Boletín Fármacos: *Farmacovigilancia*

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

SALUD
Y FÁRMACOS

Volumen 27, número 1, febrero 2024

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

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

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

Corresponsales
Rafaela Sierra, Centro América
Raquel Abrantes, Brasil

Webmaster
People Walking

Equipo de Traductores
Nazarena Galeano, Argentina
Araceli Hurtado, México
Enrique Muñoz Soler, España

Comunicadora
Andrea Carolina Reyes Rojas, Colombia

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

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

Los materiales que se envíen para publicarse en uno de los números deben ser recibidos con treinta días de anticipación a su publicación. El envío debe hacerse preferiblemente por correo electrónico, a ser posible en Word o en RTF, a Núria Homedes (nhomedes@hotmail.com). 632 Skylda Dr, El Paso Tx 79912. Teléfono: (202) 9999079. ISSN 2833-1281 (formato: en línea). DOI: https://doi.org/10.5281/zenodo.10637795

Índice

BF: Farmacovigilancia 2024; 27 (1)

Novedades sobre la Covid

Datos de la práctica clínica sobre el uso de hidroxicloroquina o cloroquina con o sin azitromicina en pacientes con covid-19: un análisis retrospectivo en Brasil.
Souza-Silva MVR, Pereira DN, Pires MC 1

Solicitudes y Retiros del Mercado

Abbott dejará de vender productos probióticos infantiles tras la advertencia de la FDA
Reuters, 26 de octubre de 2023 1

Copanlisib, un fármaco para tratar el linfoma será retirado del mercado de EE UU —Un ensayo clínico confirmatorio fallido acaba con otro inhibidor de PI3K
Ian Ingram 2

Metamizol o dipirona. Por qué el Nolotil está prohibido en más de 40 países
Héctor Herrera 3

La EMA recomienda la suspensión de medicamentos cuyos estudios de bioequivalencia realizó la empresa Synapse Labs
AEMPS, 20 de diciembre de 2023 4

Carbadox. La FDA está tratando de retirarlo del mercado
Salud y Fármacos 5

La agencia francesa del medicamento alerta a los ciudadanos sobre los fármacos para la congestión: "¡No los usen más!"
Andrea Rivero 5

Gran Bretaña añade nuevos opioides sintéticos a la lista de sustancias prohibidas
Reuters, 27 de noviembre de 2023 6

Solicitudes y Cambios al Etiquetado/Ficha Técnica

Montelukast. 'Una crisis de salud mental que nadie reconoce': el caso del fármaco Singulair
Christina Jewett, Benjamin Mueller 7

Alendronato. Fosamax (alendronato sódico) y Fosavance (alendronato sódico y colecalciferol)
Health Product InfoWatch – octubre de 2023 11

levetiracetam y clobazam. La FDA emite alerta sobre reacción rara pero grave a los anticonvulsivos levetiracetam y clobazam
Worst Pills, Best Pills. Diciembre, 2023 11

La FDA pide una advertencia de recuadro para los productos de células T con CAR (receptor de antígeno quimérico) por el riesgo de cáncer secundario de células T
Kyle Doherty 12

Denosumab. La FDA advierte que un fármaco para tratar la osteoporosis puede causar hipocalcemia grave en pacientes con enfermedad renal crónica avanzada
Kristen Monaco 14

Actualización sobre seguridad: estatinas y miastenia grave
Drug and Therapeutics Bulletin 2024;62:4 15

La MHRA (Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios o *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency*) publica dos actualizaciones sobre la seguridad de las fluoroquinolonas
Drug and Therapeutics Bulletin, 11 de diciembre de 2023. doi: 10.1136/dtb.2023.000069 16

Ivermectina: necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de Stevens-Johnson
Prescrire International 2023; 32 (253): 273 17

Productos con levotiroxina sódica
Health Product InfoWatch, octubre de 2023 18

Opioides. La FDA aprueba cambios a la información sobre seguridad de la etiqueta de los analgésicos opiáceos
FDA, 15 de diciembre de 2023 18

