-205d9274e1a4&type=display. Accessed August 19, 2019.
- Blue Point Laboratories. Label: vancomycin injection. May 2018. https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?s_etid=ed15e6c9-26c4-4d31-acbd-09a513a188e1&type=display. Accessed August 19, 2019.
- Drug-induced hearing loss. *Prescrire Intl*. 2014;23(155):290-294.
- Amneal Pharmaceuticals NY. Label: erythromycin. May 2019. https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?s_etid=0aaf09b7-a78b-4525-a857-ef12e3f4b2f9&type=display. Accessed August 19, 2019.
- Drug-induced hearing loss. *Prescrire Intl*. 2014;23(155):290-294.
- Onset Dermatologics. Label minocycline (MINOCIN). January 2019. https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?s_etid=39aee369-b5dc-4ff4-98de-06fb4189c733&type=display. Accessed August 19, 2019.
- Drug-induced hearing loss. *Prescrire Intl*. 2014;23(155):290-294.
- Drug-induced hearing loss. *Prescrire Intl*. 2014;23(155):290-294.
- Janssen Pharmaceutical Companies. Label itraconazole (SPORANOX). May 2018. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/020083s0631bl.pdf. Accessed August 19, 2019.
- Novartis Pharmaceuticals Corporation. Label: terbinafine (LAMISIL). March 2019. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/020539s0331bl.pdf. Accessed August 19, 2019.
- Janssen Pharmaceutical Companies. Label itraconazole (SPORANOX). May 2018. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/020083s0631bl.pdf. Accessed August 19, 2019.
- Ibid*.
- Novartis Pharmaceuticals Corporation. Label: terbinafine (LAMISIL). March 2019. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/020539s0331bl.pdf. Accessed August 19, 2019.
- Metuchen Pharmaceuticals. Label: avanafil (STENDRA). August 2018. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/02276s0181bl.pdf. Accessed August 19, 2019.
- Pfizer Laboratories. Label: sildenafil (VIAGRA). December 2017. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/020895s0481bl.pdf. Accessed August 19, 2019.
- Eli Lilly and Company. Label: tadalafil (CIALIS). February 2018. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/021368s0301bl.pdf. Accessed August 19, 2019.
- GlaxoSmithKline. Label: vardenafil (LEVITRA). March 2017. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/021400s0201bl.pdf. Accessed August 19, 2019.
- Drug-induced hearing loss. *Prescrire Intl*. 2014;23(155):290-294.
- Maddox PT, Saunders J, Chandrasekhar SS. Sudden hearing loss from PDE-5 inhibitors: A possible cellular stress etiology. *Laryngoscope*. 2009;119(8):1586-1598.
- Khan AS, Sheikh Z, Khan S, et al. Viagra deafness — sensorineural hearing loss and phosphodiesterase-5 inhibitors. *Laryngoscope*. 2011;121(5):1049-1054.
- Takeda Pharmaceuticals America. Label: febusostat (ULORIC). February 2019. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/021856s0131bl.pdf. Accessed August 19, 2019.
- Drug-induced hearing loss. *Prescrire Intl*. 2014;23(155):290-294.
- Validus Pharmaceuticals. Label: furosemide (LASIX). April 2019. https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?s_etid=2c9b4d8f-0770-482d-a9e6-9c616a440b1a&type=display. Accessed August 19, 2019.
- Validus Pharmaceuticals. Label: bumetanide (BUMEX). August 2018. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/018225s0281bl.pdf. Accessed August 19, 2019.
- Drug-induced hearing loss. *Prescrire Intl*. 2014;23(155):290-294.
- Weber PC. Etiology of hearing loss in adults. *UpToDate*. October 30, 2018.
- Ibid*.
- Drug-induced hearing loss. *Prescrire Intl*. December 2014;23(155):290-294.
- Mayo Clinic. Hearing loss. <http://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/hearing-loss/basics/risk-factors/con-20027684?p=1>. Accessed August 19, 2019.

Un nuevo estudio documenta un mayor riesgo de psicosis con el tratamiento a base de anfetaminas para el TDAH*(New study finds higher risk of psychosis with amphetamine treatment for ADHD)**Worst Pills Best Pills*, diciembre de 2019https://www.worstpills.org/member/newsletter.cfm?n_id=1304 (\$\$)

Traducido por Salud y Fármacos

El trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) es un problema frecuente que generalmente se desarrolla en la infancia y se caracteriza por hiperactividad, falta de atención y comportamiento impulsivo [1]. La proporción de niños y adolescentes diagnosticados con TDAH ha ido aumentando significativamente con el transcurso de los años. Se estima que en EE UU el 10% de los niños y adolescentes de cuatro a 17 años fueron diagnosticados con TDAH entre 2015 y 2016 [2]. El TDAH es menos común en adultos, pero en aproximadamente el 30% de los niños con este trastorno puede persistir hasta la edad adulta [3].

Se desconoce la causa del TDAH y no existe una prueba de diagnóstico específica para este trastorno. Los criterios para diagnosticar el TDAH se basan en la edad a la que se inician los síntomas, la gravedad y duración de la falta de atención, y la hiperactividad e impulsividad que interfieren con el funcionamiento o el desarrollo adecuado [4,5]. El diagnóstico correcto del TDAH requiere evaluaciones especiales de tipo psicológico, educativas y sociales. Otros trastornos mentales también deben descartarse como causa de los síntomas. Es importante destacar que muchos niños diagnosticados con TDAH tienen problemas causados o empeorados principalmente por maestros inadecuados, entornos educativos inapropiados o problemas con sus padres.

Existen varios enfoques para tratar el TDAH. Como un primer paso importante en el manejo del TDAH, particularmente en niños menores de seis años, se recomienda la terapia conductual, cuyo objetivo es reforzar el comportamiento positivo y eliminar el comportamiento negativo y disruptivo [6,7]. Los medicamentos también se pueden usar en niños de seis años o más si la terapia conductual por sí sola es insuficiente [8]. El estimulante metilfenidato (Adhansia XR, Aptensio XR, Concerta, Cotempla XR-ODT, Daytrana, Jornay PM, Metadate, Methylin, Quillichew ER, Quillivant XR, Ritalin) es el fármaco TDAH de primera elección. Varios medicamentos anfetamínicos, incluyendo la anfetamina (Adzenys, Dyanavel XR, Evekeo), dextroanfetamina (Dexedrine) y la combinación de anfetamina-dextroanfetamina (Adderall XR, Mydayis), son medicamentos TDAH de segunda elección [9,10]. Aproximadamente 70-80% de los niños que toman estos medicamentos responden a ellos [11].

A pesar de su efectividad, con el tratamiento estimulante del TDAH pueden ocurrir efectos adversos graves, incluyendo alucinaciones y otros síntomas psicóticos [12]. Un estudio publicado en el *New England Journal of Medicine* (NEJM) el 21 de marzo de 2019, examinó el riesgo de psicosis con el uso de metilfenidato y anfetaminas en adolescentes y adultos jóvenes con TDAH [13]. Se encontró que aproximadamente uno de cada 660 pacientes tratados con metilfenidato o anfetamina desarrollaron síntomas psicóticos que no se habían dado antes. Además, los pacientes que tomaron una anfetamina tenían el doble de probabilidades de desarrollar psicosis que los que tomaron metilfenidato.

El diseño del estudio del NEJM

Utilizando dos grandes bases nacionales de datos de facturas de seguros de salud de EE UU, los investigadores identificaron a todos los pacientes de 13 a 25 años con diagnóstico confirmado de TDAH que comenzaron a tomar anfetaminas o metilfenidato entre enero de 2004 y septiembre de 2015. Incluyeron sólo pacientes que no habían recibido una receta médica de estimulantes para el TDAH en los 12 meses anteriores a su ingreso al estudio. El estudio excluyó a pacientes con psicosis previa, alucinaciones, trastorno bipolar y otros trastornos psiquiátricos, así como enfermedades que afectan el cerebro y la médula espinal. Los investigadores también excluyeron a los pacientes que tomaban medicamentos para estabilizar el estado de ánimo, antipsicóticos o estimulantes que se suelen usar para tratar afecciones distintas al TDAH durante los 12 meses anteriores a su ingreso al estudio, así como a los pacientes que usan corticosteroides orales, que se han asociado con la psicosis, durante los 60 días antes de ingresar al estudio.

Comenzando siete días después de que se completara la prescripción inicial de anfetamina o metilfenidato, los investigadores siguieron a los pacientes incluidos en el estudio para ver si habían sido diagnosticados con psicosis y si les recetaron un medicamento antipsicótico durante los 60 días posteriores al diagnóstico de psicosis.

Resultados del estudio

Los investigadores identificaron a casi 338.000 adolescentes y adultos jóvenes con TDAH que cumplían con los criterios de inclusión. De estos pacientes, seleccionaron a un grupo de aproximadamente 110.000 a los que se les prescribió una anfetamina y los aparearon con un segundo grupo de 110.000 pacientes a los que se les prescribió metilfenidato y tenían características demográficas y médicas similares.

Es importante destacar que los investigadores encontraron que las recetas de anfetaminas para el TDAH aumentaron casi cuatro veces entre 2005 y 2014. Las recetas de metilfenidato, por otro lado, aumentaron sólo 1,6 veces durante el mismo período.

Aproximadamente tres cuartas partes de los pacientes tratados por médicos de medicina familiar o medicina interna y dos tercios de los tratados por psiquiatras recibieron anfetaminas, mientras que sólo la mitad de los pacientes tratados por pediatras recibieron anfetaminas.

En total, hubo 343 episodios reportados de psicosis entre los 222.000 sujetos que recibieron estimulantes: 237 en el grupo tratado con anfetaminas y 106 en el grupo tratado con metilfenidato. Aunque los nuevos episodios psicóticos fueron poco frecuentes en general, con aproximadamente un caso por cada 660 sujetos, los pacientes a quienes se les recetó una anfetamina tenían el doble de probabilidades de experimentar un episodio psicótico que los pacientes que tomaban metilfenidato. El tiempo medio desde la dispensación inicial de una receta de

estimulantes hasta un episodio psicótico fue de aproximadamente cuatro meses.

En un análisis posterior, los investigadores encontraron que el riesgo de tener un episodio psicótico era mayor en sujetos de 13 a 17 años que en los de 18 a 25 años.

Varias limitaciones potenciales pueden haber influido en los resultados de este estudio. Primero, los investigadores no pudieron dar cuenta de si los pacientes consumían algún tipo de droga que no habían informado. En segundo lugar, hubo falta de información sobre si los pacientes tomaron sus estimulantes tal como se los recetaron; esto es particularmente importante porque los pacientes comúnmente dan sus estimulantes de venta con receta a otros. En tercer lugar, no hubo información sobre la raza, el origen étnico o el estado socioeconómico de los sujetos. Finalmente, el estudio no incluyó pacientes sin seguro médico y, como tal, estos hallazgos no pueden generalizarse a estas personas.

En conclusión, el uso de anfetaminas para el tratamiento del TDAH en adolescentes y adultos jóvenes parece estar asociado con un mayor riesgo de psicosis que el uso de metilfenidato. Aunque el riesgo de psicosis en general fue pequeño, los hallazgos del estudio publicado en el NEJM son preocupantes, dado que en los últimos años ha aumentado rápidamente el uso de anfetaminas.

Lo que puede hacer

Si usted o su hijo han sido diagnosticados con TDAH, asegúrese de que el diagnóstico sea exacto antes de comenzar cualquier tratamiento. Luego, trabaje con su médico para desarrollar un plan de tratamiento, preferiblemente comenzando con la terapia conductual. Si esto no tiene éxito y usted o su hijo reciben un estimulante para tratar los síntomas del TDAH, debe controlar cualquier cambio en el estado de ánimo o comportamiento inusual, y contactar a su médico de inmediato si se producen dichos cambios.

Referencias

1. Krull KR. Attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: overview of treatment and prognosis. Up to Date. May 22, 2019.
2. Xu G, Strathearn L, Liu B, et al. Twenty-year trends in diagnosed attention-deficit/hyperactivity disorder among US children and adolescents, 1997-2016. *JAMA Netw Open*. 2018;1(4):e181471.
3. Barbarese WJ, Colligan RC, Weaver AL, et al. Mortality, ADHD, and psychosocial adversity in adults with childhood ADHD: A prospective study. *Pediatrics*. 2013;131(4):637-44.
4. Steinau S. Diagnostic criteria in attention deficit hyperactivity disorder –changes in DSM 5. *Front Psychiatry*. 2013;4(49):1-2.
5. Centers for Disease Control and Prevention. Symptoms and diagnosis of ADHD. August 26, 2019. <https://www.cdc.gov/ncbddd/adhd/diagnosis.html>. Accessed October 2, 2019.
6. Centers for Disease Control and Prevention. Treatment of ADHD. August 26, 2019. <https://www.cdc.gov/ncbddd/adhd/treatment.html>. Accessed October 3, 2019.
7. Krull KR. Attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: overview of treatment and prognosis. Up to Date. May 22, 2019.
8. Ibid.
9. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Medication for ADHD. March 2018. <https://pathways.nice.org.uk/pathways/attention-deficit-hyperactivity-disorder#path=view%3A/pathways/attention-deficit-hyperactivity-disorder/medication-for-adhd.xml&content=view-node%3Anodes-medication-choice-children-5-years-and-over-and-young-people>. Accessed October 3, 2019.
10. Subcommittee on Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder; Steering Committee on Quality Improvement and Management, Wolraich M. ADHD: Clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. *Pediatrics*. 2011;128(5):1007-1022.
11. Centers for Disease Control and Prevention. Treatment of ADHD. August 26, 2019. <https://www.cdc.gov/ncbddd/adhd/treatment.html>. Accessed October 3, 2019.
12. Mosholder AD, Gelperin K, Hammad TA, et al. Hallucinations and other psychotic symptoms associated with the use of attention-deficit/hyperactivity disorder drugs in children. *Pediatrics*. 2009;123(2):611-616.
13. Moran LV, Ongur D, Hsu J, et al. Psychosis with methylphenidate or amphetamine in patients with ADHD. *N Engl J Med*. 2019;380(12):1128-11.

Plantas medicinales: naturales, pero no inocuas (parte1)

Echeverría Gorriti A et al.

BIT de Navarra 2019; 27 (3)

<http://www.navarra.es/NR/rdonlyres/270E72CB-BAE8-4C62-89A8-265904AD6548/453156/BIT272.pdf>

Se debe evitar el uso de suplementos de ajo en pacientes antiagregados o anticoagulados, así como en pacientes en tratamiento antirretroviral. La administración oral de aloe vera no está recomendada ya que puede causar alteraciones electrolíticas y trastornos gastrointestinales. No se aconseja el uso de arándano junto con anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios. El uso de hipérico está contraindicado con numerosos medicamentos debido a su efecto inductor del metabolismo de los fármacos. La levadura de arroz rojo contiene lovastatina y por tanto puede

producir los mismos efectos adversos e interacciones que este medicamento. El origen natural de las plantas medicinales no es sinónimo de que sean inocuas. Son necesarios estudios controlados que evalúen la seguridad del uso de plantas medicinales.

Puede leer el documento completo en el enlace que aparece en el encabezado

Plantas medicinales: naturales, pero no inocuas (Parte 2)

Echeverría Gorriti A et al.

BIT de Navarra 2019; 27 (3)

http://www.navarra.es/NR/rdonlyres/6AC8EE4A-89F8-4E27-B04C-BB36E81B77A2/453374/Bit_v27n4.pdf

Se desaconseja la ingesta de aceite de onagra durante el embarazo. El regaliz, por sus efectos mineralocorticoides, debería evitarse en pacientes hipertensos, con enfermedades cardiovasculares y en tratamiento con corticoides, anticoagulantes, antiagregantes o digoxina. La administración de soja en pacientes con tumores hormono-dependientes no es segura. El consumo de té verde puede producir efectos adversos graves a nivel hepático y cardiovascular. Se debe evitar el uso de

valeriana en pacientes con enfermedad hepática o pancreática, así como su uso concomitante con otros sedantes. El origen natural de las plantas medicinales no es sinónimo de que sean inocuas. Son necesarios estudios controlados que evalúen la seguridad del uso de plantas medicinales.

Puede leer el documento completo en el enlace que aparece en el encabezado

Fármacos y teratogenicidad

INFAC, 2019; 77 (7)

https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime_infac_2019/es_def/adjuntos/INFAC_Vol_27_7_farmacos_teratog%C3%A9nicos.pdf

Se define como teratógeno a cualquier factor medioambiental que pueda producir anomalías permanentes en la estructura o función del embrión o el feto, restricción de su crecimiento o su muerte. Estos factores incluyen medicamentos, drogas, sustancias químicas y las condiciones o enfermedades maternas, incluyendo las infecciones

- Aproximadamente un 4-6% de los casos de defectos congénitos se debe a la exposición a teratógenos ambientales
- El riesgo de teratogenicidad de un fármaco puede afectar significativamente a su balance beneficio-riesgo cuando se usa poco antes o durante el embarazo
- La evaluación de la teratogenicidad es un proceso complejo en el cual hay que tener en cuenta diversos aspectos como
 - La obvia imposibilidad de realizar ensayos clínicos con seres humanos para determinar la teratogenicidad de un medicamento.
 - La exposición concomitante a otros agentes teratogénicos (enfermedad materna, alcohol, drogas...).
 - La constitución genética individual, que condiciona la susceptibilidad de cada persona en su respuesta a desarrollar efectos adversos tras la exposición.
 - La existencia de un riesgo de defectos congénitos basal o poblacional, que es del 3- 6% en cada pareja y en cada embarazo, para defectos de cualquier tipo (en la CAPV hay unos 200 casos de anomalías congénitas registradas por cada 10.000 nacimientos).

- La inexistencia de fármacos que puedan considerarse 100% seguros o 100% nocivos.
- La inexistencia de especificidad causa-efecto en todos los casos (la exposición prenatal a talidomida produce malformaciones idénticas a las producidas por otros síndromes genéticos y la misma talidomida produce distintos tipos de malformaciones en distintos pacientes).

El riesgo cero no existe. Siempre hay un riesgo basal o poblacional de que el embrión/feto presente algún defecto congénito, por lo que nunca se debe decir a una mujer embarazada que el embrión/feto no tendrá defectos congénitos, ni que un fármaco es “seguro”. Lo correcto sería decir que ese fármaco “no modifica el riesgo basal que tiene cada persona”. Por el contrario, cuando se conoce que un fármaco es teratogénico, se debería decir que “su exposición incrementa el riesgo poblacional en determinadas unidades”.

Este boletín tiene como objetivo revisar las cuestiones a tener en cuenta a la hora de prescribir un fármaco en una mujer en edad reproductiva, los efectos de algunos fármacos teratógenos conocidos y sus recomendaciones de uso. No es objetivo del boletín revisar el uso de medicamentos en el embarazo; para ello se puede consultar el boletín INFAC VOL 21 N° 7.

Medicamentos y embarazo: actualización en http://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime_infac_2013/es_def/adjuntos/IINFAC_Vol_21_n_7.pdf

Puede leer el documento completo en el enlace que aparece en el encabezado

Uso temprano de antibióticos en la infancia y obesidad pediátrica: revisión sistemática de literatura

Jaramillo L, et al.

Infectio. 2019; 23(4):357-363<https://www.revistainfectio.org/index.php/infectio/article/view/811>

Introducción: la prevalencia de obesidad en el mundo es creciente y específicamente la obesidad en niños se ha convertido en un problema de salud pública que preocupa a varios países. La evidencia ha señalado al uso de antibióticos en la infancia como un factor relacionado con la presencia de obesidad infantil.

Objetivo: Analizar sistemáticamente la evidencia reciente acerca de la relación entre el uso temprano de antibióticos en la infancia y la presencia de obesidad infantil.

Métodos: Se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de Pubmed, Ovid, EBSCO, Lilacs, JAMA pediatrics de estudios observacionales en los últimos diez años que abordaran la

relación entre el uso de antibióticos antes de los 24 meses de edad y la obesidad infantil.

Resultados: Luego de realizar el tamizaje de los artículos, se seleccionaron 9 para la síntesis cualitativa. Con dos excepciones, los estudios analizados muestran una relación estadísticamente significativa entre el uso temprano de antibióticos y la obesidad o sobrepeso infantil, medido como peso para la edad o mediante el índice de masa corporal y aún con el ajuste por las potenciales variables de confusión, esta asociación permanece siendo estadísticamente significativa, debido a algunos de los diseños epidemiológicos, no se puede verificar la relación de antecedencia temporal de la exposición.

Solicitudes y Retiros del Mercado

Caproato de 17-hidroxiprogesterona. **Makena. La FDA debe retirar a Makena del mercado** (*The FDA must pull Makena off the market*)

Adam C. Urato

Statnews, 14 de noviembre de 2019<https://www.statnews.com/2019/11/14/fda-pull-makena-lessons-from-des/>

Traducido por Salud y Fármacos

Los médicos ¿deberían poder recetar y usar un medicamento que no funciona y que puede causar daño? Esa es la pregunta que tiene que responder la FDA al decidir qué hacer con un medicamento llamado Makena.

La FDA aprobó el caproato de 17-hidroxiprogesterona (Makena) en 2011 para prevenir el parto prematuro en mujeres que han tenido un parto prematuro espontáneo previo. El medicamento fue aprobado por la vía de aprobación acelerada de la FDA, que está reservada para medicamentos que tratan una enfermedad o afección grave o potencialmente mortal.

Esto ciertamente se aplica al parto prematuro (el nacimiento antes de la 37ava semana de embarazo), que es un problema importante en EE UU y en todo el mundo. En EE UU, aproximadamente el 10% de los bebés nacen prematuramente, y la tasa ha ido en aumento. Los bebés que nacen demasiado temprano, especialmente antes de las 32 semanas, tienen un mayor riesgo de muerte, y los que viven tienen un mayor riesgo de desarrollar problemas de salud y dificultades a largo plazo.

Se desconoce la causa de muchos casos de parto prematuro. Factores de riesgo como las infecciones, el tabaquismo, la raza y el parto prematuro previo pueden desempeñar un papel.

La FDA aprobó Makena en base a un solo ensayo clínico, el estudio Meis 2003, que mostró una reducción en el parto prematuro, pero ningún beneficio clínico directo, como una reducción de la mortalidad y morbilidad neonatal. La FDA condicionó su aprobación acelerada a que el fabricante de Makena, AMAG Pharmaceuticals, realizara un segundo ensayo.

Los resultados de este segundo ensayo, conocido como PROLONG, se anunciaron en marzo de este año: Makena no funcionó, lo que significa que no evitó el parto prematuro.

Un comité asesor de la FDA se reunió el 29 de octubre para revisar la investigación. Testifiqué en la reunión como especialista en medicina materno-fetal, preocupado por la posibilidad de exponer a miles de madres y bebés en desarrollo a un medicamento ineficaz (o "inyecciones de hormonas sintéticas ineficaces"). Me animó que el comité recomendara retirar el medicamento, aunque muchos expertos, obstetras, observadores de la FDA y pacientes se sorprendieron por este giro aparentemente sorprendente de los acontecimientos. ¿Cómo podría un medicamento que los médicos han inyectado a mujeres embarazadas durante 16 años no ser efectivo?

La verdad del asunto es que el medicamento nunca fue efectivo.

Me ha preocupado el uso de este medicamento desde el principio. El ensayo Meis tuvo numerosos problemas, que Public Citizen y yo detallamos en una petición ciudadana a la FDA. Los dos grupos que participaron en el ensayo no fueron iguales: las mujeres que recibieron el placebo tendieron a ser un grupo de mayor riesgo con más nacimientos prematuros previos que aquellas que recibieron Makena. El ensayo se realizó en muchos sitios, y el que aportó más pacientes tuvo los resultados más sesgados. En esencia, los efectos en un centro de investigación impulsaron los hallazgos del ensayo.

En el ensayo, la tasa de nacimientos prematuros en el grupo de Makena (36%) fue aproximadamente lo que se esperaría en mujeres que han dado a luz prematuramente. El fármaco parecía ser efectivo sólo porque las mujeres que recibieron el placebo tuvieron una tasa extraordinariamente alta de partos prematuros (55%).

Además, el medicamento no proporcionó ningún beneficio clínico directo, como mejores resultados en los bebés cuyas madres lo recibieron. Como describimos en la petición, estos problemas y otros llevaron al estadístico principal de la FDA a

expresar varias veces su fuerte oposición a la aprobación del medicamento, pero fue en vano.

A pesar de las deficiencias obvias del ensayo Meis, Makena no sólo fue aprobado, sino que también se convirtió en el estándar de atención. Sin embargo, los estudios de seguimiento que analizaron el uso del medicamento en la práctica clínica mostraron que no era efectivo para prevenir el parto prematuro. El tan esperado ensayo PROLONG confirmó estos hallazgos.

A pesar de la evidencia acumulada, algunos expertos, incluida la Sociedad de Medicina Materno-Fetal y el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos, organizaciones que representan a médicos como yo y de las cuales soy miembro, continúan argumentando que debemos mantener el medicamento en el mercado. Argumentan que los dos estudios principales (Meis y PROLONG) se realizaron en diferentes grupos: Meis se realizó sólo en EE UU, en una población de mujeres de mayor riesgo, mientras que PROLONG se realizó en un grupo internacional de menor riesgo.

Pero ese argumento falla cuando se profundiza en los datos. Ni siquiera los pacientes de mayor riesgo en el estudio PROLONG se beneficiaron del medicamento. De hecho, en muchos de los subgrupos de alto riesgo de PROLONG, la tasa de nacimientos prematuros fue mayor en el grupo Makena. Los que están a favor de "diferentes estudios / diferentes grupos" incluyen organizaciones que han recibido una cantidad sustancial de financiación del fabricante de Makena, AMAG Pharmaceuticals.

Otros argumentan que no parece haber problemas de seguridad a corto plazo, por lo que los riesgos asociados con la administración del medicamento palidecen en comparación con los efectos perjudiciales del parto prematuro. Sin embargo, este es un razonamiento peligroso. Makena es una hormona sintética que atraviesa la placenta y entra en el feto durante su desarrollo. Entra en el cerebro fetal, en los órganos reproductivos, y penetra en todo el cuerpo. Es posible que no veamos efectos a corto plazo con una exposición como esta, pero se desconocen los efectos adversos a largo plazo de una exposición fetal a las hormonas sintéticas.

Ya hemos discutido estos temas antes.

Dietilestilbestrol (DES) fue utilizado por millones de mujeres embarazadas para prevenir abortos espontáneos y partos prematuros desde fines de la década de 1930 hasta principios de la década de 1970. Durante décadas, se creyó que era efectivo y seguro para las madres y sus bebés en desarrollo. Los verdaderos efectos de este medicamento no se evidenciaron hasta mucho después. El DES provocó a largo plazo efectos adversos potencialmente graves para muchos de los que estuvieron expuestos a él. Una parte importante de la tragedia del DES es que, a pesar de lo que decía la promoción pública del medicamento, no fue efectivo para prevenir ni el aborto espontáneo ni el parto prematuro. La lección que supuestamente aprendimos de DES fue clara: nunca más expondríamos a las mujeres embarazadas y sus bebés en desarrollo a una hormona sintética sin tener buena evidencia de efectividad comprobada.

Y, sin embargo, 50 años después, hemos estado cometiendo el mismo error.

La historia nos juzgará mal si no sacamos a Makena del mercado y seguimos inyectando esta hormona sintética a mujeres embarazadas.

Metformina. Se han encontrado rastros de un posible carcinógeno en un medicamento popular para la diabetes

(Now traces of a possible carcinogen have been found in a popular diabetes drug)

Ed Silverman

Statnews, 5 de diciembre de 2019

<https://www.statnews.com/pharmalot/2019/12/05/diabetes-metformin-ndma-carcinogen/>

Traducido por Salud y Fármacos

El posible carcinógeno que se detectó en algunas píldoras para la presión arterial y para la acidez estomacal ahora se ha identificado en un medicamento para la diabetes ampliamente utilizado, lo que llevó a los funcionarios de salud de Singapur a retirar tres medicamentos y a los reguladores europeos a solicitar a los fabricantes que analicen sus medicamentos.

La Autoridad de Ciencias de la Salud de Singapur anunció que se encontraron rastros de NDMA por encima de los niveles aceptables en algunas píldoras de metformina, y tomó lo que describió como una medida de precaución al retirar tres de los 46 medicamentos comercializados que se analizaron. La metformina sirve para controlar los niveles altos de azúcar en la sangre de las personas con diabetes tipo 2.

En un aviso publicado el miércoles, el regulador mantuvo que el riesgo para los pacientes que tomaron las píldoras es muy bajo, porque los problemas de salud se asocian con el uso a largo plazo y las tres versiones comercializadas de metformina sólo habían estado disponibles desde el año pasado. No obstante, los funcionarios de salud europeos están pidiendo a los fabricantes de medicamentos que analicen sus pastillas de metformina e informen los resultados.

“Aunque el riesgo de NDMA detectado hasta ahora es muy bajo, las impurezas como la NDMA deben evitarse en los medicamentos. Si la NDMA se encuentra por encima de cierto nivel, las autoridades tomarán las medidas necesarias”, nos escribió un portavoz de la Agencia Europea de Medicamentos. El ministro de salud de Polonia dijo a Bloomberg News, que informó por primera vez de la noticia, que no se solicitaron retiros porque sólo se encontraron cantidades pequeñas.

La divulgación se produce en medio de una creciente angustia por la presencia de NDMA en muchos medicamentos de gran utilización. La NDMA es un químico orgánico que alguna vez se usó para fabricar combustible para cohetes, y es un subproducto involuntario de ciertas reacciones químicas. La Organización Mundial de la Salud considera que esta impureza es un posible carcinógeno.

El año pasado, la sustancia se detectó en versiones genéricas de bloqueadores de los receptores de angiotensina II, en particular, en el valsartán. Y en otoño pasado, se encontró NDMA en ciertos medicamentos con ranitidina, como Zantac, que son bloqueadores de la histamina-2, por lo que reducen la cantidad de ácido creado por el estómago, y se venden con receta y sin

receta. La impureza también se observó en un medicamento relacionado llamado nizatidina.

Los hallazgos han provocado una oleada de retiros de productos en numerosos países, incluso cuando los reguladores han intentado tranquilizar a los consumidores porque el riesgo de cáncer es bajo. La FDA ha sugerido que la presencia de NDMA en las píldoras para la presión arterial puede deberse a productos químicos específicos y a reacciones que ocurren en el proceso de fabricación, pero también puede ser el resultado de la reutilización de materiales, como los solventes.

En cuanto a las píldoras para la acidez estomacal, existe una disputa sobre cómo apareció la NDMA. La FDA dijo que en condiciones estomacales típicas esos medicamentos no forman la impureza, pero reconoció la necesidad de seguir investigando cómo se comportan las píldoras en el cuerpo humano. También hay alguna evidencia de un posible vínculo entre la presencia de nitritos y la formación de NDMA en el cuerpo cuando también hay ranitidina o nizatidina, agregó la FDA.

Sin embargo, una farmacia en línea ha argumentado que la ranitidina es inestable y causó la impureza. Valisure prueba lotes de cada medicamento antes del enviarlos y había alertado a los funcionarios de la agencia sobre la presencia de NDMA en las píldoras para la acidez estomacal. Pero la FDA sostuvo que la farmacia utilizó un procedimiento de análisis que puede haber generado niveles más altos de carcinógeno de los que se hubieran encontrado de otra manera.

El director ejecutivo de Valisure, David Light, nos escribió diciendo que su laboratorio no aprobó el 60% de los lotes de píldoras de metformina analizados por la preocupación por la NDMA. Sin embargo, agregó que la molécula de metformina dificulta la detección adecuada de la impureza, especialmente a niveles bajos.

"Estamos detectando niveles mucho más bajos de los que vimos con la ranitidina", explicó. "... Por ahora, estamos verdaderamente preocupados por la metformina y estamos investigando, pero aún no hemos reunido suficientes datos para generar una alarma específica".

Ver nota de la Agencia Española de Medicamento, en la sección de Precauciones

Ranitidina. Retirada del mercado de medicamentos que contienen ranitidina vía oral

AEMPS, 1 de octubre de 2019

<https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/2019-muh/retirada-del-mercado-de-medicamentos-que-contienen-ranitidina-via-oral/?lang=en>

La AEMPS ha ordenado la retirada, como medida preventiva, de los medicamentos que contienen ranitidina vía oral ante la detección de nitrosaminas.

El pasado 13 de septiembre la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) informó del inicio, a nivel europeo, de una revisión de los medicamentos que

contienen ranitidina por la detección de N-Nitrosodimetilamina (NDMA) en algunos de ellos (ver Revisión de los medicamentos que contienen ranitidina por la presencia de nitrosaminas, Nota Informativa MUH, 22/2019). En el marco de esta revisión, se han analizado lotes de medicamentos que contienen este principio activo, detectándose la presencia de esta impureza en varios de estos lotes.

Por ello, en España, la AEMPS, ha ordenado la retirada de todos los lotes de ranitidina en comprimidos disponibles en el mercado.

La AEMPS ha adoptado esta retirada, que se está realizando también a nivel europeo e internacional, como medida de precaución y con el fin de reducir al mínimo la exposición a esta sustancia.

Dentro de este criterio de precaución, los medicamentos con ranitidina intravenosa permanecen en el mercado y no son objeto de retirada, al ser esenciales en algunas indicaciones terapéuticas, tales como la prevención de hipersensibilidad y reacciones relacionadas con la infusión con paclitaxel y patisiran.

La ranitidina es un principio activo que se utiliza para reducir la producción de ácido en el estómago en situaciones como la úlcera gástrica o el reflujo gastroesofágico.

Como se ha informado previamente, la NDMA está clasificada como un probable carcinógeno en humanos en base a estudios en animales. Está presente en algunos alimentos y en algunas fuentes de agua, pero no es esperable que cause ningún daño cuando se ingiere en cantidades muy pequeñas.

Con los datos disponibles, no hay evidencia de que la presencia de esta sustancia haya podido producir daño alguno a los pacientes que han consumido el medicamento. No obstante, el potencial riesgo derivado del efecto acumulativo de la citada impureza, hace necesaria la adopción de medidas de precaución para evitar su presencia en medicamentos.

En ningún caso está justificado que los pacientes interrumpan los tratamientos con ranitidina sin consultar con su médico, ya que el riesgo de dejar de tomar el medicamento es considerablemente mayor que el riesgo de seguirlo tomando hasta la siguiente consulta con su médico. Se informa que existen en el mercado otros medicamentos, con otros principios activos, que tienen las mismas indicaciones terapéuticas. Por ello, los pacientes que toman medicamentos que contienen ranitidina pueden consultar a su médico para contemplar la posibilidad de cambiar a otros medicamentos. Entre ellos se encuentran los inhibidores de la bomba de protones, como el omeprazol, pantoprazol o lansoprazol; los antagonistas de los receptores H₂, como la famotidina.

La revisión de los medicamentos que contienen ranitidina sigue en curso, pero, y en tanto se produjeran novedades en la revisión, se informará puntualmente de ellas.

Ver nota de la FDA, en la sección de Otros Temas de Farmacovigilancia

Solicitudes y Cambios al Etiquetado

Alemtuzumab (Lemtrada): nuevas restricciones de uso

AEMPS, 5 de noviembre de 2019

<https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/seguridad-1/alemtuzumab-lemtrada-nuevas-restricciones-de-uso/?lang=en>

Tras finalizar la evaluación europea del balance beneficio-riesgo de alemtuzumab (Lemtrada) se recomienda restringir la indicación terapéutica, ampliar las situaciones en las que su uso está contraindicado y establecer estrictas medidas de control y seguimiento de los pacientes desde antes de comenzar el tratamiento hasta al menos 48 meses tras su finalización.

El 12 de abril de 2019 la AEMPS emitió una Nota Informativa ([MUH \(FV\), 6/2019](#)) comunicando el inicio de la revisión del balance beneficio-riesgo de alemtuzumab (Lemtrada) por el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC), así como las medidas provisionales adoptadas mientras esta se llevaba a cabo. Dicha revisión fue motivada por la aparición de casos graves, algunos de ellos mortales, de reacciones adversas cardiovasculares y otras reacciones adversas graves de mecanismo inmunológico.

Una vez finalizada dicha evaluación las principales conclusiones alcanzadas han sido las siguientes:

- Las reacciones adversas notificadas de isquemia e infarto de miocardio; accidente cerebrovascular hemorrágico; disección de las arterias cervicocéfálicas; hemorragia alveolopulmonar y trombocitopenia pueden ocurrir inmediatamente o al poco tiempo de la administración de alemtuzumab.
- Las reacciones inmunomediadas (hepatitis autoinmune, hemofilia A y linfocitosis hemagofagocítica) pueden llegar a desarrollarse meses e incluso años después de que el paciente haya recibido la última dosis de alemtuzumab.
- Se deberán realizar estudios para caracterizar más detalladamente estos riesgos e identificar posibles factores que contribuyan a su aparición.

En base a dichas conclusiones, la AEMPS establece las siguientes recomendaciones dirigidas a los profesionales sanitarios:

- El uso de alemtuzumab se restringe al tratamiento de la esclerosis múltiple remitente recurrente altamente activa en los siguientes grupos de pacientes:
 - Pacientes con enfermedad muy activa a pesar de haber recibido un curso completo de tratamiento con algún medicamento de los denominados modificadores de la enfermedad.
 - Pacientes con enfermedad grave de evolución rápida, definida por la aparición de dos recaídas incapacitantes en un año, más visualización en la resonancia magnética cerebral de una o más lesiones captadoras de gadolinio o

un aumento significativo de las lesiones en T2 en comparación con resonancias recientes.

- Se añaden las siguientes contraindicaciones al tratamiento con alemtuzumab:
 - Infecciones graves, hasta su completa resolución.
 - Hipertensión arterial no controlada.
 - Antecedentes de ictus; angina de pecho o infarto agudo de miocardio; disección arterial cervicocéfálica.
 - Coagulopatías o en tratamiento con medicamentos antiagregantes o anticoagulantes.
 - Enfermedades autoinmunes concomitantes.
- El tratamiento con alemtuzumab deberá administrarse exclusivamente en hospitales que cuenten con unidad de cuidados intensivos.
- Se establecerá la siguiente monitorización de los pacientes:
 - Antes de iniciar la perfusión se realizará medición de constantes vitales, electrocardiograma basal y analítica (hemograma completo, transaminasas, creatinina sérica, función tiroidea, análisis de orina con microscopía).
 - Durante la perfusión se realizará un control frecuente (al menos cada hora) de la frecuencia cardiaca, presión arterial y el estado general del paciente. Se suspenderá inmediatamente la administración de alemtuzumab en caso de aparición de síntomas clínicos que sugieran el desarrollo de una reacción adversa asociada a la perfusión.
 - Una vez finalizada la perfusión se deberá:
 - Mantener al paciente en observación durante al menos 2 horas. Si ha presentado síntomas sugestivos de reacción debida a la infusión, se mantendrá en observación hasta su completa resolución.
 - Realizar recuentos plaquetarios (los días 3 y 5 tras el primer ciclo de perfusión, y el día 3 tras ciclos posteriores).
 - Puesto que las reacciones adversas inmunomediadas pueden aparecer muy diferidamente, el seguimiento clínico de los pacientes deberá prolongarse hasta al menos 48 meses tras la administración de la última perfusión.

Estas recomendaciones del PRAC deberán ser confirmadas por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (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.

Los cambios, una vez ratificados, se incorporarán a la [ficha técnica y al prospecto de Lemtrada](#), y [el material sobre prevención de riesgos \(material informativo\) de este medicamento](#) se actualizará.

Carfilzomib (Kyprolis): riesgo de reactivación del virus de la hepatitis B. (*Carfilzomib (Kyprolis ▼): risk of reactivation of hepatitis B virus*)

Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, 21 de noviembre de 2019

<https://www.gov.uk/drug-safety-update/carfilzomib-kyprolis-risk-of-reactivation-of-hepatitis-b-virus>

Salud y Fármacos

Establezca el estado serológico de la hepatitis B antes de iniciar tratamiento con carfilzomib y en los pacientes con serología desconocida que ya están recibiendo tratamiento con carfilzomib.

Consejos para los profesionales de la salud:

- Se han informado casos de reactivación del virus de la hepatitis B en pacientes tratados con carfilzomib

- Examine a todos los pacientes para detectar el virus de la hepatitis B antes de iniciar el tratamiento con carfilzomib; los pacientes con serología desconocida que ya están en tratamiento también deben ser examinados

- En los pacientes con serología positiva que reciben tratamiento con carfilzomib considere la profilaxis con antivirales

- Vigile a los pacientes con serología positiva para detectar signos clínicos y de laboratorio de reactivación de la hepatitis B durante y después del tratamiento

- Aconseje a los pacientes con serología positiva que busquen ayuda médica de inmediato si experimentan signos y síntomas sugestivos de reactivación del virus de la hepatitis B

- En el caso de pacientes con reactivación de la hepatitis B, se recomienda consultar a expertos relevantes para tomar decisiones sobre el tratamiento del virus de la hepatitis B y la continuación, interrupción o reanudación de carfilzomib

- Informe cualquier sospecha de reacciones adversas asociadas con carfilzomib al Esquema de la Tarjeta Amarilla

Revisión de casos de reactivación de hepatitis B

Carfilzomib (Kyprolis) está indicado en combinación con lenalidomida y dexametasona o sólo con dexametasona para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que han recibido al menos un tratamiento previo.