Pseudoefedrina: medidas para minimizar el riesgo de síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES) y de síndrome de vasoconstricción cerebral reversible (SVCR)
AEMPS, 4 de diciembre de 2023 19

Public Citizen solicita a la FDA que fortalezca las advertencias de seguridad sobre el Botox y otros productos relacionados
Public Citizen, 12 de diciembre de 2023 20

Reacciones Adversas

Enfermedades tumorales inducidas por fármacos: Análisis de una base de datos global de farmacovigilancia.
Zelmat Y, Despas F. 21

Amiodarona: enfermedad pulmonar intersticial
Prescrire International, 2023; 32 (254):302 21

Antiandrógenos: trastornos cognitivos
Prescrire International, 2023; 32 (254):302 22

Terapia de privación de andrógenos para el cáncer de próstata y los trastornos neurocognitivos: una revisión sistemática y un metaanálisis.
Hinojosa-Gonzalez DE, Zafar A, Saffati G, Kronstedt S, Zlatev DV, Khera M. 22

Implantes anticonceptivos con etonogestrel: más casos de migración a la arteria pulmonar y embarazos
Prescrire International 2023; 32 (252): 246 23

Antivirales para tratar la hepatitis C: arritmias y trastornos de la conducción cardíaca, incluso después de interrumpir el tratamiento
Prescrire International 2023; 32 (252): 245 24

Estudio de farmacovigilancia sobre el riesgo de infección por *Clostridioides difficile* asociada a antibióticos, basado en informes de la base de datos EudraVigilance: Análisis de algunos de los antibióticos más utilizados en las unidades de cuidados intensivos
Vintila BI, Arseniu AM, Morgovan C, et al. 24

Antihipertensivos. Inducción de genotoxicidad por medicamentos antihipertensivos sintéticos: una revisión de la evidencia sobre los riesgos para la salud y las pruebas para la detección de daños al ADN
Daniele de Araújo Moysés, Natasha Costa da Rocha Galucio, Waldecleyson da Silva Barbosa et al, 25

Uso de benzodiacepinas durante el embarazo y riesgo de aborto espontáneo.
Meng L, Lin C, Chuang H, Chen L, Hsiao F 25

Cannabidiol: en algunos casos efectos adversos graves y múltiples interacciones farmacológicas
Prescrire International 2023; 32 (252): 244 26

Carbamazepina: diplopía
Prescrire International 2023; 32 (253): 274 27

Clindamicina: quemaduras en las mucosas
Prescrire International, 2023; 32 (254): 303 28

Dupilumab, tralokinumab: trastornos de la córnea
Prescrire International 2023; 32 (253): 273 29

Erenumab y otros antagonistas del receptor del péptido relacionado con el gen de la calcitonina [CGRP]: alopecia
Prescrire International 2023; 32 (253): 275 29

Riesgo de efectos adversos gastrointestinales asociados a los agonistas del péptido similar al glucagón tipo 1 para la pérdida de peso.
Sodhi M, Rezaeianzadeh R, Kezouh A, Etminan M. 30

Isoniazida: manía (Isoniazid: mania)
Prescrire International 2023; 32 (252): 245 30

Metotrexato: úlceras cutáneas como signo de sobredosis
Prescrire International 2023; 32 (252): 246 31

Misoprostol y embarazo: malformaciones
Prescrire International 2023; 32 (252): 247 31

Omega -3. Medicamentos con ésteres etílicos de ácidos omega-3: aumento del riesgo de fibrilación auricular dosis-dependiente en pacientes con enfermedades cardiovasculares establecidas o factores de riesgo cardiovascular
AEMPS 32

Tianeptina. La FDA alerta a consumidores a no comprar productos con tianeptina por sus graves riesgos, mientras legisladores piden una "acción inmediata"
CNN, 25 de enero de 2024 32

Causas y presentación clínica de la dermatomiositis inducida por fármacos: Una revisión sistemática.
Caravan S, Lopez CM, Yeh JE. 33

Interacciones

Nitratos. Riesgo de muerte en pacientes con arteriopatía coronaria tratados con nitratos e inhibidores de la fosfodiesterasa-5.
Trolle Lagerros, Y, Grotta, A, Freyland, S. et al. 34

Exposición de los niños asegurados por Medicaid a interacciones medicamentosas graves en el ámbito ambulatorio.
Kyler KE, Hall M, Antoon JW et al. 34

Potenciales interacciones medicamentosas en un centro de salud público de México
Francisco Javier Arroyo-Gámez 35

Precauciones

Medicamentos antipsicóticos y mortalidad en niños y adultos jóvenes.
Ray WA, Fuchs DC, Olfson M, et al. 35

Reacciones linfoides asociadas a dupilumab en pacientes con dermatitis atópica
Boesjes CM, van der Gang LF, Bakker DS, et al. 36

Posible asociación entre las estatinas y la anemia ferropénica: estudio de cohorte poblacional a nivel nacional en Corea del Sur
Juhee Ahn et al. 36

Haloperidol, quetiapina. Incidencias, factores de riesgo y correlatos clínicos de la prolongación grave del intervalo QT tras el uso de quetiapina o haloperidol.
Wang CL, Wu VC, Lee CH, Wu CL, Chen HM, Huang YT, Chang SH. 37

Hidroxicloroquina en el primer trimestre del embarazo: aumento en el riesgo de malformaciones
Prescrire International 2023; 32 (253): 274 37

FDA investiga informes sobre pérdida de cabello y pensamientos suicidas en personas que usan medicamentos populares para la diabetes y para perder peso
Katherine Dillinger 38

Nuevos datos sobre el riesgo cardiovascular por el tratamiento a largo plazo para el trastorno por déficit de atención/hiperactividad
Megan Brooks 39

Otros Temas de Farmacovigilancia

Las mujeres tienen más probabilidades de sufrir los efectos secundarios de los medicamentos, pero la razón podría no ser biológica
Anne J. Manning 40

Canadá. Según un análisis, casi la mitad de los hospitales no reportaron las reacciones adversas a los medicamentos a pesar de que la ley lo exige
Annie Burns-Pieper 41

La FDA emite cartas de advertencia a compañías que comercializan colirios no aprobados
FDA, 12 de septiembre de 2023 43

Productos contaminados para la artritis/dolor
FDA, 17 de noviembre de 2023 44

La OMS alerta de cinco jarabes contaminados de Pharmix
El Mundo, 11 diciembre 2023 45

EE UU. Han aumentado en casi un 1.500% las llamadas a centros toxicológicos relacionadas con medicamentos inyectables para bajar de peso debido a que las personas sufren sobredosis accidentales
Brenda Goodman 46

Naltrexona (Vivitrol), utilizado para combatir el uso indebido de opioides, tiene un grave problema de sobredosis
Maia Szalavitz 46

Alerta por presencia de sildenafilo en complemento alimenticio a base de jengibre POPS procedente de Rumania (Ref. ES2024/005)
ASEAN, 4 de enero de 2024 47

La FDA emite una advertencia sobre ciertos suplementos de raíz de tejocote sustituidos por adelfa amarilla tóxica
FDA, 5 de enero de 2024 47

Informes forenses, medicamentos y muertes evitables
Drug and Therapeutics Bulletin 2023;61:165. 48

Suplementos prenatales: las cantidades de algunos nutrientes clave difieren de las etiquetas de los productos
GAO-24-106689 50

Novedades sobre la Covid

Datos de la práctica clínica sobre el uso de hidroxicloroquina o cloroquina con o sin azitromicina en pacientes con covid-19: un análisis retrospectivo en Brasil. *(Real-Life Data on Hydroxychloroquine or Chloroquine with or Without Azithromycin in COVID-19 Patients: A Retrospective Analysis in Brazil)*

Souza-Silva MVR, Pereira DN, Pires MC

Arq Bras Cardiol. 2023 Sep;120(9):e20220935. doi: 10.36660/abc.20220935
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10547436/ (de libre acceso en portugués).
Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2024; 27 (1)

Tags: Cloroquina, Hidroxicloroquina, azitromicina, covid-19, tratamiento covid-19, eventos adversos tratamiento covid-19

Resumen

Antecedentes: A pesar de la ausencia de evidencia de que la hidroxicloroquina y la cloroquina combinadas o no con azitromicina aporte beneficios en el tratamiento del covid-19, estos fármacos han sido prescritos ampliamente en Brasil.