Una revisión reciente de estudios clínicos y casos de sospecha de reacciones adversas a medicamentos que ha hecho la UE ha identificado informes de reactivación de hepatitis B asociadas al tratamiento con carfilzomib. Tras la revisión, se están realizando cambios en el resumen de características del producto para recomendar la detección del virus de la hepatitis B antes de que un paciente comience el tratamiento con carfilzomib. La detección también se recomienda para pacientes que ya están en tratamiento con carfilzomib y se desconoce su serología para el virus de la hepatitis B.

Detalles de casos reportados

La revisión evaluó casos informados en todo el mundo hasta el 10 de julio de 2019 e identificó un total de 23 casos detectados en estudios clínicos y de pos-comercialización.

Se identificaron ocho casos graves de reactivación del virus de la hepatitis B en los estudios clínicos. De estos, cinco casos mostraban una asociación temporal plausible y anomalías de la función hepática, e informaron una mejora en la condición clínica del paciente una vez se suspendió el medicamento (desafío positivo).

La revisión también identificó 15 casos de reactivación del virus de la hepatitis B en el período pos-comercialización. La mayoría de estos casos (93%; 14 casos) fueron graves. La reactivación se informó en 12 hombres y 3 mujeres, con una mediana de edad de 70 años (rango 41 a 78 años). La exposición al carfilzomib acumulada a nivel mundial durante el período pos-comercialización hasta el 19 de enero de 2019 es de aproximadamente 108.900 pacientes (42.200 pacientes-año) [1].

De los 13 casos pos-comercialización en los que se informó la serología basal: tres fueron positivos para anticuerpos centrales contra la hepatitis B (anti-HBc), cinco casos fueron negativos para el antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg), un caso era anti-HBc negativo, y 4 tenían ADN de hepatitis B no detectado. Después del diagnóstico de la reactivación del virus de la hepatitis B, se informaron tres casos de HBsAg positivo, y cuatro casos con ADN de hepatitis B elevado.

La mayoría de los casos (80%; 12) tenían una asociación temporal plausible. En cinco casos, los informes indicaron que la condición clínica de los pacientes mejoró una vez se suspendió el medicamento, y en un caso, empeoró nuevamente una vez que se reinició el medicamento. Once pacientes recibieron tratamiento con un medicamento contra la hepatitis B. En cinco casos, se continuó el tratamiento con carfilzomib y el paciente se recuperó de la infección por hepatitis.

Referencia

1. Provided to the MHRA by Amgen. October 2019. Exposure is cumulative from 20 July 2012 (the date the product was first authorised world-wide).

Ibrance, Kisqali y Verzenio. **La FDA advierte que hay casos de inflamación pulmonar rara pero grave con Ibrance, Kisqali y Verzenio para el cáncer de mama** (*FDA warns about rare but severe lung inflammation with Ibrance, Kisqali, and Verzenio for breast cancer*)

FDA Drug Safety Communication, 13 de septiembre de 2019
<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-warns-about-rare-severe-lung-inflammation-ibrance-kisqali-and-verzenio-breast-cancer>

Traducido por Salud y Fármacos

La FDA advierte que Ibrance (palbociclib), Kisqali (ribociclib) y Verzenio (abemaciclib), que se utilizan para tratar a algunas pacientes con cáncer de seno avanzado, pueden causar una inflamación rara pero grave de los pulmones. Hemos aprobado nuevas advertencias sobre este riesgo que se deberán añadir a la información para la prescripción y al prospecto del paciente de todos los medicamentos de esta clase: los inhibidores de la quinas dependiente de ciclina 4/6 (CDK 4/6). Cuando se usa según lo prescrito, el beneficio general de los inhibidores de CDK 4/6 sigue siendo mayor que los riesgos.

Los inhibidores CDK 4/6 son una clase de medicamentos de venta con receta que se usan en combinación con terapias hormonales para tratar a adultos con cáncer de mama avanzado o que ha metastatizado a otras partes del cuerpo, receptor de hormonas (HR) positivo, negativo para el factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2) negativo. Los inhibidores de CDK 4/6 bloquean ciertas moléculas involucradas en la promoción del crecimiento de las células cancerosas. La FDA aprobó Ibrance en 2015, y tanto Kisqali como Verzenio en 2017. Se ha demostrado que los inhibidores CDK 4/6 alargan el tiempo durante el cual el cáncer deja de crecer sustancialmente y el paciente permanece vivo, lo que se conoce como supervivencia libre de progresión. (Nota: Puede ver una lista de todos los medicamentos CDK 4/6 en el enlace que aparece en el encabezado).

Los pacientes deben notificar inmediatamente a su profesional de la salud si tienen algún síntoma nuevo o ha empeorado su función pulmonar, ya que puede indicar la presencia de una afección poco frecuente pero que amenaza la vida y puede provocar la muerte. Los síntomas a tener en cuenta incluyen:

- Dificultad o incomodidad para respirar.
- Falta de aliento mientras está en reposo o con poca actividad

No deje de tomar su medicamento sin hablar primero con su profesional de la salud. Todos los medicamentos tienen efectos secundarios incluso cuando se usan correctamente según lo prescrito. En general, los beneficios de tomar estos medicamentos superan sus riesgos. Es importante saber que las personas responden de manera diferente a todos los medicamentos, depende de su salud, de las enfermedades que tengan, de factores genéticos, de los otros medicamentos que están tomando y muchos otros factores. No se han identificado factores de riesgo específicos para determinar qué tan probable es que una persona en particular experimente inflamación pulmonar grave cuando toma Ibrance, Kisqali o Verzenio.

Los profesionales de la salud deben monitorear regularmente a los pacientes para detectar síntomas pulmonares indicativos de enfermedad pulmonar intersticial (EPI) y / o neumonitis. Los signos y síntomas pueden incluir hipoxia, tos, disnea o infiltrados intersticiales en exámenes radiológicos de pacientes en los que se han excluido causas infecciosas, neoplásicas y de otro tipo. Interrumpa el tratamiento con inhibidores de CDK 4/6 en pacientes con síntomas respiratorios nuevos o que empeoran, y suspenda permanentemente el tratamiento en pacientes con EPI grave y / o neumonitis.

Revisamos los casos de inhibidores de CDK 4/6 que surgieron durante los ensayos clínicos terminados y en curso, patrocinados por sus fabricantes, y las bases de datos de seguridad pos-comercialización que describieron casos específicos de inflamación de los pulmones, llamados enfermedad pulmonar intersticial y neumonitis. Se encontraron informes de casos graves, incluyendo muertes, para todos los medicamentos de esta clase.

Mebutato de Ingenol (Picato): en algunos estudios clínicos se ha observado un aumento de la incidencia de tumores de piel (Ingenol mebutate gel (Picato ▼): increased incidence of skin tumours seen in some clinical studies)

Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA), 18 de octubre de 2019

<https://www.gov.uk/drug-safety-update/ingenol-mebutate-gel-picato-increased-incidence-of-skin-tumours-seen-in-some-clinical-studies>

Traducido por Salud y Fármacos

Aconseje a los pacientes que utilizan gel de mebutato de ingenol que estén atentos por si surgen nuevas lesiones cutáneas y que busquen atención médica de inmediato en caso de que ocurra. Se debe usar con precaución en pacientes con antecedentes de cáncer de piel.

Consejos para profesionales de la salud:

- varios estudios clínicos han documentado una mayor incidencia de tumores de piel benignos y malignos en pacientes que usan gel de mebutato de ingenol en comparación con aquellos que usan un vehículo solamente (es decir, el gel sin el producto activo) o un tratamiento alternativo
- aconseje a los pacientes que usan el gel de mebutato de ingenol que estén atentos por si aparecen lesiones cutáneas nuevas en el área de tratamiento, y que busquen atención médica de inmediato en caso de que ocurra
- utilícelo con precaución en pacientes con antecedentes de cáncer de piel
- informe cualquier sospecha de reacciones adversas a medicamentos asociadas con Picato ▼ al Esquema de la Tarjeta Amarilla
- se ha iniciado una revisión de seguridad y se han incluido nuevas advertencias
- el gel de mebutato de Ingenol está indicado para el tratamiento de la queratosis actínica no hiperqueratótica, no hipertrófica en adultos (es decir, cuando la capa externa de la piel afectada no está engrosada ni elevada).

Se ha iniciado una revisión de seguridad y se han agregado nuevas advertencias

El gel de mebutato de ingenol está indicado para el tratamiento de la queratosis actínica no hiperqueratótica, no hipertrófica en adultos (es decir, cuando la capa externa de la piel afectada no está engrosada o elevada).

A raíz de los datos procedentes de varios estudios que muestran un mayor número de casos de cáncer de piel en pacientes que usan el gel de mebutato de ingenol, en Europa se ha iniciado una revisión en profundidad de su seguridad.

Previamente se había incluido una advertencia sobre el riesgo de queratoacantoma en la información del producto. Tras otra revisión reciente de los datos de seguridad, se está actualizando la información del producto para incluir una advertencia sobre los informes de carcinoma de células basales, enfermedad de Bowen y carcinoma de células escamosas, y para recomendar que el gel de mebutato de ingenol se utilice con precaución en pacientes con antecedentes de cáncer de piel.

Se debe informar a los pacientes sobre este riesgo y se les debe proporcionar el folleto informativo actualizado sobre Picato, que ya incluye información sobre la necesidad de que los pacientes estén atentos a las lesiones nuevas o cambiantes. Los pacientes deben estar atentos a los cambios en el área de tratamiento e inmediatamente hablar con su médico si aparecen nuevos parches rojos escamosos, llagas abiertas o crecimientos elevados o verrugosos.

Estudios de riesgo de cáncer de piel

La posibilidad de que el gel de mebutato de ingenol indujera cáncer de piel se consideró durante la primera solicitud de licencia por su supuesto mecanismo de acción y los resultados de un estudio en animales. En general, se consideró que la posibilidad de que promoviera el tumor era baja, pero se solicitó al fabricante que realizara un estudio de seguridad de tres años, LP0041-63, para evaluar el riesgo de cáncer de piel, incluyendo el carcinoma de células escamosas.

En 2017, dados los resultados de un ensayo de fase 2 (LP0105-1020) que comparó el gel de mebutato de ingenol con el vehículo solamente (gel sin el ingrediente activo), se actualizó la información del producto para Picato para reflejar un exceso de tumores benignos de la piel (queratoacantoma) en el grupo tratado con mebutato de ingenol.

Los resultados preliminares del estudio de seguridad en curso (LP0041-63), que tiene una duración de tres años, mostraron una mayor incidencia de carcinoma de células escamosas en el grupo tratado con mebutato de ingenol versus el tratamiento de comparación (crema de imiquimod). Además, un metaanálisis de cuatro estudios con una sustancia relacionada ingenol disoxato (un tratamiento no autorizado que se está investigando para la queratosis actínica) mostró que al analizar la incidencia de todos los tipos de tumores juntos (incluyendo el carcinoma de células basales, la enfermedad de Bowen y el carcinoma de células escamosas), a los 14 meses de tratamiento activo, había un aumento estadísticamente significativo en el cáncer de piel en comparación con el grupo control (que sólo recibió el vehículo).

Otros estudios no han demostrado que haya una mayor incidencia de tumores de piel en los tratados con mebutato de ingenol. La revisión de la Agencia Europea de Medicamentos considerará todos los datos relevantes para el riesgo de cáncer de piel, incluyendo los estudios en curso, y las implicaciones para el balance de beneficios y riesgos del mebutato de ingenol.

Informes del Reino Unido sobre cánceres de piel durante el uso de gel de mebutato de ingenol

El año pasado, se distribuyeron aproximadamente 32.450 paquetes de gel de mebutato de ingenol en el Reino Unido. Entre 2013 y hasta agosto de 2019, se informaron nueve casos de neoplasias malignas de la piel asociadas con mebutato de ingenol en el Reino Unido, incluyendo el carcinoma cutáneo de células escamosas (un caso metastásico), fibroxantoma atípico, carcinoma neuroendocrino de piel, enfermedad de Bowen y carcinoma basoescamoso. Estos informes se recibieron tanto durante los ensayos clínicos como en entornos pos-comercialización.

Tofacitinib (Xeljanz): nuevas restricciones de uso

AEMPS, 5 de noviembre de 2019

<https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/seguridad-1/tofacitinib-xeljanz-nuevas-restricciones-de-uso/>

El uso de tofacitinib se asocia a un incremento de riesgo de tromboembolismo venoso en pacientes con factores de riesgo tromboembólicos y este aumento de riesgo es dosis-dependiente.

Se recomienda:

- Tofacitinib debe utilizarse con precaución en pacientes con factores de riesgo de tromboembolismo venoso, independiente de la indicación terapéutica.
- En los pacientes mayores de 65 años, el tratamiento con tofacitinib debe emplearse únicamente cuando no haya otra alternativa terapéutica.
- En pacientes con colitis ulcerosa:
 - No utilizar la pauta posológica de 10mg dos veces al día si existen factores de riesgo de tromboembolismo venoso, excepto que no pueda utilizarse otra alternativa.
 - En caso de no existir factores de riesgo de tromboembolismo venoso, la pauta posológica de 10 mg dos veces al día se podría considerar en caso de empeoramiento o reducción de la respuesta con dosis menores.
 - En cualquier caso, se recomienda utilizar la pauta de 10 mg dos veces al día durante el menor tiempo posible.
- Se recuerda que en pacientes con artritis reumatoide o artritis psoriásica no debe excederse la dosis de 5 mg dos veces al día.

El pasado mes de mayo la AEMPS informó sobre el inicio de la revisión del balance beneficio-riesgo de tofacitinib (Xeljanz) y de las medidas provisionales adoptadas mientras esta evaluación se llevaba a cabo. Dicha revisión comenzó tras conocerse datos preliminares del ensayo clínico A3921133 con tofacitinib en pacientes con artritis reumatoide (AR), de 50 años o mayores y con al menos un factor de riesgo cardiovascular (ver [nota informativa de la AEMPS MUH\(FV\) 7/2019](#)).

El Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC) ha finalizado esta revisión, en la que se han evaluado los resultados intermedios del mencionado estudio y de otros previamente realizados. Los resultados finales del estudio se esperan para mediados del año 2022.

Las conclusiones de esta revisión han sido las siguientes:

- En pacientes con factores de riesgo, el uso de tofacitinib se asocia a un incremento de riesgo de tromboembolismo venoso (TEV), tanto de trombosis venosa profunda como de embolismo pulmonar (EP), se han observado casos de EP con desenlace mortal.
- Este incremento de riesgo es dependiente de la dosis.

- Aunque los datos referentes a pacientes tratados con tofacitinib para colitis ulcerosa (CU) y artritis psoriásica (AP) son limitados, los resultados del estudio antes mencionado en AR son relevantes para cualquier indicación terapéutica.

- Los resultados intermedios del estudio sugieren un aumento de mortalidad asociado al uso de tofacitinib, fundamentalmente a expensas de infecciones graves. El riesgo de infecciones graves y mortales fue mayor en pacientes de 65 años o más.

En base a las propuestas del PRAC, la AEMPS recomienda:

- Tofacitinib debe utilizarse con precaución en pacientes con factores de riesgo para TEV¹, independiente de la indicación terapéutica.
- En pacientes de 65 años o mayores, el tratamiento con tofacitinib (cualquier dosis) debe emplearse únicamente cuando no haya otra alternativa terapéutica.
- En pacientes con colitis ulcerosa:
 - La dosis de mantenimiento recomendada es de 5 mg dos veces al día.
 - La dosis de mantenimiento de 10 mg dos veces al día:
 - No se recomienda en pacientes con factores de riesgo para TEV, excepto que no haya otra alternativa terapéutica posible.
 - En pacientes sin factores de riesgo para TEV podría considerarse si el paciente sufre un empeoramiento o reducción de la respuesta con dosis de mantenimiento de 5 mg dos veces al día y no ha respondido a otras alternativas terapéuticas.
 - En caso de utilizarse la dosis de 10mg dos veces al día, se recomienda que su uso se restrinja al menor tiempo posible.
- Se recuerda que en AR y AP no debe excederse la dosis 5 mg dos veces al día.
- Es importante informar a los pacientes antes de iniciar el tratamiento sobre los signos y síntomas de TEV, advirtiéndoles de que busquen atención médica inmediata en caso de aparición.
- Valorar la presencia de TEV durante el seguimiento del paciente, y en caso de aparición suspender el tratamiento.

Estas recomendaciones del PRAC deberán ser confirmadas por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (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.

¹TEV previo, cirugía mayor reciente, inmovilización, infarto de miocardio en los tres meses previos, insuficiencia cardíaca, uso de anticonceptivos hormonales combinados o de terapia hormonal sustitutiva, trastornos hereditarios de la coagulación, neoplasia. Adicionalmente, se deberán considerar otros factores

de riesgo como obesidad (IMC>30), diabetes, hipertensión, tabaquismo, edad.

Tramadol. PublicCitizen solicita a la DEA y a la FDA restricciones más estrictas para el opioide sobreprescrito (*Tighter restrictions needed on overprescribed opioid, Public Citizen tells DEA and FDA*)

Public Citizen

Nota de prensa, 6 de noviembre de 2019

<https://www.citizen.org/news/tighter-restrictions-needed-on-overprescribed-opioid-public-citizen-tells-dea-and-fda/>

Traducido por Salud y Fármacos

Contactos:

Mike Stankiewicz, mstankiewicz@citizen.org, (202) 588-7779

Angela Bradbery, abradbery@citizen.org, (202) 588-7741

La evidencia muestra que el tramadol está sobreprescrito, a menudo mal utilizado, es muy adictivo y potencialmente mortal

Un opioide que se usa para tratar el dolor severo en adultos debe ser transferido a una clasificación más alta de sustancias controladas porque está sobre prescrito, a menudo se utiliza mal, es altamente adictivo y potencialmente mortal. Public Citizen dijo hoy en una petición a la Administración de Control de Drogas de EE UU (DEA) y a la FDA.

El tramadol se comercializó por primera vez en EE UU en 1995 y la FDA lo ha aprobado para el tratamiento del dolor intenso en adultos, cuando los tratamientos alternativos no opioides son inadecuados. En EE UU, durante 20 años ni siquiera se clasificó como una sustancia controlada, hasta que finalmente bajo la Ley de Sustancias Controladas en 2014 se clasificó en el Clase IV, débilmente controlado. Los medicamentos que se incluyen en la Clase IV son aquellos con bajo potencial de abuso y bajo riesgo de dependencia.

La inclusión de tramadol en la Clase IV es uno de los muchos factores que contribuyen a la epidemia de sobredosis de opioides que estamos viviendo, dijo Public Citizen a las agencias. Según los CDC, la epidemia se cobró casi 400.000 vidas entre 1999 y 2017.

Desde 2014, se ha acumulado evidencia que muestra que el tramadol presenta riesgos significativos para la salud pública, similares a los opioides de Clase II, que se controlan de forma más estricta. Se ha convertido en uno de los opioides más recetados en EE UU y, según estudios de salud del gobierno, en 2018 más de 1,5 millones de personas lo utilizaron indebidamente.

A diferencia de los opioides adecuadamente clasificados con las restricciones más débiles de la Clase IV, se sabe que las sustancias controladas de la lista II tienen una posibilidad alta de ser utilizadas indebidamente. Incluyen al fentanilo, la hidrocodona y la oxycodona. Los productos que figuran en esta clase tienen restricciones mucho más estrictas para su prescripción y para evitar su mal uso y el abuso. Public Citizen exhorta a la DEA y a la FDA a reclasificar rápidamente al tramadol a la Clase II.

"El hecho de no designar el tramadol como una sustancia controlada cuando fue aprobado inicialmente por la FDA y su posterior colocación en una categoría menos restrictiva ha promovido la falsa creencia de que el medicamento debe tener un perfil de seguridad mucho mejor que los otros opioides" dijo el Dr. Michael Carome, director del Grupo de Investigación en Salud de Public Citizen. "La peligrosa percepción errónea de la seguridad del tramadol ha llevado a la prescripción excesiva del medicamento durante los últimos años de la epidemia de opioides".

Lea la petición aquí (en inglés) : <https://www.citizen.org/wp-content/uploads/2497.pdf>

Vacuna contra la fiebre amarilla: precauciones más fuertes en personas con inmunidad débil y de 60 o más años. (*Yellow fever vaccine: stronger precautions in people with weakened immunity and in those aged 60 years or older*)

Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, 21 de noviembre de 2019

<https://www.gov.uk/drug-safety-update/yellow-fever-vaccine-stronger-precautions-in-people-with-weakened-immunity-and-in-those-aged-60-years-or-older>

Traducido por Salud y Fármacos

La Comisión de Medicamentos Humanos ha emitido una serie de recomendaciones para fortalecer las medidas para minimizar el riesgo de la vacuna contra la fiebre amarilla (Stamaril) tras recibir información de reacciones fatales muy raras. Las recomendaciones clave incluyen contraindicaciones nuevas y actualizadas, precauciones fortalecidas para proteger a las personas que tienen un sistema inmunitario débil (incluyendo las personas de 60 o más años) y procedimientos estandarizados de evaluación de riesgo-beneficio en los centros de vacunación contra la fiebre amarilla del Reino Unido, para garantizar que las personas sólo reciban la vacuna después de haberse realizado una evaluación exhaustiva del riesgo.

Consejos para profesionales de la salud:

- La vacuna contra la fiebre amarilla es una vacuna altamente efectiva para proteger contra la infección por fiebre amarilla que pone en peligro la vida; sin embargo, para reducir el riesgo de reacciones adversas muy raras y potencialmente fatales es esencial adherirse estrictamente a las contraindicaciones y precauciones.
- Tras una revisión de los beneficios y riesgos de la vacuna, la Comisión de Medicamentos Humanos (CHM) ha hecho recomendaciones para fortalecer las medidas para minimizar el riesgo.
- Las recomendaciones clave incluyen contraindicaciones nuevas y actualizadas, precauciones reforzadas para su uso en personas de 60 o más años, y procedimientos estandarizados de evaluación de riesgo-beneficio en los centros de vacunación contra la fiebre amarilla del Reino Unido para garantizar que las personas sólo reciban la vacuna después de superar una evaluación exhaustiva del riesgo.
- La MHRA, Public Health England, National Travel Health Network and Centre (NaTHNaC) y Health Protection Scotland

enviaron una carta a los centros de vacunación contra la fiebre amarilla del Reino Unido para informar sobre estas recomendaciones y anunciar que se realizarían cambios en la información del producto y se utilizarían herramientas estandarizadas para el despistaje previo a la vacunación.

- Sólo los profesionales de la salud capacitados específicamente en la evaluación de riesgo-beneficio de la vacuna contra la fiebre amarilla deben administrar la vacuna, tras una evaluación individualizada del itinerario de viaje de la persona y su idoneidad para recibir la vacuna
- Se debe recomendar a todos los vacunados que busquen atención médica de emergencia si desarrollan signos o síntomas de enfermedad neurotrópica muy rara (YEL-AND) o enfermedad viscerotrópica (YEL-AVD), y como parte de la consulta por el viaje deben recibir el folleto de información al paciente que ha elaborado el fabricante.

Vacuna contra la fiebre amarilla

La fiebre amarilla es una infección viral potencialmente mortal y las medidas de protección contra la enfermedad son esenciales para cualquier persona que viaje a un área donde hay riesgo de infección. La vacuna contra la fiebre amarilla (Stamaril) es muy efectiva y es la mejor manera de proteger a las personas en riesgo de enfermedad durante el viaje.

Para la mayoría de las personas, el equilibrio entre los beneficios y los posibles efectos secundarios de la vacuna sigue siendo abrumadoramente favorable. Sin embargo, debido a que la vacuna contiene una cepa viva y debilitada del virus de la fiebre amarilla, la adherencia estricta a las contraindicaciones y precauciones es esencial para reducir el riesgo de efectos secundarios graves en aquellos que pueden tener un sistema inmunológico débil.

La revacunación generalmente no se recomienda, ya que se espera que la duración de la protección después de la administración de una dosis de la vacuna contra la fiebre amarilla sea de por vida.

Riesgos muy raros asociados con la vacuna contra la fiebre amarilla

Dos riesgos únicos de la vacuna contra la fiebre amarilla son la enfermedad viscerotrópica (YEL-AVD) y la enfermedad neurotrópica (YEL-AND), que se parecen a la infección por fiebre amarilla. Estas son muy raras, pero pueden ser fatales. En el momento de la vacunación, todos los vacunados deben recibir el folleto informativo para el paciente que ha elaborado el fabricante de la vacuna Stamaril, que menciona los síntomas que deben vigilar después de recibir la vacuna.

Es más probable que estos riesgos ocurran en ciertos grupos, particularmente en personas con un sistema inmunitario débil, personas sin timo y personas de 60 años o más. Se estima que los riesgos de YEL-AND y YEL-AVD son de hasta 1 por 100.000 vacunados primarios, y puede llegar a ser hasta cuatro veces más en las personas de 60 o más años.

Presentación de YEL-AND

Se han notificado casos de enfermedad neurotrópica (YEL-AND) en vacunados primarios que surge dentro de los 30 días

posteriores a la vacunación. El riesgo parece ser mayor en personas mayores de 60 años y menores de nueve meses de edad (incluidos los bebés expuestos a la vacuna a través de la lactancia materna), aunque también se han informado casos en otros grupos de edad. La inmunodeficiencia congénita o adquirida también se ha reconocido como un factor de riesgo potencial.

YEL-AND puede manifestarse como fiebre alta con dolor de cabeza que puede progresar para incluir uno o más de los siguientes síntomas: confusión, letargo, encefalitis, encefalopatía y meningitis. Se han informado otros signos y síntomas neurológicos que incluyen convulsiones, síndrome de Guillain-Barré y déficits neurológicos focales.

Presentación de YEL-AVD

Se han reportado casos de enfermedad viscerotrópica (AVD YEL; anteriormente descrita como falla febril de múltiples órganos y sistemas) después de recibir la vacuna contra la fiebre amarilla, algunos de los cuales han sido fatales. En la mayoría de los casos informados, la aparición de signos y síntomas se produjo durante los 10 días posteriores a la vacunación.

Los signos y síntomas iniciales de AVD no son específicos y pueden incluir pirexia, mialgia, fatiga, dolor de cabeza e hipotensión, que pueden progresar rápidamente a disfunción hepática con ictericia, citólisis muscular, trombocitopenia e insuficiencia respiratoria y renal aguda.

Detonantes para hacer una revisión detallada y recomendaciones

Los casos fatales recientes de YEL-AVD en el Reino Unido llevaron a la Comisión de Medicamentos Humanos (CHM) del Reino Unido a convocar a un Grupo de Expertos en 2019 para

evaluar el balance entre los beneficios y los riesgos de la vacuna contra la fiebre amarilla, los factores de riesgo de reacciones adversas graves y las medidas vigentes en el Reino Unido para minimizar los riesgos. Mientras se estaba haciendo la revisión, se aconsejó a los profesionales de la salud que fueran extremadamente precavidos con las personas inmunodeprimidas y con las personas de 60 años o más (consulte la Actualización de seguridad de medicamentos de abril de 2019).

La revisión incluyó los datos publicados y los eventos adversos a la vacuna que se habían informado a la MHRA y al fabricante, y los incidentes informados a través de la Red y Centro Nacional de Salud de Viajes (NaTHNaC) y Health Protection Scotland (HPS). El informe completo de la revisión y la base de evidencia para las recomendaciones está disponible.

Esta revisión concluyó en octubre de 2019, y CHM ha emitido un conjunto de recomendaciones actualizadas para minimizar los riesgos para los vacunados. Las recomendaciones se suman a la lista completa de contraindicaciones y precauciones descritas en el Resumen actual de las características del producto y el Folleto de información para el paciente, que será actualizado. También se están produciendo listas de verificación estandarizadas para hacer el despistaje antes de administrar la vacuna, junto con una plantilla para dirigir a los grupos de pacientes. Se emitirá una nueva comunicación una vez que estos documentos estén listos para garantizar que puedan implementarse en la práctica clínica.

Las recomendaciones clave de la revisión se pueden encontrar en el siguiente enlace (en inglés):

<https://assets.publishing.service.gov.uk/media/5dd692a0e5274a7938863bbc/YF-letter-final.pdf>

Reacciones Adversas e Interacciones

Gabapentina y opioides. **Health Canada aconseja a los canadienses que tengan precaución al tomar gabapentina o pregabalina con opioides** (*Health Canada advises Canadians to exercise caution when taking gabapentin or pregabalin with opioids*)

HealthCanada, 17 de septiembre de 2019

<https://healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2019/71003a-eng.php>

Traducido por Salud y Fármacos

Health Canada está asesorando a los canadienses sobre el mayor riesgo de sobredosis de opioides y efectos secundarios graves al tomar gabapentina (por ejemplo, Neurontin) o pregabalina (por ejemplo, Lyrica) con un opioide.

La gabapentina está autorizada para tratar la epilepsia y la pregabalina para tratar las neuralgias. Ambos medicamentos pertenecen a una clase llamada gabapentinoides, que se han comercializado en Canadá desde 1994.

Los opioides son medicamentos que se usan principalmente para tratar el dolor. Incluyen medicamentos con receta y sin receta, como codeína, fentanilo, morfina, oxicodona, hidromorfona, tramadol, tapentadol, hidrocodona, metadona y buprenorfina. Los opioides también se pueden recetar para otras afecciones, como

la diarrea moderada a severa, la tos moderada a severa y los trastornos por consumo de opioides. Cada vez más, los opioides como el fentanilo también se pueden encontrar en las drogas ilegales, como la heroína y la cocaína. El consumo de tan sólo unos pocos granos de sal de fentanilo puede ser mortal.

Los gabapentinoides, cuando se usan con opioides, aumentan el riesgo de sobredosis de opioides. Los efectos secundarios graves de usar gabapentinoides y opioides al mismo tiempo incluyen depresión respiratoria (respiración lenta), aumento de la sedación (somnia), mareos, desmayos y muerte. Si sospecha una sobredosis, solicite ayuda urgente, administre naloxona si la tiene y quédese con la persona. La naloxona es un medicamento de acción rápida que puede revertir temporalmente los efectos de una sobredosis de opioides.

Lo que debe hacer:

- Consulte a su profesional de salud si está usando o ha usado gabapentinoides u opioides y le preocupa su salud.
- Conozca los signos de una sobredosis de opioides.
- Manténgase informado y consulte a su profesional de salud sobre qué otros medicamentos y sustancias pueden aumentar el riesgo de sobredosis cuando se mezclan con opioides. Otras

sustancias, como las benzodiacepinas y el alcohol, también pueden aumentar el riesgo de sobredosis de opioides.

- Reporte cualquier sospecha de reacción adversa a estos u otros productos de salud al Programa de Vigilancia de Canadá, Health Canada al 1-866-234-2345, o complete un Formulario de Informe de Vigilancia de Canadá (o del país de su residencia).
- Manténgase conectado con Health Canada para recibir los últimos avisos y retiros de productos.

Ibrutinib. Analizando la cardiotoxicidad de Ibrutinib

(Ibrutinib's cardiotoxicity comes into focus)

Kristin Jenkins

MedPage Today, 11 de noviembre de 2019

<https://www.medpagetoday.com/clinical-connection/cardio-oncology/83262>

Traducido por Salud y Fármacos

Investigadores documentaron que los múltiples efectos secundarios cardiovasculares (CV) del ibrutinib (Imbruvica) se superponen, lo que confiere altas tasas de mortalidad.

Los resultados de un análisis estadístico de desproporcionalidad de VigiBase, la base de datos global de monitoreo de medicamentos de la Organización Mundial de la Salud que cuenta con más de 16 millones de informes individuales de problemas de seguridad reportados en 130 países, mostraron que las reacciones adversas de tipo cardiovascular (CV-RAM) asociadas con ibrutinib se informaron con una frecuencia significativamente excesiva en comparación con las CV-RAM asociadas con todos los otros medicamentos en la base de datos.

Se observó un desequilibrio de caso / no caso entre 3.072 casos sospechosos de CV-RAM asociadas con ibrutinib y los aproximadamente 377.000 casos totales de CV-RAM reportados desde 2013, cuando la FDA aprobó el uso de ibrutinib en EE UU.

Hasta el 2 de enero de 2018, hubo 303 muertes relacionadas con siete entidades CV asociadas con la terapia con ibrutinib, dijo Joe-Elie Salem, MD, PhD, de la Sorbonne Université y del Hospital Pitié-Salpêtrière en París, Francia, y el Centro Médico de la Universidad Vanderbilt en Nashville y sus colegas.

Se observó una tasa de mortalidad del 21% en los pacientes con insuficiencia cardíaca asociada con ibrutinib, con una tasa de notificación (ROR) más de tres veces superior a la observada con otros medicamentos (ROR 3,5, P <0,0001). Este fue un nuevo hallazgo, informaron los investigadores en el Journal of the American College of Cardiology.

Los trastornos de la conducción, observados en 50 casos de bloqueo auriculoventricular, también se identificaron como una nueva complicación asociada con ibrutinib, con una tasa de mortalidad del 18% (ROR 3,5%, P <0,0001).

"La definición de estas toxicidades asociadas al ibrutinib es crítica, especialmente porque el ibrutinib se usa cada vez más en un entorno de primera línea y se combina con otros agentes", escribieron los investigadores. "En futuros ensayos clínicos con ibrutinib, hay que analizar cuidadosamente los eventos

cardiovasculares para que los pacientes en riesgo de sufrir estas complicaciones puedan identificarse con mayor precisión y se puedan desarrollar estrategias preventivas".

El análisis reveló que el 18-19% de los pacientes que tuvieron eventos del sistema nervioso central (SNC) durante la terapia con ibrutinib (ROR 3,7 para eventos hemorrágicos; ROR 2,2 para eventos isquémicos) murieron, así como el 10,6% de los pacientes que desarrollaron arritmias ventriculares (VA; ROR 4,7, P <0,0001 para todas).

Las arritmias supraventriculares (SVA) asociadas al ibrutinib mostraron una tasa de mortalidad del 10%, y se informaron 23 veces más frecuentemente que con los otros medicamentos (ROR 23,1, P <0,0001). El pronóstico fue significativamente peor cuando los pacientes que recibieron ibrutinib desarrollaron un evento del SNC y SVA al mismo tiempo, y se informaron 15 muertes en 52 casos (28,8%), dijeron los investigadores.

La hipertensión asociada a Ibrutinib no fue mortal, mostró el análisis. No se informaron tasas desproporcionadas de CV-RAM asociadas a ibrutinib para isquemia cardíaca, miocarditis, eventos tromboembólicos venosos, prolongación del intervalo QT o trastornos valvulares.

Aunque la SVA con fibrilación auricular fue el primer CV-RAM asociado con ibrutinib que se sobre notificó de manera significativa, el 66% de los 363 casos de fibrilación auricular ocurrieron sin factores de riesgo concomitantes de insuficiencia cardíaca como SVA, VA o hipertensión, anotaron los investigadores. Agregaron que esto sugiere "que ibrutinib podría jugar un papel directo".

Los investigadores también identificaron casi 1.000 casos de sospecha de SVA asociados a ibrutinib, y de ellos 11,9% se asociaron con insuficiencia cardíaca, 4,2% con eventos isquémicos y 3,4% con eventos hemorrágicos del SNC. Las tasas de SVA asociadas con ibrutinib aumentaron con el tiempo, y la mayoría se informaron en 2017. Los pacientes eran en su mayoría hombres y mayores de 70 años, y el 24% recibían concurrentemente tratamiento con betabloqueantes, mientras que el 6% tomaban otros tipos de antiarrítmicos.

"Debido a la necesidad frecuente de co-prescripción de medicamentos para controlar la frecuencia cardíaca, la profilaxis anticoagulante del accidente cerebrovascular y el riesgo de sangrado complicado por múltiples interacciones farmacológicas ... existe una necesidad clara y apremiante de mejorar el tratamiento de estos pacientes, lo que requiere una mejor comprensión de la fisiopatología de SVA inducida por ibrutinib", escribieron los investigadores.

Todos los tipos de cáncer se vieron afectados por informes desproporcionadamente más altos de CV-RAM en pacientes tratados con ibrutinib, mostraron los resultados. Los comúnmente más afectados fueron la leucemia linfocítica crónica (60% a 76%), los linfomas (20% a 24%) y la macroglobulinemia de Waldenstrom (4% a 15%).

El análisis también reveló que los informes de CV-RAM ocurrieron constantemente durante el año posterior al inicio de la terapia con ibrutinib. Los trastornos de la conducción se

desarrollaron dentro de los primeros 30 días de tratamiento, mientras que el tiempo de aparición de fibrilación auricular, arritmias ventriculares o insuficiencia cardíaca alcanzó su punto máximo después de 2 a 3 meses de tratamiento. La hipertensión tiende a ocurrir de 4 a 5 meses después de la primera dosis de ibrutinib.

Escribiendo en un editorial acompañante, Jutta Bergler-Klein, MD, de la Universidad de Medicina de Viena, señaló que el primer inhibidor covalente oral de la tirosina quinasa (BTK) de Bruton "se ha convertido en la piedra angular del tratamiento contemporáneo de cánceres con células B". Advirtió que "el beneficio neto de ibrutinib puede verse compensado por la mortalidad cardiovascular secuencial, que presumiblemente aumentará aún más con la terapia continúa requerida para abordar la enfermedad residual o la recaída".

Al igual que los autores del estudio, Bergler-Klein señaló los resultados de un reciente estudio comparativo de terapia de primera línea en pacientes mayores con leucemia linfocítica crónica no tratada. Aunque la supervivencia libre de progresión a los dos años fue del 87% en todos los brazos de tratamiento, el número de muertes súbitas fue mayor en los brazos que recibieron tratamiento con ibrutinib que en el grupo de control que recibió quimio inmunoterapia.

"Durante la terapia con ibrutinib, se debe considerar hacer una evaluación cardíaca cuidadosa y monitorear el electrocardiograma, porque los pacientes pueden estar asintomáticos a pesar de las arritmias o de la insuficiencia cardíaca en desarrollo", aconsejó Bergler-Klein.

"El objetivo del nuevo campo de la cardio-oncología es apoyar las terapias oncológicas que salvan vidas en pacientes cardíacos", enfatizó, y agregó: "Los ensayos futuros deben abordar qué terapias cardíacas logran la continuación óptima de ibrutinib a pesar de, por ejemplo, la fibrilación auricular, la hipertensión, la insuficiencia cardíaca o los trastornos de la conducción".

Notas: El estudio fue financiado por la Alianza Nacional Francesa para las Ciencias de la Vida y la Salud. Salem no reveló relaciones relevantes con la industria; los coautores revelaron múltiples relaciones relevantes con la industria. Bergler-Klein no reveló relaciones relevantes con la industria.

Bibliografía

Salem J-E, et al "Cardiovascular Toxicities Associated With Ibrutinib" J Am Coll Cardiol 2019; DOI: 10.1016/j.jacc.2019.07.056.
Bergler-Klein J "Real-Life Insight Into Ibrutinib Cardiovascular Events: Defining the Loose Ends" J Am Coll Cardiol 2019; DOI: 10.1016/j.jacc.2019.07.057.

Nivolumab (Opdivo): informe de infección gastrointestinal o reactivación por citomegalovirus (Nivolumab (Opdivo): reports of cytomegalovirus (CMV) gastrointestinal infection or reactivation)

Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, 18 de octubre de 2018

<https://www.gov.uk/drug-safety-update/nivolumab-opdivo-reports-of-cytomegalovirus-cmv-gastrointestinal-infection-or-reactivation>

Traducido por Salud y Fármacos

Hay que investigar a los pacientes que reciben nivolumab y presentan diarrea u otros síntomas de colitis, y a aquellos con colitis relacionada con el sistema inmunitario que no responden al tratamiento con esteroides para excluir otras causas, incluyendo las infecciones por el citomegalovirus (CMV).

Consejos para los profesionales de la salud:

- Se sabe que la colitis ocurre comúnmente en pacientes tratados con nivolumab; aconsejen a los pacientes que se comuniquen con su profesional de la salud de inmediato si experimentan síntomas de colitis (incluyendo diarrea, sangre en las heces o dolor abdominal)
- Si los pacientes que reciben nivolumab presentan diarrea o colitis, investiguen sus posibles causas, incluyendo las infecciones; realice un análisis de infección en heces y descarte la infección por citomegalovirus (CMV)
- Para los pacientes con colitis relacionada con el sistema inmune que es resistente a los corticosteroides, sólo se debe considerar el uso de un agente inmunosupresor adicional cuando se haya excluido otras causas mediante pruebas de laboratorio apropiadas y exámenes adicionales (incluyendo el cribaje del CMV mediante PCR viral en la biopsia, y para otros virus, bacterias y parásitos)
- Informe las sospechas de reacciones adversas a medicamentos asociadas con nivolumab al Esquema de la tarjeta amarilla

Revisión de informes de CMV asociados con nivolumab

El nivolumab (Opdivo ▼) es un inhibidor del punto de control inmunológico que se utiliza en el tratamiento de varios tipos de cáncer. Está indicado como monoterapia o en combinación con ipilimumab. El ipilimumab (Yervoy) también se ha asociado con la infección o reactivación gastrointestinal del CMV (Ver Drug Safety Update de enero 2019). Hasta julio de 2019, se estima que la exposición de pacientes a nivolumab acumulada a nivel mundial, como monoterapia o terapia combinada, es de 430.000 pacientes [1].

Una revisión europea de los informes de ensayos clínicos y espontáneos recibidos hasta el 31 de agosto de 2018 identificó 20 casos graves en todo el mundo que sugieren infección por citomegalovirus (CMV) o reactivación asociada a la monoterapia con nivolumab. Se notificaron otros ocho casos de infección por CMV o hepatitis por CMV asociadas con la terapia combinada de nivolumab e ipilimumab. Del total de 28 casos graves con nivolumab y nivolumab más ipilimumab, se sospecha que 18 eran infecciones gastrointestinales por CMV (10 casos para nivolumab y 8 casos para nivolumab más ipilimumab).