Objetivos: Evaluar los resultados, incluyendo la morbilidad hospitalaria, los cambios electrocardiográficos, la duración de la estadía hospitalaria, el ingreso en la unidad de cuidados intensivos y la necesidad de diálisis y ventilación mecánica entre los pacientes hospitalizados con covid-19 que recibieron cloroquina o hidroxicloroquina, y comparar los resultados con los de sus controles emparejados.

Métodos: Estudio de cohortes, multicéntrico, retrospectivo, que incluyó a pacientes diagnosticados por laboratorio con covid-19 de 37 hospitales de Brasil entre marzo y septiembre de 2020. Se utilizó una puntuación de propensión para seleccionar controles emparejados por edad, sexo, comorbilidades cardiovasculares y uso de corticosteroides durante la hospitalización. Un valor de p<0,05 se consideró estadísticamente significativo.

Resultados: De los 7850 pacientes con covid-19, 673 (8,6%) recibieron hidroxicloroquina y 67 (0,9%) cloroquina. La mediana de edad en el grupo de estudio fue de 60 (46-71) años y el 59,1% eran mujeres. Durante la hospitalización, el 3,2% de los pacientes presentaron efectos adversos y el 2,2% tuvieron que interrumpir el tratamiento. Las alteraciones electrocardiográficas fueron más prevalentes en el grupo hidroxicloroquina/cloroquina (13,2% frente a 8,2%, p=0,01), y la principal alteración fue la prolongación del intervalo QT corregido. Los cambios electrocardiográficos fueron más frecuentes en el grupo de hidroxicloroquina/cloroquina (13,2% frente a 8,2%, p=0,01), y la prolongación del intervalo QT corregido fue la principal diferencia (3,6% frente a 0,4%, p<0,001). La duración media de la estadía hospitalaria fue mayor en el grupo que utilizó CQ/HCQ en comparación con los controles (9,0 [5,0-18,0] frente a 8,0 [4,0-14,0] días). No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en cuanto al ingreso en la unidad de cuidados intensivos (35,1% frente a 32,0%; p=0,282), necesidad de ventilación mecánica invasiva (27,0% frente a 22,3%; p=0,074) o mortalidad (18,9% frente a 18,0%; p=0,682).

Conclusión: Los pacientes con covid-19 tratados con cloroquina o hidroxicloroquina tuvieron estadías hospitalarias más prolongadas, en comparación con los controles. No hubo diferencias en cuanto al ingreso en la unidad de cuidados intensivos, la necesidad de ventilación mecánica y la mortalidad hospitalaria.

Solicitudes y Retiros del Mercado

Abbott dejará de vender productos probióticos infantiles tras la advertencia de la FDA

(Abbott to cease sale of infant probiotic products after FDA warning)

Reuters, 26 de octubre de 2023
https://www.reuters.com/business/healthcare-pharmaceuticals/fda-issues-warning-letter-abbott-probiotic-products-infants-2023-10-26/
Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2024; 27 (1)

Tags: suplementos infantiles, probióticos infantiles, alimentación de niños prematuros, efectos adversos de probióticos

En respuesta a una carta de advertencia de la FDA, Abbott Laboratories detendrá las ventas de su producto Similac Probiotic Tri-Blend, que se administra a lactantes prematuros hospitalizados.

En la carta, la FDA se mostraba preocupada por el riesgo de que los bebés prematuros sufrieran enfermedades o infecciones potencialmente mortales causadas por las bacterias o levaduras contenidas en los probióticos.

"El producto es un nuevo fármaco que no ha sido aprobado y es un producto biológico no autorizado que se vende infringiendo" la normativa, dijo la FDA sobre el probiótico Similac de Abbott.

Un portavoz de Abbott dijo que el problema se refiere a Similac Probiotic Tri-Blend, que se utiliza en menos de 200 hospitales, y que no se aplica a ninguno de los alimentos infantiles que la empresa vende a través de las tiendas minoristas.

La agencia envió una advertencia similar a Infinant Health, con sede en California, en septiembre.

El producto de Infinant, vendido bajo la marca Evivo con aceite de triglicéridos de cadena media (MCT), ha sido retirado voluntariamente y ya no está disponible en el país, dijo la FDA.

Infinant no respondió inmediatamente a una solicitud de Reuters para que hicieran comentarios.

En 2023, se reportó la muerte de un bebé, y hasta ahora se han reportado más de dos docenas adicionales de eventos adversos asociados con productos probióticos en EE UU desde 2018, dijo la agencia.

Nota de Salud y Fármacos, puede leer las cartas de la FDA en español en este enlace https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/la-fda-expresa-preocupaciones-por-los-productos-probioticos-que-se-venden-para-usarse-en-bebes

Copanlisib, un fármaco para tratar el linfoma será retirado del mercado de EE UU —Un ensayo clínico confirmatorio fallido acaba con otro inhibidor de PI3K

(Lymphoma Drug Copanlisib to Be Pulled From U.S. Market — Failed confirmatory trial takes down another PI3K inhibitor)

Ian Ingram, Managing Editor

MedPage Today, 14 de noviembre de 2023
https://www.medpagetoday.com/hematologyoncology/lymphoma/107352
Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2024; 27 (1)

Tags: inhibidores de la PI3K, tratamiento de cáncer hematológico, Aligopa, CHRONOS -4, fracaso de estudio confirmatorio, aprobación acelerada

Bayer ha anunciado su intención de retirar del mercado estadounidense el copanlisib (Aliqopa), su medicamento para tratar el linfoma folicular [1], tras el fracaso de un estudio confirmatorio y después de haberlo discutido con la FDA.

En ese ensayo de fase III (CHRONOS-4) [2] —que se exigió como condición al conceder la aprobación acelerada del inhibidor de PI3K—, la adición de copanlisib a la inmunoquimioterapia estándar no logró mejorar la supervivencia libre de progresión (SLP o *progression-free survival*) en el linfoma folicular recidivante, en comparación con la inmunoquimioterapia sola.

Según Bayer, a ningún paciente nuevo se le debe prescribir copanlisib, pero la empresa dijo que está "explorando opciones de acceso para los pacientes que están recibiendo tratamiento con Aliqopa y han tenido una respuesta favorable, cuyo médico tratante apoye la decisión de continuar el tratamiento con Aliqopa, y para los que no haya otros tratamientos disponibles más adecuados".

La retirada del inhibidor de PI3K es la última de las medidas severas que ha aplicado la FDA contra esta clase de fármacos. Otros inhibidores de la PI3K, como umbralisib (Ukoniq) [3] e idelalisib (Zydelig) [4], ya han sido retirados del mercado o se han retirado algunas de sus indicaciones debido a problemas de seguridad y a que se ha observado un posible detrimento de la supervivencia general (SG) en los ensayos clínicos confirmatorios.

Y el año pasado, el Comité Asesor de Medicamentos Oncológicos de la FDA votó 16-0 [5] que las futuras solicitudes de comercialización de inhibidores de PI3K para tratar cánceres hematológicos debían estar respaldadas por datos de ensayos clínicos aleatorizados.

En 2017, la FDA había concedido la aprobación acelerada a copanlisib [6], para tratar a pacientes con linfoma folicular recidivante que hubieran recibido al menos dos tratamientos sistémicos, basándose en los datos de reducción de tumores del ensayo CHRONOS-1 de fase II. En ese estudio de un solo brazo, el inhibidor de PI3K indujo respuestas en el 59% de los pacientes, incluyendo respuestas completas en el 14%. La duración media de la respuesta fue de 12,2 meses.