Los 20 casos graves de infección por CMV o reactivación asociados con la monoterapia con nivolumab describieron pacientes que experimentaron infección por CMV (n=12), enterocolitis por CMV (n=3), prueba de CMV positiva (n=3) y colitis por CMV (n=2). La mayoría de los casos fueron en hombres (n=17) y la edad de los pacientes osciló entre 40 y 81 años (edad media 67 años). El tiempo de inicio desde la primera dosis de nivolumab, cuando se indicó, varió de 15 a 205 días (mediana de inicio 114 días; según 12 informes).

Cuando se informó, cuatro casos tuvieron un desenlace fatal (tres muertes enumeraron infección por CMV y una colitis por CMV), los pacientes se recuperaron en seis casos, un paciente se recuperó con secuelas y otro seguía recuperándose (se desconoce si en estos casos informados se suspendió el medicamento). De los cuatro informes fatales, en el Reino Unido se recibió un informe de colitis y hemorragia inducidas por CMV asociadas con nivolumab. El paciente estaba siendo tratado con nivolumab para el linfoma de Hodgkin clásico. El paciente tenía antecedentes médicos de colitis, cáncer rectal y extirpación de intestino grueso.

Riesgo de diarrea severa y colitis con nivolumab

La diarrea es una reacción farmacológica adversa que frecuentemente se asocia con nivolumab. En ensayos clínicos de monoterapia con nivolumab, el 13% de los pacientes tenían diarrea, colitis o deposiciones frecuentes. La mayoría de los casos fueron de leves a moderados (grado 1 o 2), pero se notificaron casos graves (grado 3) en el 21% de estos pacientes. En estos estudios no se informaron casos fatales o mortales (grado 4 o 5).

La mediana del tiempo hasta el inicio de la diarrea fue de 1,8 meses (rango 0–26,6). Los casos se resolvieron en casi todos los pacientes (88%), con un tiempo medio de resolución de 2 semanas (se incluyó asesoramiento sobre el manejo de la colitis en el protocolo del estudio). Las reacciones gastrointestinales también pueden ocurrir cuando se usa nivolumab en combinación con ipilimumab, consulte el resumen de las características del producto.

Las recomendaciones de manejo de la diarrea o la colitis se proporcionan en el resumen de las características del producto y dependen de la gravedad de los síntomas. La diarrea o la colitis que ocurren después del inicio de nivolumab debe evaluarse de inmediato para excluir causas infecciosas u otras causas alternativas. Para la diarrea grave o potencialmente mortal (grado 3 y 4) y la colitis relacionada con el sistema inmune, el nivolumab debe suspenderse de forma permanente e iniciarse un tratamiento sistémico con corticosteroides intravenosos en dosis altas.

En pacientes con colitis relacionada con el sistema inmune que son refractarios a los corticosteroides, la adición de un agente inmunosupresor sólo debe considerarse si se han excluido otras causas, incluida la infección por CMV o su reactivación.

Nota

1. Entregado por Bristol-Myers Squibb a MHRA, Agosto de 2019

Propecia. El tribunal dejó que Merck mantuviera secretos los riesgos de un medicamento popular (*Court let Merck hide secrets about a popular drug's risks*)

Dan Levine

Reuters, 11 de septiembre de 2019

<https://www.reuters.com/investigates/special-report/usa-courts-secrecy-propecia/>

Traducido por Salud y Fármacos

Las demandas afirman que el medicamento para la calvicie Propecia causa problemas sexuales y depresión. El juez selló la

evidencia, descubierta por Reuters, que sugiere que el fabricante minimizó los efectos secundarios. Una viuda quiere que se sepa la verdad.

Cuando Kelly Pfaff llegó a casa después de llevar a su hijo a la escuela, ya era demasiado tarde.

Se suponía que su esposo, John, llevaría a su hija de cuatro años a la escuela. Pero la niña y la niñera todavía estaban en la casa de los Pfaff, cerca de San Diego. Así lo estaban la billetera, el teléfono celular y el anillo de bodas de John. John se había ido.

Kelly estaba alarmada, pero no sorprendida. Durante cuatro años, había visto a su esposo, que llegó a ser un exitoso ejecutivo de tecnología de la información, ávido esquiador y padre cariñoso, caer inexplicablemente en la desesperación.

Había comenzado con estado de ánimo sombrío y de mal humor. Luego perdió interés en el sexo. Su esposa le preguntó si estaba teniendo una aventura. "No ... Algo no está bien ahí abajo", dijo Kelly a su marido. Empezó a experimentar ataques de pánico.

Sospechaba que la causa podría haber sido Propecia, el popular medicamento Merck & Co que había estado tomando para tratar la pérdida de cabello cuando comenzaron sus problemas. Dejó de tomar las píldoras, pero aun así no podía dormir, y tenía momentos arbitrarios de ira contra los niños. Comenzó a hablar de suicidarse.

En la mañana del 5 de marzo de 2013, unos 45 minutos antes de que su esposa llegara a casa, John Pfaff se subió a las vías del ferrocarril a una cuadra de distancia y se cruzó en el camino de un tren Amtrak en dirección sur. Murió por el impacto.

Kelly Pfaff culpa a Merck de la muerte de su esposo a los 40 años. En una demanda presentada en 2015 alega que hacía años que la compañía farmacéutica sabía, pero ocultaba al público que Propecia podía causar disfunción sexual persistente y la depresión que condujo al suicidio de su esposo un año después de que hubiera dejado de tomar el medicamento.

John Pfaff no fue el único hombre que experimentó problemas sexuales después de tomar Propecia. La demanda de su viuda fue una de las más de 1.100 presentadas en EE UU que se consolidaron en el llamado litigio multidistrital (MDL) en un tribunal federal de Brooklyn, Nueva York. Acusan a Merck de no advertir adecuadamente a los pacientes sobre los posibles efectos secundarios del medicamento y su duración.

Merck, en las declaraciones a la corte, ha negado las acusaciones y declinó hacer más comentarios sobre el caso de Pfaff. En una declaración a Reuters, Merck dijo que "respalda la seguridad y eficacia de Propecia", y señaló que el medicamento se ha recetado de manera segura a millones de hombres desde fines de la década de 1990. Si bien la etiqueta del medicamento enumera la disfunción eréctil y otros problemas sexuales como posibles efectos secundarios en un pequeño porcentaje de hombres, la compañía rechaza las acusaciones de que Propecia hace que esos problemas persistan cuando los hombres dejan de tomarlo o que puede provocar problemas de salud mental. Merck dice que los síntomas en sí mismos podrían deberse a una variedad de factores.

Sin embargo, los documentos confidenciales revisados por Reuters acusan a Merck de exagerar el historial de seguridad del medicamento.

Citando comunicaciones internas de la compañía, estos informes legales presentados por los abogados de los demandantes alegan que, en las revisiones a la etiqueta original del medicamento de 1997, Merck subestimó la cantidad de hombres que experimentaron síntomas sexuales en ensayos clínicos y cuánto tiempo duraron esos síntomas. Otros documentos muestran que Merck sabía desde hace aproximadamente 20 años que las ventas

del medicamento sufrirían si el público se enterara de los posibles efectos a largo plazo de Propecia en la salud sexual de los hombres.

En una sección retractada de la moción de uno de los demandantes, revisada por Reuters, se cita la correspondencia de un ejecutivo de Merck que se opuso a lo que describió como información "engañosa" sobre la incidencia de disfunción sexual en hombres que toman Propecia. Esa información se colocó en la etiqueta del medicamento a pesar de sus comentarios, dice el documento de la corte, y permanece allí hoy.

Precauciones

Acetaminofén/paracetamol. Un estudio financiado por los NIH sugiere que la exposición al paracetamol durante el embarazo se relaciona con un mayor riesgo de TDAH y autismo (*NIH-funded study suggests acetaminophen exposure in pregnancy linked to higher risk of ADHD, autism*)

NIH, 30 de octubre de 2019

<https://www.nih.gov/news-events/news-releases/nih-funded-study-suggests-acetaminophen-exposure-pregnancy-linked-higher-risk-adhd-autism>

Traducido por Salud y Fármacos

La exposición a acetaminofeno (o paracetamol) en el útero puede aumentar el riesgo de que el niño desarrolle un trastorno por déficit de atención / hiperactividad y trastorno del espectro autista, sugiere un estudio financiado por los Institutos Nacionales de Salud y la Agencia de Investigación y Calidad de la Atención Médica (Agency for Health Care Research and Quality). El estudio fue realizado por Xiaobing Wang, MD de la Escuela de Salud Pública Bloomberg de la Universidad Johns Hopkins, Baltimore, y sus colegas. Aparece en JAMA Psychiatry.

El trastorno por déficit de atención / hiperactividad (TDAH) consiste en un patrón de hiperactividad y comportamiento impulsivo. El trastorno del espectro autista (TEA) es un trastorno complejo del desarrollo que afecta la forma en que una persona se comporta, interactúa con los demás y aprende.

Los investigadores analizaron datos de la Cohorte de Nacimientos de Boston, un estudio a largo plazo de los factores que influyen en el embarazo y el desarrollo infantil. Recolectaron sangre del cordón umbilical de 996 nacimientos y midieron la cantidad de acetaminofeno y dos de sus subproductos en cada muestra. Para cuando los niños tenían un promedio de 8,9 años, el 25,8% había sido diagnosticado solamente con TDAH, el 6,6% sólo con TEA y 4,2% con TDAH y TEA. Los investigadores clasificaron la cantidad de acetaminofeno y sus subproductos en las muestras en tercios, de menor a mayor. En comparación con el tercio más bajo, el tercio medio de exposición se asoció con aproximadamente 2,26 veces el riesgo de TDAH. El tercio más alto de exposición se asoció con 2,86 veces el riesgo. Del mismo modo, el riesgo de TEA fue mayor para aquellos en el tercio medio (2,14 veces) y el tercio más alto (3,62 veces).

Los autores concluyen que sus resultados respaldan estudios anteriores que relacionan la exposición al acetaminofeno en el útero con el TDAH y el TEA, y subrayan la necesidad de hacer

investigación adicional. La FDA insta a considerar cuidadosamente esta información antes de usar cualquier medicamento para aliviar el dolor durante el embarazo.

Los fondos para que el NIH hiciera el estudio fueron proporcionados por el Instituto Nacional Eunice Kennedy Shriver de Salud Infantil y Desarrollo Humano (NICHD), el Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas y el Instituto Nacional de Ciencias de Salud Ambiental

Bibliografía.

Ji, Y, et al. Association of cord plasma biomarkers of in utero acetaminophen exposure with risk of attention deficit/hyperactivity disorder and autism spectrum disorder in childhood. JAMA Psychiatry.2019.

Inhibidores de la Bomba de Protones. El uso continuo de IBP aumenta el riesgo de gastroenteritis viral. Se debe controlar la necesidad de terapia, sugiere un estudio con una gran muestra (*Ongoing PPI use ups risk of viral gastroenteritis. Need for ongoing therapy should be monitored, large study suggests*)

Diana Swift, Contributing Writer

Medpage Today, 27 de noviembre de 2019

<https://www.medpagetoday.com/gastroenterology/gerd/83588>

Traducido por Salud y Fármacos

El uso continuo de inhibidores de la bomba de protones (IBP) parece aumentar el riesgo de gastroenteritis viral aguda (GVA) durante los períodos de alta circulación de virus entéricos, sugirió un estudio de una gran cohorte francesa.

Ana-Maria Vilcu, MSMS de la Universidad de la Sorbona en París y sus colegas, documentaron en un artículo publicado en JAMA Network Open, que el riesgo relativo ajustado (aRR) de gastroenteritis aguda para todas las edades fue 1,81 veces mayor (IC 95% 1,72-1,90) en los 233.596 pacientes que recibieron terapia IBP continua que en los 626.887 pacientes que no la recibieron.

Este riesgo fue mayor entre los adultos de 65 a 74 años (ARR 2,19; IC del 95%: 1,98 a 2,2), y los autores notaron que no surgió asociación entre el uso continuo de IBP y la aparición de GVA en pacientes menores de 45 años.

En un comentario adjunto, Mina Tadrous, PharmD, MS, PhD, del Women's College Hospital en Toronto, y sus colegas, escribieron

que es muy importante preguntar a los pacientes sobre todos los medicamentos que consumen, incluyendo los medicamentos de venta libre, y entender por qué un paciente está utilizando un IBP. Esta información es clave para "identificar la necesidad de deprescribir y reducir los efectos adversos de los medicamentos".

Escribieron que los médicos deben asegurarse de que los beneficios esperados de los IBP prescritos compensan los riesgos de usar la dosis efectiva más baja durante el período más corto. Tadrous y coautores señalaron que es frecuente que los IBP se utilicen innecesariamente a largo plazo y fuera de etiqueta, y un estudio encontró que en EE UU los expedientes clínicos de hasta el 65% de los pacientes hospitalizados no incluían documentación actualizada que indicara la necesidad de utilizar estos supresores de ácido, lo que genera preocupación por los riesgos de la polifarmacia.

Agregaron que la investigación aporta "información importante relacionada con la gran cantidad de pacientes de alto riesgo que usan IBPs y si la terapia está indicada a largo plazo", y que los resultados "añaden a la creciente literatura que respalda la importancia de la deprescripción de IBP para reducir sus posibles efectos adversos".

Vilcu y sus coautores escribieron que varias investigaciones previas han reportado una asociación entre los IBPs y las infecciones entéricas bacterianas, como la infección aislada y recurrente por *Clostridium difficile*. Al reducir la secreción de ácido clorhídrico en el estómago, estos agentes pueden promover el crecimiento de la microflora gastrointestinal, aumentar la translocación bacteriana, alterar el microbioma gastrointestinal y debilitar el sistema inmunitario, explicó el equipo.

Detalles del estudio

Para el análisis, el equipo identificó a los pacientes que habían tenido al menos un episodio de GVA durante una epidemia de gastroenteritis aguda en el invierno 2015-2016 en Francia. Utilizaron un algoritmo previamente validado en una base de datos de dispensación de medicamentos en 7.000 farmacias comunitarias que se habían prescrito en los servicios de atención ambulatoria.

La mediana de edad de los pacientes en cada grupo fue de aproximadamente 70 años, y aproximadamente el 56% eran mujeres. Se identificó al menos un episodio epidémico en 3.131 pacientes (1,3%) que recibieron terapia con IBP y en 4.327 pacientes (0,7%) que no recibieron terapia con IBP. La mayor incidencia de GVA ocurrió en la semana 3 de 2016, y el período epidémico duró desde la semana 1 de 2016 hasta la semana 5 (del 4 de enero al 7 de febrero). El período preepidémico duró del 26 de septiembre de 2015 al 3 de enero de 2016; y el período posterior a la epidemia duró del 8 de febrero de 2016 al 17 de mayo de 2016.

El aRR de la gastroenteritis aguda fue más alto entre adultos de 65 a 74 años, seguido de adultos de 75 años o más (aRR 1,98, IC 95% 1,81-2,15) y adultos de 45-64 (aRR 1,66, IC 95% 1,54-1,80).

El análisis también encontró una asociación general significativa continua entre los antagonistas del receptor de histamina 2, como la ranitidina (Zantac), y la aparición de GVA en 1.681 pacientes

expuestos versus 4.739 pacientes no expuestos (aRR 2,08, IC 95% 1,27-3,39).

Vilcu y sus colegas destacaron la necesidad de más investigación para confirmar la asociación IBP-GVA y examinar los mecanismos fisiopatológicos detrás de ella.

Según los investigadores, las limitaciones del estudio incluían la falta de disponibilidad de diagnósticos, de modo que el estado de GVA dependía únicamente de los datos de dispensación de medicamentos, aunque los medicamentos GVA no son específicos de la enfermedad; como las dosis reales no se conocían, no fue posible evaluar ninguna relación dosis-respuesta; y el riesgo de un seguimiento incompleto del paciente puede haber resultado en una clasificación errónea del resultado o del estado de exposición.

Además, la "definición de exposición estricta" que se utilizó en el estudio podría haber excluido a algunos individuos que consumen IBP de forma continua, y no había información disponible sobre posibles factores de confusión tales como características sociodemográficas, consumo de alimentos, contactos potencialmente contagiosos, índice de masa corporal, tabaquismo y consumo de alcohol. Finalmente, aunque los pacientes a los que se les recetaron antibióticos junto con fármacos GVA no se contabilizaron como casos de GVA, no se tuvieron en cuenta otros eventos que hubieran podido resultar en la administración de antibióticos.

El estudio fue apoyado por el Instituto Nacional de Salud e Investigación Médica de Francia y la Universidad de la Sorbona.

Vilcu y sus coautores informaron no tener conflictos de intereses.

Tadrous informó no tener conflictos de interés, un coautor había recibido fondos de Pfizer, pero no se relacionaban con el comentario.

Fuentes

Vilcu A-M, et al "Association between acute gastroenteritis and continuous use of proton pump inhibitors during winter periods of highest circulation of enteric viruses" JAMA Netw Open 2019; DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2019.16205.
Secondary Source

Hayes KN, et al "Further evidence to monitor long-term proton pump inhibitor use" JAMA Netw Open 2019; DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2019.16184.

Metformina. Detección de nitrosaminas en medicamentos con metformina

AEMPS, 6 de diciembre de 2019

<https://www.aemps.gob.es/informa/notas-informativas/medicamentos-uso-humano-3/calidad/2019-calidad/informacion-sobre-la-deteccion-de-impurezas-en-medicamentos-con-metformina/?lang=en>

La AEMPS informa de la detección de nitrosaminas en algunos lotes de medicamentos que contienen metformina. Las Agencias europeas trabajan para evaluar las implicaciones de este hallazgo. Mientras concluye esta evaluación, la AEMPS informa a

profesionales sanitarios y pacientes que actualmente no hay justificación para suspender los tratamientos con metformina.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) y el resto de las agencias europeas han tenido conocimiento de la detección de trazas de la impureza N-Nitrosodimetilamina (NDMA) en un pequeño número de lotes de algunos medicamentos de fuera de la Unión Europea (UE) que contienen metformina.

Esta información va a hacerse pública hoy en diferentes países a través de notas informativas de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y de las agencias de medicamentos nacionales, por lo que es necesario que pacientes y profesionales sanitarios dispongan de información puntual de la situación en nuestro país.

A partir de los datos disponibles, las autoridades europeas estamos trabajando conjuntamente con los laboratorios farmacéuticos para analizar y controlar los medicamentos comercializados en la UE. En la actualidad, no hay datos que indiquen que hay medicamentos afectados en la UE.

Como ha sucedido con otros medicamentos en los que se han detectado estas sustancias, los niveles de NDMA detectados en los medicamentos afectados son muy bajos y estarían por debajo de los límites de exposición aceptables para otras fuentes, como pueden ser los alimentos o el agua. La AEMPS publicará información actualizada a medida que esté disponible.

Mientras finaliza esta evaluación, se aconseja a los pacientes que continúen tomando sus medicamentos con metformina como lo hacen habitualmente. Los riesgos derivados de no tratar adecuadamente la diabetes superan ampliamente cualquier posible efecto de la NDMA a los bajos niveles observados en los ensayos realizados. Es importante también que los profesionales sanitarios informen a los pacientes sobre la importancia de seguir el tratamiento y controlar adecuadamente su diabetes.

La metformina se emplea, sola o en combinación con otros medicamentos, en el tratamiento de la diabetes tipo 2. Habitualmente, es el tratamiento de elección para pacientes con esta enfermedad y funciona reduciendo la producción de glucosa por el organismo y su absorción intestinal.

Información a pacientes y profesionales sanitarios

• Pacientes

- La metformina es un medicamento eficaz para controlar los niveles de glucosa en sangre
- Continúe tomando su medicación para controlar la diabetes.
- Interrumpir el tratamiento podría producir que su diabetes se descompense y aparezcan síntomas causados por los niveles altos de glucosa en la sangre, como sed excesiva, somnolencia o visión borrosa.
- Las complicaciones a largo plazo de la diabetes mal controlada incluyen enfermedades cardíacas, problemas neurológicos, daño renal, problemas oculares y pie diabético, que podría conllevar amputaciones.

• Profesionales sanitarios:

- Continúe prescribiendo los medicamentos con metformina como siempre y espere a recibir nueva información de las autoridades sanitarias.
- Aconseje a sus pacientes que no interrumpan el tratamiento para la diabetes.
- Recuerde a sus pacientes la importancia de mantener un buen control de la diabetes.

Como la AEMPS ha informado previamente en relación con otros medicamentos, la NDMA está clasificada como un probable carcinógeno en humanos en base a estudios en animales. Está presente en algunos alimentos y en algunas fuentes de agua, pero no se espera que cause ningún daño cuando se ingiere en cantidades muy pequeñas.