En el ensayo posterior de fase III CHRONOS-3 [7], la adición del copanlisib al rituximab mejoró la SLP, en comparación con solo rituximab, en el linfoma no Hodgkin indolente recidivante, incluyendo en pacientes con linfoma folicular (21,5 frente a 13,8 meses; cociente de riesgo o HR 0,52; IC del 95%: 0,39-0,69; P<0,0001).

Sin embargo, los datos de SG de ese ensayo [8] no mostraron beneficios significativos ni en la población total (HR 0,87; IC 95%: 0,57-1,35) ni en el subgrupo de linfoma folicular (HR 0,95; IC 95%: 0,52-1,74), y los revisores de la FDA expresaron su preocupación por una caída brusca en la curva de supervivencia de los pacientes en el brazo que recibió el tratamiento combinado.

Referencias

1. Bayer, & Whippany, N. J. Update on Aliqopa®. Bayer. November 13, 2023. https://www.bayer.com/en/us/news-stories/update-on-aliqopar
2. ClinicalTrials.gov. (n.d.). https://clinicaltrials.gov/study/NCT02626455
3. Bankhead, C. FDA pulls lymphoma approvals for PI3K inhibitor umbralisib. MedpageToday. June 1, 2022. https://www.medpagetoday.com/hematologyoncology/lymphoma/98997
4. Gilead Statement on Zydelig® U.S. indication for follicular lymphoma and small lymphocytic leukemia. Gilead. (n.d.). https://www.gilead.com/news-and-press/company-statements/gilead-statement-on-zydelig-us-indication-for-follicular-lymphoma-and-small-lymphocytic-leukemia
5. Bankhead, C. FDA panel puts PI3K inhibitors for blood cancers on notice. MedPage Today. April 22, 2022. https://www.medpagetoday.com/hematologyoncology/hematology/98365
6. Gever, J. Novel Kinase Inhibitor OK'D for Follicular lymphoma. MedPage Today. September 14, 2017. https://www.medpagetoday.com/hematologyoncology/lymphoma/67913
7. Ingram, I. Add-On PI3K inhibitor wins in relapsed, indolent NHL. MedPage Today. April 10, 2021. https://www.medpagetoday.com/meetingcoverage/aacr/92031
8. Gormley, N. FDA Introductory Comments: Oncologic Drugs Advisory Committee Meeting. U.S. Food and Drug Administration. April 21, 2022. https://www.fda.gov/media/157837/download

Metamizol o dipirona. **Por qué el Nolotil está prohibido en más de 40 países**
Héctor Herrera
La Razón, 5 de diciembre de 2023
https://www.larazon.es/salud/que-nolotil-esta-prohibido-mas-40-paises_20231205656f051862c50d0001b92c35.html

La Asociación de Afectados por Fármacos pide que se deje de recetar el Nolotil en toda España

La Asociación de Afectados por Fármacos, conocida como ADAF, ha interpuesto recientemente una demanda contra el Ministerio de Sanidad y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. La demanda alega vulneración de derechos fundamentales y tiene como objetivo que se deje de recetar en toda España cualquier medicamento que contenga metamizol, especialmente Nolotil. ADAF pide justicia y seguridad en el uso de los medicamentos, y que se asuma responsabilidad por la falta de información sobre los efectos secundarios no advertidos.

ADAF señala que el Nolotil ya está prohibido en cerca de 40 países y critica que en España se recete prácticamente para todo tipo de dolores, desde cefaleas hasta dolores musculares y postoperatorios, sin advertir adecuadamente sobre sus riesgos y los efectos secundarios que puede llegar a provocar. Este hecho ha causado cierta alarma, porque el Nolotil, junto con el ibuprofeno y el paracetamol, es uno de los medicamentos más vendidos y consumidos en nuestro país. De hecho, se venden más de 22 millones de unidades cada año, según datos de la Federación Empresarial de Farmacéuticos Españoles.

Los riesgos del Nolotil
El Nolotil es un analgésico que se utiliza para aliviar el dolor agudo, moderado o intenso que puede surgir después de una operación o un trauma, o debido a cólicos o tumores. También se recurre a él cuando la fiebre es alta y no responde a otras medidas o medicamentos. La dosis de Nolotil se ajusta en función de la intensidad de los síntomas y de la tolerancia individual al mismo.

Es vital seguir al pie de la letra las instrucciones dadas por el médico que lo recetó y estar atentos a la aparición de posibles efectos secundarios que requerirían una visita adicional a nuestro médico de cabecera. El Centro de Información de Medicamentos Autorizados (CIMA) de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha señalado que, entre todos los posibles efectos secundarios del Nolotil, la agranulocitosis es con diferencia el más grave.

El metamizol, el principal componente del Nolotil, es uno de los ingredientes más comunes en los analgésicos, antipiréticos y espasmolíticos. A pesar de ser considerado seguro por las autoridades sanitarias de nuestro país, conlleva un riesgo asociado: la agranulocitosis, que es sin duda el problema más grave que puede causar el Nolotil.

La agranulocitosis es una enfermedad infrecuente, pero sus consecuencias pueden ser extremadamente graves e incluso mortales. Esta patología sanguínea reduce la cantidad de granulocitos, lo que debilita la capacidad del cuerpo para combatir los gérmenes y las infecciones. Si experimentas cualquiera de los síntomas de la agranulocitosis, como fiebre, escalofríos, debilidad, dolor de garganta, llagas en la boca o garganta, sangrado de las encías, dolor óseo, presión arterial baja, latidos cardíacos rápidos y dificultad para respirar, no dudes en consultar a tu médico.

La AEMPS recomendó "no utilizar metamizol en pacientes en los que no sea posible realizar controles, por ejemplo, turistas" después de que 10 turistas británicos murieran en nuestro país en 2018. Desde entonces, no está permitido vender este medicamento a los turistas que visitan España. Aunque no está confirmado, parece que las poblaciones del norte de Europa están más predispuestas a desarrollar agranulocitosis debido a ciertas características genéticas.

Otros efectos adversos
La agranulocitosis se destaca como el efecto adverso más peligroso que puede surgir a raíz de la ingesta de Nolotil. No obstante, existen otros efectos secundarios relevantes. Por ejemplo, la hipotensión severa puede ocurrir cuando la presión arterial cae por debajo de los niveles seguros, lo que implica que el corazón, el cerebro y otras partes del cuerpo no reciben suficiente sangre para funcionar correctamente.

Además, se pueden producir reacciones cutáneas graves, hemorragias gastrointestinales o incluso fallos hepáticos. Tras cesar el tratamiento, la mayoría de los pacientes con insuficiencia hepática logran una recuperación completa. Sin embargo, en casos aislados, se ha tenido que recurrir al trasplante de hígado debido a la gravedad de las lesiones.

La mayoría de estos efectos están clasificados como raros o muy raros, es decir, pueden afectar a una de cada 1.000 o 10.000 personas. Según la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, el aumento en la incidencia de las reacciones adversas asociadas al Nolotil puede estar relacionado con el incremento del consumo de este fármaco en los últimos años. También enfatizan que este medicamento debe usarse solo para tratamientos de corta duración, con un límite máximo de siete días, y siempre bajo prescripción médica.