El último año, se detectaron la NDMA y otras impurezas del mismo tipo (llamadas genéricamente nitrosaminas) en algunos medicamentos para el tratamiento de la hipertensión conocidos como “sartanes”. Después de la revisión de estos medicamentos, en septiembre de 2019, las autoridades iniciaron un procedimiento por el que se solicitaba a los laboratorios que adoptasen medidas para evitar la presencia de nitrosaminas en los medicamentos de uso humano, incluyendo la metformina, y que informasen a las autoridades sobre cualquier hallazgo de estas impurezas en sus medicamentos de manera inmediata.

Este procedimiento, conocido como procedimiento de arbitraje por el Artículo 5(3), está aún en curso y se aplicará para supervisar las actuaciones de los laboratorios y para evaluar los datos de metformina. El adelanto de los controles para la metformina en la UE es parte de este procedimiento ya en curso.

La EMA y las agencias de medicamentos nacionales, junto a otras autoridades internacionales y el European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare (EDQM), intercambian información continuamente sobre impurezas como la NDMA, adoptando medidas para proteger la salud de los pacientes y reafirmar la calidad de los medicamentos. La AEMPS seguirá informando puntualmente de todos los hallazgos relevantes en el curso del procedimiento de revisión.

Pentosano polisulfato sódico. Un nuevo estudio agrega preocupación por si el tratamiento de una afección que causa dolor de la vejiga se relaciona con un problema ocular que afecta la visión (*New study adds concern that medication to treat painful bladder condition linked to vision-threatening eye condition*)

Robert Glatter, MD

Forbes, 17 de octubre de 2019

<https://www.forbes.com/sites/robertglatter/2019/10/17/new-study-adds-concern-that-medication-to-treat-painful-bladder-condition-linked-to-vision-threatening-eye-condition/#3eb15d671bf6>

Traducido por Salud y Fármacos

Se sigue acumulando evidencia de que un medicamento que se ha recetado durante décadas para tratar la cistitis intersticial (CI), una afección dolorosa de la vejiga se relaciona con la lesión y la toxicidad de la retina. La retina es el tejido sensible a la luz que está en la parte posterior del ojo y nos permite ver.

Un estudio de 2018 realizado por Nieraj Jain, MD, Profesor Asistente de Oftalmología, Facultad de Medicina de la Universidad de Emory, Centro de Ojos Emory, informó dificultades de lectura y cambios visuales, especialmente cuando no hay mucha luz, en seis pacientes que habían estado tomando Elmiron (pentosano polisulfato sódico, PPS) durante un promedio de 15 años (rango de 12-20 años).

Jain descubrió que en este grupo de seis pacientes (mediana de edad 60; rango de edad 37-62) todos tenían cambios atípicos en su mácula, la parte central de la retina que nos permite tener una visión central clara. Los pacientes describieron dificultad para leer con poca luz y disminución de la agudeza visual central. Los pacientes se sometieron a pruebas genéticas para determinar si había alguna base hereditaria para la pérdida de la retina, sin que se evidenciara la presencia de un vínculo en ninguno de ellos. Aparte de Elmiron, no se encontró ninguna etiología clara en su historial médico que explicara los cambios retinianos encontrados en los seis pacientes. Esto llevó a los investigadores a emitir en 2018 una advertencia de que el uso a largo plazo de Elmiron podría provocar daños en la retina.

En mayo de 2019, los mismos investigadores informaron sobre otros 10 pacientes (rango de edad de 38-68 años) con cambios similares en la retina, y presentaron esos casos en la reunión anual de la Asociación Estadounidense de Urología de 2019. Los autores concluyeron que los cambios estructurales en la retina ciertamente estaban presentes, afirmando que no sabían si al suspender el medicamento revertirían los cambios observados.

Esta preocupación constante llevó a los investigadores de Kaiser Permanente en el norte de California a estudiar este fenómeno más a fondo en sus propios pacientes que toman este medicamento.

Descubrieron que aproximadamente el 25% de sus pacientes con una exposición significativa a Elmiron mostraban evidencias claras de daño retiniano. La preocupación es que la toxicidad de este medicamento también parece imitar otras afecciones retinianas bien conocidas, como la degeneración macular relacionada con la edad (DMAE) o una afección retiniana poco común conocida como distrofia de patrón.

La investigación se presentó la semana pasada en AAO 2019, la 123ª Reunión Anual de la Academia Americana de Oftalmología.

La cistitis intersticial (CI) es una causa de dolor implacable en la vejiga y las regiones pélvicas de la parte inferior del abdomen. Se estima que en EE UU al menos un millón de personas, en su mayoría mujeres, sufren este doloroso problema. Si bien existen otros enfoques farmacológicos (AINes, antihistamínicos, terapia de instilación de la vejiga) y conductuales, Elmiron es el único medicamento aprobado por la FDA para tratar esta afección dolorosa e incapacitante. Funciona de manera efectiva al formar una capa protectora en el revestimiento interno de la vejiga que reduce la irritación que producen las sustancias presentes en la orina. Dado que es un medicamento de primera línea que se ha utilizado durante muchas décadas, se cree que al menos varios cientos de miles de personas han estado probablemente expuestas al medicamento.

Robin A. Vora, MD, Consultor en Medical Retina, Presidente de Oftalmología, Kaiser Permanente, Norte de California y colegas

(Amar Patel, MD y Ronald Melles, MD) describieron a una mujer tratada con Elmiron a largo plazo que fue diagnosticada erróneamente con distrofia de retina, un problema genético que ocasiona la pérdida progresiva de la visión que puede conducir a ceguera permanente. Preocupados porque más pacientes pudieran verse afectados, decidieron evaluar a los 4,3 millones de pacientes de Kaiser.

Al buscar en la base de datos, identificaron 140 pacientes que habían tomado un promedio de 5.000 píldoras en un período de 15 años. Noventa y un pacientes de los 140 fueron evaluados. Los investigadores tomaron capturaron imágenes de la retina y las calificaron como normales, posible anomalía o anomalía. La toxicidad involucró a células especializadas que se conocen como el epitelio pigmentado de la retina (EPR), que son las que ayudan a nutrir las células de la mácula. Veintidós de los 91 pacientes mostraron signos claros de toxicidad por medicamentos. La tasa de toxicidad aumentó con la cantidad de medicamento consumido, del 11% de los que tomaron 500 a 1.000 gramos al 42% de los que tomaron 1.500 gramos o más.

"Es lamentable", dijo Vora. "Usted tiene un paciente con una enfermedad crónica como la cistitis intersticial, para la cual no hay cura ni tratamiento efectivo. Se les recetan estos medicamentos porque se cree que tienen pocos efectos secundarios y pocos riesgos, y nadie vuelve a pensar en ello: año tras año, la cantidad de píldoras que toman aumenta y aumenta".

Debido a que aún no hay datos completos disponibles para orientar el tratamiento, Vora recomienda que los pacientes asintomáticos y que no muestren signos de toxicidad en la retina sean examinados para detectar daños en la retina al menos una vez al año. Los pacientes que muestren signos de toxicidad deben conversar con su proveedor de atención médica para dejar de tomar el medicamento.

Los urólogos y ginecólogos son los principales proveedores médicos de los pacientes con CI. Elizabeth Kavalier, uróloga del Hospital Lenox Hill en la ciudad de Nueva York, sugirió hacer una vigilancia activa de la retina en los pacientes con CI.

"El impacto de la CI en la vida de las personas que lo padecen no se puede minimizar", dijo. "En las mujeres con buena respuesta a Elmiron, que viven sin dolor crónico e incesante, tal vez deberían realizarse exámenes retinianos anuales o bianuales".

El mecanismo detrás de la toxicidad no está claro, pero podría involucrar la producción de un metabolito de Elmiron que sea tóxico para la retina. El equipo de Jain ha sugerido que un componente de Elmiron, un glicosaminoglicano (GAG) con una carga altamente negativa, también puede desempeñar un papel potencial en la lesión de la matriz interfotorreceptora en la mácula. Otra investigación realizada por Singh y sus colegas de la Clínica Cleveland ha sugerido que Elmiron actúa como un antagonista de las vías de señalización relacionadas con el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), una proteína integral para el mantenimiento y la función retiniana. No hay ninguna investigación que haya aclarado aún el mecanismo exacto.

Jain ha estado en contacto con la FDA, que está al tanto de sus investigaciones y otras que vinculan a Elmiron con la lesión de la retina. Hasta la fecha, la FDA no ha tomado ninguna medida ni

ha emitido ninguna alerta con respecto a la toxicidad del medicamento.

Los investigadores expresan preocupación creciente porque la afección de estos pacientes es única, y no se parece a ninguna otra maculopatía hereditaria o adquirida. En este momento, existe una asociación o vínculo entre la exposición al PPS y la maculopatía, pero no se ha establecido una relación definitiva de causa y efecto. La pregunta más amplia es si los problemas visuales pueden ser un efecto no reconocido de CI; hasta el momento no se han realizado estudios para vincular estas dos condiciones.

Si los cambios se detectan temprano, no está claro si el daño retiniano es reversible al suspender el medicamento. Se requerirá monitoreo a largo plazo para determinarlo. Según Vora y Jain, la vigilancia estrecha es crítica para aquellos sin evidencia clara de daño que actualmente están tomando el medicamento. Sin embargo, en etapas posteriores, la toxicidad puede parecerse a la degeneración macular atrófica seca (DMAE) en etapa tardía y provocar la pérdida permanente de la visión.

Privación de andrógenos. Tratamientos hormonales comunes relacionados con ritmos cardíacos anormales y muerte súbita en hombres tratados por cáncer de próstata (*Common hormonal treatments linked to abnormal heart rhythms and sudden death in men being treated for prostate cancer*)

Charlie Schmidt

Harvard Medical School, 20 de septiembre de 2019

<https://www.health.harvard.edu/blog/common-hormonal-treatments-linked-to-abnormal-heart-rhythms-and-sudden-death-in-men-being-treated-for-prostate-cancer-2019092017875>

Traducido por Salud y Fármacos

Los tratamientos para el cáncer de próstata avanzado que suprimen la testosterona, una hormona (también llamada andrógeno) que impulsa el crecimiento y la diseminación de las células malignas, se denominan colectivamente terapias de privación de andrógenos o ADT. Estas terapias pueden extender significativamente la esperanza de vida en los hombres que padecen la enfermedad, pero también experimentan una variedad de efectos secundarios desafiantes.

En 2004, el Dr. Marc Garnick, profesor de medicina Gorman Brothers en la Escuela de Medicina de Harvard y en el Centro Médico Beth Israel Deaconess, y editor jefe de HarvardProstateKnowledge.org, informó que, en algunos hombres, un medicamento ADT llamado aberelix alarga el tiempo que tardan las células cardíacas para recargarse eléctricamente entre los latidos (el intervalo QT, cuya longitud se determina con el uso de un electrocardiograma). Los intervalos QT prolongados son preocupantes porque, en raras ocasiones, inducen ritmos cardíacos potencialmente fatales. De hecho, la FDA retiró varios medicamentos del mercado después de que se asociaran con el alargamiento del intervalo QT, lo que condujo a casos documentados de arritmias cardíacas fatales o no fatales. En estos casos, la decisión de retirar un medicamento se basa en la solidez de la evidencia que se asocia con este tipo de resultados cardíacos.

Ahora, un equipo de investigación francés informa que muchas formas ampliamente utilizadas de ADT están vinculadas a este tipo de efectos secundarios cardíacos y sus posibles consecuencias. El estudio fue dirigido por el Dr. Joe-Elie Salem, cardio-oncólogo de la Universidad de la Sorbona en París.

Uno de los efectos normales de la testosterona en el cuerpo es acortar los intervalos QT. Salem sabía por investigaciones anteriores que los intervalos son más largos, y el riesgo de ataques cardíacos potencialmente fatales es mayor, en mujeres que en hombres, posiblemente porque las mujeres tienen niveles más bajos de testosterona que los hombres.

¿La ADT, al suprimir la testosterona, elevaría el riesgo para los hombres igual como lo hacen naturalmente los niveles bajos de esta hormona en las mujeres? Esta es la pregunta que el Dr. Salem y su equipo querían responder.

Para averiguarlo, revisaron una base de datos global de más de 17 millones de reacciones adversas a medicamentos informadas por médicos, pacientes y compañías farmacéuticas entre 1967 y 2018.

Su investigación mostró que siete de las 10 terapias hormonales evaluadas se asociaron desproporcionadamente con intervalos QT prolongados, ritmos cardíacos anormales o muerte súbita. El vínculo con la muerte súbita fue más fuerte con la enzalutamida, un fármaco ADT de segunda generación que se utilizan cuando los fármacos supresores de testosterona más débiles de primera línea fracasan.

Se desconoce la frecuencia de QT prolongado, ritmos cardíacos anormales o muerte súbita entre los hombres que toman terapia hormonal en la población general. Pero en un correo electrónico, el Dr. Salem escribió que la incidencia combinada es "probablemente baja, menos del 1%".

Es importante destacar que la tendencia hacia intervalos QT prolongados responde a una variedad de causas, y algunos hombres nacen con él, esto se conoce QT largo congénito. El Dr. Salem y sus colegas están planeando un estudio que esperan permita a los médicos predecir de antemano qué hombres enfrentan el mayor riesgo de presentar estos problemas cardíacos cuando toman supresores de hormonas.

Mientras tanto, el Dr. Salem recomienda que los hombres se hagan un electrocardiograma basal antes de comenzar los tratamientos supresores de testosterona. Si se observan anomalías antes o después de que comiencen los tratamientos, dice, los pacientes deben ser controlados más a fondo, y se debe eliminar cualquier otro medicamento que puedan estar tomando y que también pueda prolongar el espacio QT. La lista de estos medicamentos es bastante extensa e incluye varios antihistamínicos, antidepresivos, antipsicóticos y antibióticos, entre otros.

"Esta nueva investigación refleja los esfuerzos en curso para evaluar los factores de riesgo cardíaco entre los hombres que utilizan ADT, y subraya la necesidad de comprender mejor cómo los intervalos QT prolongados causan ritmos cardíacos irregulares", dijo el Dr. Garnick. "Esto es importante porque a los hombres no se les realiza un examen de rutina con un

electrocardiograma de referencia antes de comenzar la ADT. Se necesita investigación futura para determinar si un intervalo QT basal más largo al comenzar con ADT se debe controlar durante el tratamiento".

Xofluza de Roche puede generar cepas resistentes, lo que aumenta el temor por "el peor de los casos" (*Roche's Xofluza may give rise to resistant strains, raising fears of a 'worst case scenario'*)

Jason Mast

Endpoints, 26 de noviembre de 2019

<https://endpts.com/roches-xofluza-may-give-rise-to-resistant-strains-raising-fears-of-a-worst-case-scenario/>

Traducido por Salud y Fármacos

En 2018, Shionogi lanzó Xofluza en Japón como tratamiento de dosis única para la gripe, y Roche hizo lo mismo en EE UU. Pronto, sin embargo, los reguladores japoneses notaron que el medicamento estaba causando la aparición de cepas de gripe resistentes, y ahora un nuevo estudio publicado en Nature confirma que produce mutaciones específicas que pueden obstaculizar su promesa de neutralizar el virus con una sola dosis.

"En el peor de los casos, estas mutaciones podrían hacer que el medicamento sea completamente inútil", dijo a Endpoints News Andrew Pekosz, biólogo molecular de Johns Hopkins que no participó en el estudio. "Todavía no lo han hecho, y no está claro por qué ese ha sido el caso".

Hay que destacar, dijo Pekosz, que los virus mutantes no se han extendido ampliamente entre los humanos. Al contrario, los investigadores de la Universidad de Wisconsin y la Universidad de Tokio tomaron cepas de pacientes japoneses que habían recibido Xofluza y encontraron algunas mutaciones en una estructura que el virus usa para replicarse, llamada complejo de la polimerasa.

Xofluza, o ácido baloxavir, se dirige a este complejo para matar el virus. Cuando los investigadores probaron las cepas mutantes en animales y en líneas celulares, descubrieron que eran resistentes al medicamento y capaces de propagarse. De los 77 niños que se incluyeron en la muestra, 18 (23%) tenían cepas mutantes.

"Este no es el primer estudio, quizás sea uno de los más grandes, que muestra que una sola mutación puede causar resistencia", dijo Pekosz. "Y esos virus resistentes todavía parecen tener la capacidad de replicarse y propagarse como el virus salvaje".

Roche promovió a Xofluza como el primer tratamiento contra la gripe aprobado en 20 años y resaltó las ventajas de cumplimiento con respecto a su predecesor Tamiflu; Una dosis en un solo día, en lugar de 10 dosis en 5 días. Pero la resistencia ha sido un problema continuo con estos medicamentos. Lo más notable es que un medicamento para la gripe que fue de uso frecuente, amantadina, ya no se prescribe porque prácticamente todas las cepas se han vuelto resistentes.

A medida que Xofluza se acercaba a su aprobación, los investigadores advirtieron que podría causar resistencia. Un

editorial del New England Journal of Medicine publicado un mes antes de su aprobación en EE UU encontró que el tratamiento llevó a "la aparición de variantes de escape viral con susceptibilidad reducida".

"El problema para la salud pública es si estos virus de influenza con susceptibilidad reducida al baloxavir son transmisibles", escribió Timothy M. Uyeki.

La respuesta a esta pregunta no es concluyente, aunque los autores del estudio de Nature notaron que un niño que no había recibido Xofluza dio positivo por una cepa resistente, "lo que sugiere la posibilidad de transmisión de la variante de persona a persona".

Para Pekosz, las preguntas subrayan la necesidad de cócteles de medicamentos contra la gripe que ataquen el virus desde múltiples ángulos, como los médicos tratan el VIH; si un virus requiere dos mutaciones específicas para sobrevivir y evolucionar, es mucho menos probable que lo haga.

"Estamos haciéndolo demasiado fácil para que el virus pueda escapar", dijo.

Un estudio advierte que algunos suplementos para estimular el cerebro contienen un medicamento no aprobado que podría perjudicar a sus usuarios (*Some brain-boosting supplements contain an unapproved drug that could harm users, study warns*)

Elizabeth Cooney

Statnews, 25 de noviembre de 2019

<https://www.statnews.com/2019/11/25/brain-boosting-supplements-contain-unapproved-drug/>

Traducido por Salud y Fármacos

Con la promesa de aclarar el cerebro o mejorar la memoria, los suplementos que estimulan el cerebro forman parte del universo poco regulado de los suplementos dietéticos, donde también hay productos para mejorar la función sexual y favorecer el adelgazamiento. Es posible que estos productos se vendan legalmente con productos similares a estos, siempre que no hagan afirmaciones específicas sobre el tratamiento de una enfermedad o contengan medicamentos reales.

Una nueva investigación dirigida por el Dr. Pieter Cohen de la Facultad de Medicina de Harvard documenta cinco marcas de suplementos que están a la venta en EE UU y contienen cantidades diversas de piracetam, un medicamento recetado en países europeos para el deterioro cognitivo asociado a la demencia que no se ha aprobado en EE UU.

La FDA no permite la venta de piracetam como suplemento dietético y ha emitido cartas de advertencia en el pasado a otras compañías que comercializan suplementos que lo contienen. Aunque el medicamento está aprobado en Europa, la evidencia para apoyar el uso de piracetam para mejorar la cognición fue "inadecuada", concluyó una Revisión Cochrane de 2012 que analizó 24 estudios que inscribieron a más de 11.000 pacientes.

Cohen y sus colegas informaron el lunes en JAMA Internal Medicine que piracetam figura como un ingrediente en las

etiquetas de cinco suplementos para la venta por Internet. Relentless Improvement, Nootropics, y Specialty Pharmacy vendieron sus productos como piracetam. BPS llamó a su suplemento Compel, y Cognitive Nutrition lo llamó NeuroPill, pero incluyó piracetam en la etiqueta.

"Parece un poco audaz poner una sustancia no aprobada en la etiqueta", dijo el Dr. David Seres, profesor asociado de medicina en el Instituto de Nutrición Humana del Centro Médico de la Universidad de Columbia, que no participó en el estudio. "Es horrible, pero no terriblemente sorprendente".

Los efectos secundarios del piracetam incluyen agitación, ansiedad y depresión, pero eso es cuando se prescribe a una dosis estándar, y su mecanismo de acción se describió en un trabajo de investigación como "un enigma". En Europa, a los pacientes mayores se les suelen prescribir dosis más bajas, dijo Cohen, para compensar por la reducción de la función renal asociada a la edad. Esto podría ser una preocupación para la persona mayor que busca ayuda para los problemas de la memoria.

Cohen, quien también practica medicina interna en Cambridge Health Alliance, teme que los consumidores podrían estar tomando una dosis peligrosa de un medicamento sin supervisión médica. En el estudio, el equipo de Cohen encontró una gran variación en la cantidad de piracetam que una persona podría estar ingiriendo. "Simplemente no sabe si usted de un día para otro está obteniendo cero de un medicamento o si está obteniendo una cantidad superior a la recetada".

"Parece que en este caso la FDA sabe que algo no está permitido", dijo Cohen. "Saben que todavía está a la venta y no han utilizado todo su poder para hacer cumplir las regulaciones, ni han informado al público de que esto está sucediendo y debe evitarse".

Las empresas pueden comenzar a vender suplementos dietéticos sin notificar a la FDA. Pero bajo la Ley de Salud y Educación de Suplementos Dietéticos, la FDA puede tomar medidas cuando los productos son inseguros o están mal etiquetados. Los mensajes comerciales no pueden afirmar que los suplementos tratan la enfermedad de Alzheimer, por ejemplo, ni pueden contener ingredientes inseguros. Si pretenden tratar, diagnosticar,

prevenir o curar enfermedades, la FDA puede enviar cartas de advertencia o retirar los productos del mercado.

Estas acciones pueden parecer insuficientes para el mercado de los suplementos, que es de US\$46 millones, y que en los 25 años desde que el Congreso aprobó la ley de suplementos dietéticos se ha disparado: en 1994 había 4.000 productos y ahora hay 80.000. En general, la FDA no hace comentarios sobre estudios individuales como el de Cohen, dijo la portavoz Lindsay Haake a STAT, pero interviene en ciertos casos.

"La FDA prioriza sus acciones en función de los recursos disponibles y el nivel de la preocupación de seguridad que se ha identificado", dijo en un comunicado. "La agencia tiene recursos limitados para controlar el mercado de los suplementos dietéticos potencialmente dañinos o ilegales".

El Consejo para la Nutrición Responsable, un grupo de la industria que representa a los fabricantes de suplementos dietéticos, no le dio mucha importancia y criticó el pequeño tamaño de la muestra en el documento de Cohen: "en todo el Internet, sólo pudo encontrar cinco productos", pero estuvo de acuerdo en la necesidad de lograr que se cumpla mejor la regulación existente.

"Creemos que la FDA puede hacer más", dijo Steve Mister, presidente del grupo comercial. "La agencia tiene herramientas que simplemente no está usando tan agresivamente como debería".

El cambio puede estar llegando. En su presupuesto para 2020, la FDA propuso exigir a los fabricantes y distribuidores de suplementos que informen a la FDA de todos los productos comercializados como suplementos dietéticos. La FDA sabría cuándo se introducen nuevos productos y tomaría medidas contra los peligrosos o ilegales, dijo Haake.

Hasta entonces, Seres de Columbia tiene algunos consejos.

"Coma una dieta bien equilibrada", dijo. "Y a menos que un profesional de la salud le sugiera que tiene deficiencia de alguna sustancia, considere que quizás estos pueden no ser beneficiosos para usted".

Otros temas de Farmacovigilancia

¿Qué efectos secundarios? Los problemas con los medicamentos podrían no informarse siempre a la FDA

(What side effects? Problems with medicines may be vastly underreported to the FDA)

Ed Silverman

Statnews, 4 de diciembre de 2019

<https://www.statnews.com/pharmalot/2019/12/04/fda-side-effects-adverse-events/>

Traducido por Salud y Fármacos

No es ningún secreto que muchos efectos secundarios a los medicamentos no se informan a la FDA, pero un nuevo informe sugiere que la magnitud de la sub-notificación es mucho mayor a lo imaginado.

Después de examinar los efectos secundarios de cinco medicamentos ampliamente utilizados (dos tipos diferentes de tratamientos para la artritis, un antipsicótico y un anticoagulante) que se transmitieron al regulador, se ha estimado que en 2017 sólo se informó el 1% de un estimado de 276.000 eventos adversos graves.

La FDA recibe anualmente aproximadamente 400.000 informes de pacientes, médicos y fabricantes de medicamentos, lo que implica que hasta cuatro millones de personas experimentaron una lesión grave o mortal que se sospechaba que estaba relacionada con un medicamento, según el informe de Instituto de Prácticas de Medicamentos Seguros (Institute for Safe Medicines Practices -ISMP), una organización sin fines de lucro

que da seguimiento a la seguridad de los medicamentos recetados.

"Con más de 400.000 eventos adversos graves y fatales informados en EE UU ... anualmente, está claro que el alcance de las lesiones y la muerte por el uso terapéutico de medicamentos debe medirse en millones", escribieron los investigadores de ISMP. Los datos "enfatan la necesidad de una mejor vigilancia del riesgo de lesiones por el uso terapéutico de medicamentos, y de intervenciones más agresivas para reducir el riesgo y garantizar un uso seguro".

Se sabe desde hace tiempo que la base de datos conocida como el Sistema de Informe de Eventos Adversos de la FDA, o FAERS, es una herramienta imperfecta para alertar a los reguladores y a la comunidad médica sobre posibles problemas con un medicamento. Aunque el sistema puede servir para lanzar una alarma, la presentación de informes por parte de médicos y pacientes puede ser irregular, aun cuando los fabricantes de medicamentos tienen que informar.

Por esta razón, la base de datos FAERS se considera útil pero imperfecta, y ocasionalmente ha provocado solicitudes de mejor vigilancia de los efectos secundarios. Por supuesto, esto puede ser más fácil de decir que de hacer, pero los investigadores de ISMP revisaron el tema con la esperanza de subrayar la necesidad de prestar mayor atención a un problema persistente.

"En un mundo moderno donde el 90% de las recetas de medicamentos son para medicamentos genéricos más antiguos, la vigilancia pos-comercialización de estos medicamentos genéricos es prácticamente inexistente", nos escribió Thomas Moore, coautor y científico senior de ISMP. "No podemos comenzar a avanzar en la reducción de este total sin información sistemática sobre la cantidad de lesiones graves que ocurren, el tipo de daños y los medicamentos que se sospecha que los han causado".

Al desarrollar su caso, los investigadores de ISMP examinaron cinco medicamentos para los cuales se presentaron informes de efectos secundarios en 2017, porque esa era la información más reciente que estaba disponible sobre la exposición general del paciente a los medicamentos. Los medicamentos incluyeron los analgésicos no esteroideos Mobic y Celebrex, el antipsicótico Risperdal, el diluyente de sangre Eliquis y Humira, para la artritis reumatoide.

En general, se informaron pocos efectos secundarios. Para Mobic, se informó el 0,07% de unos 45.300 eventos adversos. Para Celebrex, se informó el 0,34% de los 19.000 efectos secundarios. Para Risperdal, se archivaron el 0,8% de aproximadamente 33.200 efectos secundarios. De los más de 177.800 efectos secundarios estimados que involucraron a Eliquis, se informó un 1,2%. Y para Humira, se informó el 7,6% de los 615 efectos secundarios.

Para calcular estas cifras, el ISMP eligió medicamentos específicos con las tasas más altas de efectos adversos y se basó en evidencia científica de "mayor calidad", como estudios sobre la incidencia de efectos secundarios revisados por pares y datos de la FDA. En otras palabras, ISMP estimó la cantidad de efectos secundarios que ocurrieron y la cantidad de pacientes expuestos a

riesgos, utilizando la Encuesta del Panel de Gastos Médicos de 2017 y los informes FAERS.

Por supuesto, esto también subraya las limitaciones de este enfoque, especialmente porque muchos informes se presentan voluntariamente. Los investigadores también reconocieron que las tasas de efectos secundarios se calcularon para las personas que tomaron los medicamentos continuamente durante un año y, en general, notaron que no había datos suficientes para respaldar una estimación confiable de cuántas personas pudieron haber sufrido una lesión atribuible a un medicamento.

"Para millones de personas, estos mismos medicamentos u otros se toman sólo a corto plazo, con riesgos mucho menores. Muchos otros medicamentos que consumen grandes poblaciones de pacientes son mejor tolerados y tienen tasas más bajas de efectos adversos", escribieron.

No obstante, Moore instó a los reguladores a "desarrollar métodos confiables y a recopilar datos para estimar anualmente los daños del uso terapéutico de medicamentos que se recetan a decenas de millones de personas".

Una pequeña farmacia está identificando grandes problemas con medicamentos de uso frecuente, incluyendo Zantac (*A tiny pharmacy is identifying big problems with common drugs, including Zantac*)

Carolyn Y. Johnson

The Washington Post, 8 de noviembre de 2019

https://www.washingtonpost.com/science/a-tiny-pharmacy-is-identifying-big-problems-with-common-drugs-including-zantac/2019/11/08/6dd009ca-eb76-11e9-9c6d-436a0df4f31d_story.html

Traducido por Salud y Fármacos

La creciente retirada mundial de Zantac, la píldora para la acidez estomacal que alguna vez se clasificó como el medicamento más vendido del mundo, tiene sus raíces no en la supervisión del gobierno o en una demanda de alto perfil, sino en una pequeña farmacia en línea cuyos fundadores temían que los medicamentos estadounidenses podrían no ser tan seguros como la gente piensa.

La farmacia, Valisure, es una empresa nueva con sólo 14 empleados a tiempo completo. Pero desde que sus científicos alertaron a los reguladores estadounidenses que Zantac y su forma genérica, la ranitidina, contenían un químico que se cree que causa cáncer, más de 40 países desde Australia hasta Vietnam han interrumpido sus ventas, iniciado investigaciones o intervenido para proteger a los consumidores de sus posibles riesgos para la salud.

En EE UU, la FDA confirmó este mes que había niveles inaceptables de la sustancia química, N-nitrosodimetilamina (NDMA), en algunos productos de ranitidina, incluyendo algunos jarabes para bebés. Los funcionarios de la FDA han instado a las personas a no entrar en pánico, porque los niveles de NDMA son similares a la cantidad que se encuentra en las carnes a la parrilla y ahumadas. La agencia aún está investigando y solicitando a las compañías que retiren la ranitidina y un medicamento similar, la nizatidina, si descubren cantidades inaceptables de NDMA. Las pruebas de la agencia sugieren que

Pepcid, Tagamet, Nexium, Prevacid y Prilosec no contienen el químico.

Mientras tanto, las principales cadenas de farmacias se han adelantado y han sacado de sus estantes las versiones genéricas y de marca de Zantac. Algunos hospitales han pasado a utilizar otras alternativas, y los principales fabricantes de medicamentos han retirado productos del mercado, incluyendo Sanofi, el fabricante de Zantac de venta libre en EE UU. La compañía anunció un retiro el mes pasado "como medida de precaución".

"Sabemos que las impurezas en los medicamentos representan una gran preocupación para los pacientes y consumidores que confían en los medicamentos seguros y eficaces aprobados por la FDA, y estamos trabajando con fabricantes y reguladores globales para proporcionar información clara y procesable", dijo Janet Woodcock, directora Centro de Evaluación e Investigación de Medicamentos de la FDA en un comunicado. "Estas investigaciones llevan tiempo y no proporcionan respuestas instantáneas".

Para los científicos de Valisure, encontrar NDMA en la ranitidina fue un ejemplo particularmente dramático del tipo de descubrimiento que realizan de manera rutinaria. Valisure comprueba la composición química de los medicamentos antes de enviarlos a los consumidores, y rechaza más del 10% de los lotes porque sus pruebas detectan contaminantes, medicamentos que no se disolvieron adecuadamente o píldoras que contienen la dosis incorrecta, entre otros problemas. Desde finales de 2018, Valisure ha reportado más de 50 problemas directamente a las compañías farmacéuticas. Ocasionalmente, como en el caso de Zantac, sus científicos encuentran problemas tan urgentes que desempeñan el papel de perro guardián.

"Al entrar en esto, tenía una visión bastante poco clara de la calidad de los medicamentos en EE UU, pero hemos descubierto montones de problemas en los que nunca pensé, y están por todos lados", dijo Adam Clark-Joseph, uno de los fundadores de Valisure.

La FDA rechaza firmemente la idea de que el suministro de medicamentos no sea seguro y dijo que una de las conclusiones de Valisure, que la ranitidina se convierte en NDMA en el estómago, no está respaldada por las pruebas de la agencia. La agencia revisa una gran cantidad de datos antes de aprobar un medicamento, inspecciona las fábricas que los producen, realiza sus propios análisis en medicamentos seleccionados y recopila informes de problemas de seguridad.

"Los estadounidenses pueden confiar en la calidad de los productos que la FDA aprueba", dijo el portavoz Jeremy Kahn.

Valisure gana dinero de la misma manera que otras farmacias: comprando medicamentos a los mayoristas y quedándose con una parte del precio cuando los vende. Para diferenciarse, prueba químicamente los medicamentos que dispensa, comercializando sus servicios bajo la premisa de que las personas no pueden estar seguras de lo que hay dentro de los frascos de píldoras que llenan los gabinetes de sus baños.

Clark-Joseph, un economista con cierta formación en química, se sintió atraído por la idea porque siempre se enfermaba. En la

escuela de posgrado, volvió a surtir una receta sólo para descubrir que el nuevo medicamento supuestamente idéntico no funcionaba. Cuando su médico le dijo que probara otra farmacia porque probablemente recibió medicamentos de un lote malo, se horrorizó. Tras varios incidentes similares, comenzó a buscar un laboratorio que verificara el contenido químico de su medicamento. Cuando no encontró una solución obvia, llamó a su amigo de la universidad David Light, que había trabajado en biotecnología, y le sugirió que se asociaran en un negocio para verificar el contenido químico de los medicamentos.

"Al principio pensó que estaba siendo un poco paranoico", dijo Clark-Joseph.

Light investigó el tema y se convenció de que era un problema real, y posiblemente una oportunidad. Pero no fue fácil vender la idea a inversionistas, por lo que los dos amigos aportaron gran parte de los fondos iniciales para la empresa.

En un modesto laboratorio de dos habitaciones en una antigua fábrica de armas; la media docena de científicos de Valisure sumerge píldoras en una solución formulada para imitar el ácido del estómago y calentarlos a temperatura corporal, una prueba para determinar si los medicamentos se disuelven adecuadamente. Utilizan láseres para detectar si las píldoras contienen ingredientes inactivos. Para detectar carcinógenos se utiliza un instrumento especializado que se utiliza en investigaciones forenses. Cada vez que la compañía amplía su panel de pruebas, surgen nuevos problemas con los medicamentos.

Uno de los primeros medicamentos que probó fue la lamotrigina, un anticonvulsivo fabricado por varias compañías farmacéuticas genéricas. (Valisure generalmente no revela los fabricantes de un lote específico que no cumplió con sus estándares de calidad). Los científicos de Valisure pusieron diferentes lotes de la versión de liberación prolongada de la píldora en una elegante licuadora que emulaba el estómago y se sorprendieron por los resultados. Múltiples lotes tardaron más de 24 horas en disolverse, y uno tardó más de 48 horas, a pesar de que la etiqueta decía que se disolvería en 12 a 15 horas. Finalmente, encontraron una versión que cumplía con su estándar y que podían dispensar a los pacientes. Ahora, las calcomanías que representan la estructura química de la lamotrigina decoran una pared de la farmacia.

A fines del año pasado, la compañía publicó un artículo científico que mostraba que el Tylenol de liberación rápida se disolvió más lentamente que las tabletas menos costosas de la misma dosis. Este no era un problema de salud pública, pero hizo que la comercialización de uno de los medicamentos más conocidos pareciera engañosa.

Ernie Knewitz, portavoz de Johnson & Johnson, el fabricante de la marca Tylenol, dijo en ese momento que las cápsulas de gel eran de "liberación rápida" en comparación con las cápsulas de gel convencionales, no las tabletas sin recubrimiento. La compañía no respondió a una solicitud de actualización.

En marzo, después de que Valisure agregara una prueba para detectar carcinógenos, colocó una forma de ranitidina, el ingrediente activo en Zantac, en la cola, porque la hija pequeña de Clark-Joseph lo estaba tomando para el reflujo ácido. Kauray

Kucera, el director científico, recordó haber visto con incredulidad un pico vertiginoso en un gráfico que indicaba la presencia de una gran cantidad de NDMA, y corrió de nuevo la prueba. Luego corrió hacia la oficina de Light. Llamó a Clark-Joseph y le advirtió que dejara de darle el medicamento a su hija hasta que pudieran resolver lo que esto significaba. Los científicos trabajaron febrilmente para confirmar y comprender el resultado. Enviaron muestras a un laboratorio independiente para verificar su hallazgo. En junio, alertaron a la FDA sobre sus resultados iniciales.

Gran parte de la preocupación por la calidad y la seguridad del suministro de medicamentos ha sido impulsada por un cambio masivo hacia la producción de medicamentos en fábricas extranjeras durante los últimos años, "impulsado por el deseo de la industria farmacéutica de ahorrar costos y por las regulaciones ambientales menos estrictas", dijo Woodcock en testimonio presentado al Congreso en octubre.

The FDA rigorously evaluates drugs for effectiveness and safety before approval, including visits by inspectors, who review records to ensure compliance with requirements — including that companies test batches of medicine before distributing them, Kahn said.

La FDA evalúa rigurosamente la eficacia y seguridad de los medicamentos antes de su aprobación, incluyendo con las visitas de inspectores que revisan los registros para garantizar el cumplimiento de los requisitos, y exigiendo que las compañías analicen los lotes de medicamentos antes de distribuirlos, dijo Kahn.

Un informe de la Oficina de Responsabilidad Gubernamental de 2016 encontró que casi un tercio de los 3.000 establecimientos extranjeros de medicamentos que tienen licencia de la FDA podrían no haber sido inspeccionados, aunque la FDA dijo que ahora se ha puesto al día con el retraso.

El senador Charles E. Grassley (R-Iowa) envió cartas a la FDA cuestionando la idoneidad de su programa de inspección de medicamentos en el extranjero.

David Gortler, un ex funcionario de la FDA que ahora trabaja como director médico de Valisure, dice que las inspecciones a las fábricas extranjeras simplemente no son suficientes. Él piensa que la agencia necesita probar cada lote de medicamento que ingresa al país.

La FDA ha citado a las empresas no sólo por percances técnicos y errores, sino también ocasionalmente por fallas sistemáticas en investigar adecuadamente los problemas de calidad.

"Realmente se está convirtiendo en una crisis de salud nacional", dijo Gortler, "y eventualmente se convertirá en una crisis de seguridad nacional".

Kahn, el portavoz de la FDA, dijo que la agencia "regularmente toma muestras y analiza una selección de productos farmacéuticos". Una encuesta de 323 productos encontró en 2015 que todos los medicamentos cumplían con el estándar de potencia y pureza de la agencia, dijo.

Pero los propios datos de la FDA muestran que las pruebas son selectivas. A finales de 2013, había 12.100 medicamentos aprobados. Durante la década anterior, la agencia había analizado menos de 4.000 de ellos.

Valisure ve esa brecha como una oportunidad. La compañía alertó por primera vez a los reguladores estadounidenses en junio de que Zantac y los productos de ranitidina contenían un probable carcinógeno. En septiembre, Valisure presentó una petición ciudadana para que los productos fueran retirados del mercado por completo, y la FDA emitió una alerta al público de que la agencia había descubierto que algunos productos contenían NDMA. Las pruebas de seguimiento llevaron a los científicos de Valisure a sospechar que el medicamento no estaba contaminado, pero que en sí mismo es inestable y podría formar NDMA, particularmente en las condiciones que se encuentran en el estómago.

Woodcock testificó ante el Congreso que los científicos de la FDA creen que el medicamento podría estar reaccionando consigo mismo para formar NDMA. Pero la FDA dijo que los niveles de NDMA que encontró son más bajos que los detectados por Valisure y que no se forman en el estómago". Aún debemos probar los medicamentos en el cuerpo humano para comprender completamente si la ranitidina forma NDMA", dijo Woodcock en un comunicado.

GlaxoSmithKline, la compañía que lanzó Zantac al mercado por primera vez en la década de 1980, dijo en un comunicado que sus científicos habían examinado cuidadosamente si Zantac podía formar NDMA en el estómago cuando estaba en proceso de aprobación.

"La razón del retiro preventivo actual de la ranitidina se debe al hallazgo emergente de que algunas fuentes de sustancias farmacológicas y, por lo tanto, del medicamento pueden contener cantidades muy pequeñas de nitrosamina", dijo el comunicado.

Sanofi criticó las pruebas de Valisure, diciendo que los altos niveles del químico se formaron "sólo después de exponer la ranitidina a condiciones artificiales extremas".

Sanofi dijo el 18 de octubre que retiraría su Zantac de venta libre en EE UU y Canadá, señalando "inconsistencias" en los resultados de los análisis preliminares del ingrediente activo en los medicamentos vendidos en ambos países, que se obtuvieron de diferentes proveedores. Varios otros fabricantes importantes de ranitidina también han retirado sus productos estadounidenses, incluyendo la división Sandoz de Novartis, los Laboratorios Dr. Reddy y Apotex.

Tanto Sandoz como el Dr. Reddy citaron en un comunicado "contaminación confirmada" por encima de los límites permitidos por la FDA. Apotex dijo que su retiro se realizó como "precaución".

Mientras tanto, GSK ha retirado del mercado sus productos en el extranjero y está investigando la posible fuente de NDMA. (GSK ya no vende productos de ranitidina en EE UU).

La exposición a bajos niveles de NDMA, que ocurre naturalmente en los alimentos y el medio ambiente, no es

extremadamente peligrosa. Pero si los consumidores se preguntan qué hacer con los retiros del mercado, no están solos.

Erin Fox, directora sénior de Servicios de Información y Apoyo sobre Medicamentos de la Universidad de Utah Health, compra medicamentos para un sistema hospitalario que tiene un formulario con 5.000 productos. No pasa un día sin que haya un aviso de retirada de algún tipo, dijo, y agregó que tan pronto como la petición de Valisure se hizo pública, su hospital cambió los productos de ranitidina por una alternativa.

Fox está obsesionada con la seguridad de los medicamentos. Le encanta leer las cartas de advertencia y los documentos de inspección que publica la FDA sobre las fábricas de medicamentos. Fox luego trata de buscar más información, hablando con los contactos de las compañías.

"Casi siempre estoy completamente frustrada", dijo Fox. "En EE UU tenemos un sistema de aprobación y reprobación, para determinar lo que se comercializa y lo que no, y la FDA no nos proporciona ningún indicador de calidad". En muchos casos, ni siquiera conocemos la empresa que fabrica el producto".

Eso puede dificultar la comprensión de si, cuando se detecta un problema, se trata de un único lote defectuoso o es un ejemplo de un problema mucho mayor. Según la FDA, el creciente retiro de medicamentos para la presión arterial que ha ocurrido durante el último año y medio se remonta a un problema en el proceso de fabricación en fábricas de China e India.

Es posible que a los consumidores no les importe dónde se fabrican sus medicamentos, siempre que sean seguros y efectivos, y eso es lo que la FDA controla a través de programas que vigilan los efectos adversos. Pero ese sistema es imperfecto. Es posible que nunca se informen muchos efectos secundarios, o la percepción de las personas de que una píldora no funciona muy bien.

Y para los productos químicos como el NDMA, que puede ser perjudicial a largo plazo, puede que no haya un impacto inmediato en la salud que se tenga que informar.

William Mitch, profesor de ingeniería ambiental en la Universidad de Stanford, hace varios años, mientras investigaba la presencia de NDMA en las aguas residuales, generó información que apoya la idea de que la ranitidina podría convertirse en NDMA en el estómago. Como estudio paralelo, pidió a 10 voluntarios que recolectaran muestras de orina antes y después de ingerir un comprimido de Zantac.

Después de que hubieran ingerido la píldora, Mitch encontró altos niveles de NDMA en su orina, en algunos casos más de 45.000 nanogramos. La FDA ha establecido la ingesta diaria aceptable de NDMA en 96 nanogramos.

"Eso fue preocupante, pero no conocemos ese campo", dijo Mitch. "Lo hicimos para estimular aún más el interés".

GSK citó estudios de fines de la década de 1980 y principios de la década de 1990 que no encontraron un aumento sustancial en los niveles de NDMA en las personas que tomaban Zantac.

"El monitoreo exhaustivo de la farmacovigilancia, las revisiones periódicas de seguridad y los estudios epidemiológicos sustantivos no han relacionado a la ranitidina con un mayor riesgo de cáncer", dijo GSK en un comunicado.

El desacuerdo sobre la fuente de NDMA agrega urgencia a la investigación por parte de reguladores y empresas. Para Valisure, identificar problemas puede ser una forma de autopromoción, y la atención global sobre Zantac ha ayudado a impulsar su negocio. Pero cada vez más, sus empleados se ven a sí mismos como defensores de los pacientes.

"Siempre pensamos en la protección del consumidor... como una parte importante de lo que pretendíamos hacer, pero nunca apreció el gran problema que estamos vigilando", dijo Light. "Encontramos más problemas de los que podemos investigar a fondo con los recursos disponibles".

Seguridad de la medicación en polifarmacia (*Medication safety in polypharmacy*)

WHO 2019 (WHO/UHC/SDS/2019.11). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO

Disponible (en inglés)

<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325454/WHO-UHC-SDS-2019.11-eng.pdf?ua=1>

Traducido por Salud y Fármacos

Resumen Ejecutivo

Garantizar la seguridad de los medicamentos en condiciones de polifarmacia es hoy uno de los desafíos clave para la seguridad de los medicamentos. Debido a que el enfoque tradicional de la investigación y atención médica estudia las intervenciones para una sola enfermedad, ha habido una notable falta de soluciones basadas en la evidencia. Convencionalmente, la polifarmacia se ha percibido como un uso excesivo de medicamentos, mientras que puede ser más útil considerarla en términos de adecuación, ya que hay muchos casos en los que el uso concurrente de múltiples medicamentos puede considerarse necesario y beneficioso. A nivel mundial, la prevalencia de la polifarmacia aumentará a medida que la población envejece y más personas sufren múltiples afecciones a largo plazo. Por lo tanto, los países deberían priorizar la sensibilización sobre los problemas asociados con la polifarmacia inapropiada y la necesidad de abordar este problema.

Todos los interesados tienen un papel vital que desempeñar para impulsar el cambio hacia la gestión de la polifarmacia. La gestión de la polifarmacia implica la toma de decisiones multifacéticas y requiere el conocimiento combinado de médicos, enfermeras, farmacéuticos y otros profesionales de la salud, incluyendo la participación sistemática, el compromiso y el empoderamiento de los pacientes. Por lo tanto, es importante implementar intervenciones, como revisiones de medicamentos, siempre que sea posible en colaboración con el paciente y / o el cuidador. La buena comunicación y el intercambio exacto de información son esenciales y pueden facilitarse mediante el uso de registros de medicamentos en poder del paciente.

Además, se podría tener que rediseñar los procesos y / o servicios de atención para ayudar a los profesionales médicos a manejar la

carga de trabajo relacionada con la polifarmacia y mejorar la seguridad de los medicamentos.

En entornos de atención de salud complejos con muchas prioridades en competencia, es útil describir las implicaciones de seguridad, clínicas y económicas para el manejo apropiado de la polifarmacia.

También puede ser útil desarrollar un plan de implementación que aplique la gestión del cambio y las teorías y herramientas de implementación. Los cuatro dominios que se incluyen en el marco estratégico del tercer Desafío Global de Seguridad del Paciente de la OMS: Medicamentos sin daño (WHO Global Patient Safety Challenge: Medication Without Harm) pueden ayudar a proporcionar una estructura que oriente el desarrollo de una estrategia de seguridad de medicamentos que aborde la polifarmacia.

Puede acceder el documento en inglés en el enlace que aparece en el encabezado

Antihistamínicos H1. El grupo de alergistas canadienses quiere que Benadryl, por sus efectos secundarios, esté detrás del mostrador (*Canadian allergists' group wants Benadryl behind the counter due to side effects*)

Michelle Ward

The Canadian Press, 14 de noviembre de 2019

<https://www.theglobeandmail.com/canada/article-canadian-allergists-group-wants-benadryl-behind-the-counter-due-to/>

Traducido por Salud y Fármacos

El Benadryl se ha utilizado durante décadas como medicamento de referencia para tratar todo, desde picaduras de abejas hasta ampollas misteriosas en niños pequeños, pero un número creciente de médicos dice que el antihistamínico es menos efectivo y seguro que alternativas más nuevas, y cuestionan que esté tan al alcance como medicamento de venta libre.

Una declaración de posición de la Sociedad Canadiense de Alergia e Inmunología Clínica (CSACI) publicada a principios de octubre advierte sobre el uso de Benadryl y otros antihistamínicos H1 de primera generación como tratamientos de primera línea para la fiebre del heno y la urticaria en adultos y niños.

Health Canada está revisando la declaración en la que el grupo de médicos dice que el medicamento se usa en exceso debido a su fácil disponibilidad y que debería ser un medicamento de venta en farmacias y detrás el mostrador.

"Nos sorprende que la gente aún quiera usarlo", dice el Dr. David Fischer, alergólogo clínico en Barrie, Ontario, y autor de la declaración de posición de CSACI sobre el grupo de antihistamínicos que incluyen al Benadryl. "Hay muchas otras opciones más seguras que funcionan igual de bien o mejor".

Fischer dice que el ingrediente medicinal de Benadryl, el clorhidrato de difenhidramina, "lo hará sentir somnoliento e irritable y si toma una dosis demasiado alta o una sobredosis, terminará en el hospital".

Se han informado otros efectos secundarios por sobredosis de antihistamínicos H1 de primera generación, incluyendo problemas respiratorios, coma y convulsiones, según la declaración de CSACI. También existe la posibilidad de sufrir alteraciones fatales del ritmo cardíaco cuando se combina con otros medicamentos.

En comparación, Fischer dice que los antihistamínicos H1 de nueva generación, como Reactine, Claritin y Aerijs, que se producen en forma líquida o en tabletas para niños y adultos, son más seguros, más efectivos y funcionan más rápidamente. Una de las mayores diferencias es que los medicamentos más nuevos causan mucha menos o ninguna sedación.

Incluso a las dosis prescritas, los medicamentos como Benadryl se asocian con sedación, deterioro cognitivo y problemas de memoria, dice la Dra. Anne Ellis, alergóloga y profesora de la Universidad de Queen. Los niños pueden tener reacciones paradójicas que los vuelven hiperactivos, mientras que las personas mayores pueden delirar, agrega.

El clorhidrato de difenhidramina es un antihistamínico H1 de primera generación y se ha utilizado desde la década de 1940. Si bien H1 se refiere al tipo de receptor de histamina sobre el que actúa el medicamento, la primera generación es una clase más antigua de medicamentos que puede atravesar el cerebro.

En América del Norte, la difenhidramina se encuentra en varios medicamentos de marca y genéricos para las alergias o los síntomas del resfriado, de los cuales Benadryl es el más conocido.

Benadryl y Children's Benadryl están disponibles sin receta en farmacias y tiendas, y se promueven en Canadá para muchos síntomas diferentes, incluyendo estornudos, secreción nasal, picazón en los ojos, picaduras de insectos, urticaria y otras erupciones.

El fabricante de Benadryl, Johnson & Johnson, dijo en un comunicado que "los médicos y las madres han confiado en los productos de Benadryl durante más de 60 años para lograr un alivio eficaz de los síntomas de las alergias y reacciones alérgicas". La compañía dijo que los productos están aprobados por Health Canada y "cuando se usan según las indicaciones, son seguros y eficaces".

Health Canada dijo la semana pasada que está evaluando el documento de posición de CSACI "para determinar si se requieren más medidas de mitigación de riesgos para los productos que contienen difenhidramina".

El regulador federal dijo que está al tanto de las preocupaciones de seguridad con respecto al uso pediátrico de los productos que contienen difenhidramina. Desde 1965, la agencia ha recibido más de 1.700 informes de "reacciones adversas graves sospechosas de estar relacionadas con productos que contienen difenhidramina", incluyendo fatiga, fiebre, dolores de cabeza y somnolencia.

Agrega que esos informes no fueron evaluados por la agencia y que "no es posible determinar si una reacción adversa informada

a Health Canada es el resultado de usar un producto de salud específico".

Si bien tanto los adultos como los niños pueden experimentar los efectos secundarios de la difenhidramina, los niños corren un riesgo particular de sufrir complicaciones graves. Esto se debe a que un pequeño error de medición en la dosis para un niño puede provocar una sobredosis y los niños pueden ingerir fácilmente una cantidad de medicamento que puede ser tóxica.

Health Canada señaló un documento de orientación de 2016 que aconseja que los productos para ayudar a dormir que contienen clorhidrato de difenhidramina lleven una etiqueta de advertencia contra su uso en niños menores de 12 años. Sin embargo, la agencia no aclaró por qué el mismo documento de orientación no requiere esta advertencia cuando el clorhidrato de difenhidramina está en medicamentos para la alergia o la tos.

El documento de orientación de 2016 de Health Canada desaconseja que los adultos, cuando toman difenhidramina para la alergia o tos, conduzcan o participen en "actividades que requieran estar alerta".

Los datos de la Organización Mundial de la Salud, publicados en 2017, revelan casi 9.000 informes de reacciones farmacológicas adversas a los antihistamínicos H1 en niños, incluyendo 400 muertes. Los medicamentos tipo Benadryl estuvieron involucrados en el 42% de estas muertes, más de cuatro veces más que cualquier otro antihistamínico estudiado. Muchas de las muertes ocurrieron en EE UU y se debieron a sobredosis accidentales o no accidentales.

Desde 2013, la Organización Mundial de Alergia, en su Libro Blanco, ha expresado preferencia por los nuevos antihistamínicos sobre los antihistamínicos de primera generación para el tratamiento general de las alergias.

Los antihistamínicos H1 de segunda y tercera generación se desarrollaron para tener buenos efectos antihistamínicos sin los otros efectos secundarios, y están disponibles en Canadá desde la década de 1980. Estos medicamentos contienen agentes antihistamínicos como loratadina, desloratadina o cetirizina en lugar de difenhidramina.

El Dr. Kevin Chan, presidente del comité de cuidados agudos de la Sociedad Canadiense de Pediatría, dice que ha visto una tendencia general hacia el uso de antihistamínicos más nuevos.

Pero, agrega, "no creo que esta información haya llegado a los hospitales de la comunidad, y muchos médicos de urgencias todavía están usando antihistamínicos de primera generación".

A pesar de que entre los expertos de organizaciones profesionales crecen los llamados a reconsiderar el uso de los antihistamínicos H1 de primera generación, como Benadryl, el consejo médico ha tardado en llegar a los médicos y padres que continúan administrando los medicamentos más antiguos a los niños y tomándolos ellos mismos.

"Los efectos secundarios y los problemas con los antihistamínicos de primera generación han estado bien reconocidos durante mucho tiempo", dice el Dr. Ellis.

"Es muy difícil convencer a alguien de que lo que han estado haciendo durante los últimos 20 años está mal".

Ranitidina. Declaración sobre los resultados de las pruebas recientes, incluyendo los bajos niveles de impurezas en los medicamentos con ranitidina (*Statement on new testing results, including low levels of impurities in ranitidine drugs*)

FDA, 1 de noviembre de 2019:

<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/statement-new-testing-results-including-low-levels-impurities-ranitidine-drugs>

Traducido por Salud y Fármacos

Los estadounidenses merecen poder confiar en la calidad de los medicamentos que regula la FDA, desde los medicamentos de venta con receta hasta los productos de venta libre (OTC) que usan en su vida diaria. Ayudar a garantizar la calidad y la seguridad de estos productos es una de nuestras mayores responsabilidades. Durante las últimas semanas, la FDA ha estado investigando la detección de un contaminante conocido como N-nitrosodimetilamina (NDMA) en medicamentos con ranitidina, comúnmente conocidos por el nombre comercial Zantac.

Nos propusimos entender completamente este problema y proporcionar información útil para los estadounidenses que usan estos medicamentos. La información que hemos reunido como parte de esta investigación en curso sobre la ranitidina ha sido vital para responder a las preguntas que se nos han hecho sobre el riesgo potencial de estos productos. A lo largo de este proceso, hemos estado actualizando nuestro sitio web con nueva información, y nuevamente proporcionamos una actualización con la información más reciente.

Durante los últimos meses, la agencia ha analizado los numerosos productos de ranitidina que hay en el mercado, y hoy publicamos un resumen de los resultados que tenemos hasta la fecha. Hasta ahora, con las pruebas que hemos realizado, hemos encontrado niveles de NDMA en ranitidina que son similares a los niveles a los que se exponería si comiera alimentos comunes, como carnes a la parrilla o ahumadas. También realizamos pruebas que simulan lo que le sucede a la ranitidina después de haber estado expuesta al ácido del estómago con una dieta normal, y los resultados de estas pruebas indican que el NDMA no se forma a través de este proceso. Del mismo modo, si la ranitidina se expone a un entorno simulado de intestino delgado, no se forma NDMA. Sin embargo, aún debemos estudiar que sucede con los medicamentos en el cuerpo humano para comprender completamente si la ranitidina forma NDMA.

Aunque muchos de los niveles de NDMA observados en los análisis de la FDA son muy inferiores a los niveles que otros científicos declararon al principio, algunos niveles superan lo que la FDA considera aceptable para estos medicamentos. Los niveles de ingesta aceptable de NDMA en los medicamentos se basa en los métodos descritos en la Evaluación y control de la ICH Guidance M7 (R1) de 2018 sobre las impurezas reactivas (mutagénicas) de ADN en productos farmacéuticos para limitar el riesgo carcinogénico potencial (*2018 ICH Guidance M7(R1) Assessment and Control of DNA Reactive (Mutagenic) Impurities in Pharmaceuticals to Limit Potential Carcinogenic Risk*). Si

nosotros o los fabricantes encontramos niveles de NDMA por encima de los límites aceptables (96 nanogramos por día o 0,32 ppm), solicitamos a las compañías que retiren voluntariamente la ranitidina. También pediríamos a los fabricantes que retiraran voluntariamente la nizatidina, comúnmente conocida como Axid, si encontraran NDMA por encima del nivel de consumo diario aceptable, porque es químicamente similar a la ranitidina.

También estamos pidiendo a los fabricantes que continúen realizando sus propios análisis de laboratorio para establecer los niveles de NDMA en la ranitidina y la nizatidina, así como que envíen muestras a la FDA para que las analicen nuestros científicos. Además, hemos solicitado que los fabricantes de nizatidina analicen sus medicamentos. Todavía estamos trabajando con los fabricantes para investigar la verdadera fuente de NDMA y entender la raíz de los bajos niveles de NDMA presentes en los medicamentos.

Mientras tanto, nuestras recomendaciones para los consumidores y pacientes no han cambiado. Los consumidores que toman ranitidina o nizatidina de venta libre pueden considerar el uso de otros productos de venta libre aprobados para su condición. Hasta ahora, la FDA y los análisis que ha hecho la industria de los bloqueadores de histamina-2 (H2) y de los inhibidores de la bomba de protones (PPI) han identificado NDMA sólo en la ranitidina y en la nizatidina. Los análisis que ha hecho la FDA en muestras de productos alternativos como Pepcid (famotidina), Tagamet (cimetidina), Nexium (esomeprazol), Prevacid (lansoprazol) y Prilosec (omeprazol) no muestran impurezas de NDMA.

Los pacientes que toman ranitidina o nizatidina de venta con receta deben hablar con su profesional de salud sobre otras opciones de tratamiento. Existen múltiples medicamentos aprobados para los mismos usos o usos similares a los de la ranitidina y la nizatidina. Además, en nuestras pruebas de jarabe de ranitidina, utilizado principalmente en neonatos y pacientes pediátricos, algunas muestras de algunos lotes arrojaron niveles de NDMA por encima del nivel aceptable de ingesta diaria. Se están retirando del mercado medicamentos con niveles inaceptables. Entendemos la preocupación que hemos estado escuchando de padres y pediatras, y continuaremos investigando. Los análisis de ranitidina inyectable aún están en curso.

Se nos preguntó si la forma de hacer el análisis ha cambiado desde que se aprobaron estos productos y si, a la luz de esta situación, deberíamos considerar la seguridad de otros medicamentos más antiguos. Los fabricantes de medicamentos y la FDA están informándose continuamente sobre los medicamentos, y la FDA evalúa constantemente, a medida que va surgiendo, la información de calidad y seguridad. A medida que los métodos de prueba se vuelven más sofisticados y sensibles, la FDA y la industria pueden identificar y mitigar riesgos previamente desconocidos para los pacientes. Esto es algo de lo que somos completamente conscientes, y tenemos iniciativas continuas de evaluación, vigilancia, cumplimiento y calidad farmacéutica para cada tipo de producto, con el objetivo de asegurar que impurezas similares se mantengan fuera de nuestro suministro de medicamentos.

También mantenemos una sólida práctica de vigilancia pos-comercialización y tenemos programas de evaluación de riesgos para identificar eventos adversos que no aparecieron durante el proceso de desarrollo del producto. Se hacen evaluaciones de más de dos millones de informes de eventos adversos que pacientes, familiares y proveedores de atención médica entregan cada año al Sistema de Informe de Eventos Adversos (FAERS) de la FDA, a través del Programa MedWatch, así como informes de eventos adversos presentados por la industria regulada. Utilizamos esta información para identificar problemas de seguridad y recomendar acciones para mejorar la seguridad del producto y proteger al público. Se alienta a los pacientes y profesionales de la salud a informar cualquier reacción adversa al programa MedWatch de la agencia.

Sabemos que las impurezas en los medicamentos son una gran preocupación para los pacientes y consumidores que confían en los medicamentos seguros y eficaces aprobados por la FDA, y estamos trabajando con fabricantes y reguladores globales para proporcionar información clara y procesable. Estas investigaciones llevan tiempo y no proporcionan respuestas instantáneas. La FDA se compromete a compartir todos los hallazgos cuando hayamos entendido adecuadamente la situación, así como las medidas que se deben tomar. Continuaremos trabajando con los fabricantes de medicamentos para garantizar medicamentos seguros, efectivos y de alta calidad para el público estadounidense.