Nota de Salud y Fármacos. Le puede interesar leer el artículo de Victor López Ramostitulado ¿Hasta qué punto es seguro el Nolotil? Y publicado en *The Conversation* el 30 de noviembre de 2023 (es español) https://theconversation.com/hasta-que-punto-es-seguro-el-nolotil-218841

La EMA recomienda la suspensión de medicamentos cuyos estudios de bioequivalencia realizó la empresa Synapse Labs

AEMPS, 20 de diciembre de 2023

https://www.aemps.gob.es/informa/la-ema-recomienda-la-suspension-de-medicamentos-cuyos-estudios-de-bioequivalencia-realizo-la-empresa-synapse-labs/

- Una inspección de buenas prácticas clínicas puso de manifiesto irregularidades en los datos de los estudios y deficiencias en la documentación de los mismos

- Esta decisión afecta a más de 400 medicamentos cuyos estudios de bioequivalencia fueron realizados por Synapse Labs en nombre de compañías farmacéuticas de la Unión Europea

- Las autoridades nacionales evaluarán la situación y podrán aplazar la suspensión de estos medicamentos un máximo de dos años cuando se trate de medicamentos de importancia crítica

El Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP, por sus siglas en inglés) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha recomendado la suspensión de la autorización de comercialización de varios medicamentos genéricos cuyos estudios de bioequivalencia realizó la empresa Synapse Labs Pvt. Ltd., una organización de investigación por contrato (CRO, por sus siglas en inglés) encargada de llevar a cabo los ensayos clínicos, localizada en Pune (India).

Una inspección de buenas prácticas clínicas puso de manifiesto irregularidades en los datos de los estudios y deficiencias en la documentación de los mismos, así como en los sistemas y procedimientos informáticos para procesar adecuadamente los datos del estudio. Esto suscitó serias dudas sobre la validez y fiabilidad de los datos de los estudios de bioequivalencia realizados en dicha CRO. Los estudios de bioequivalencia se llevan a cabo para demostrar que un medicamento genérico libera al organismo la misma cantidad de principio activo que el medicamento de referencia.

El CHMP, del que forma parte la Agencia de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), examinó toda la información disponible, incluidos los datos de bioequivalencia disponibles procedentes de otras fuentes, para llegar a su conclusión sobre los más de 400 medicamentos cuyos estudios de bioequivalencia fueron realizados por Synapse Labs en nombre de compañías farmacéuticas de la Unión Europea (UE). Para 35 de los medicamentos evaluados se disponía de datos suficientes para demostrar la bioequivalencia, por lo que se mantendrá la autorización de comercialización de estos medicamentos y podrán continuar en el mercado.

Para los demás medicamentos, no se disponía de datos o estos eran insuficientes para demostrar la bioequivalencia, por lo que el CHMP recomendó suspender su autorización de comercialización. Para levantar la suspensión, las compañías deberán aportar datos alternativos que demuestren la bioequivalencia. Los medicamentos cuyas solicitudes de autorización de comercialización en curso se basen únicamente en datos de Synapse Labs no recibirán autorización en la UE.

Algunos de los medicamentos cuya suspensión se ha recomendado pueden ser de importancia crítica (por ejemplo, debido a la falta de alternativas disponibles) en algunos Estados miembro de la UE. Las autoridades nacionales evaluarán la situación y podrán aplazar la suspensión de estos medicamentos un máximo de dos años en interés de los pacientes. Las compañías tienen que presentar los datos de bioequivalencia requeridos para estos medicamentos en el plazo de un año.

El CHMP y las autoridades nacionales seguirán colaborando estrechamente para garantizar que los estudios sobre medicamentos de la UE se lleven a cabo con arreglo a la ley y que las compañías cumplan todos los aspectos de las buenas prácticas clínicas. Si las compañías no cumplen las normas exigidas, las autoridades tomarán las medidas necesarias para garantizar la integridad de los datos utilizados para aprobar medicamentos de la UE.

La recomendación del CHMP se enviará a la Comisión Europea que emitirá una decisión legalmente vinculante a su debido tiempo.

Información para pacientes y profesionales sanitarios

- Se ha recomendado la suspensión de varios medicamentos genéricos del mercado de la UE porque se considera que la CRO que ha realizado el estudio de bioequivalencia no es fiable.

- Hasta el momento no hay evidencia de problemas de seguridad o falta de eficacia con ninguno de los medicamentos afectados. Sin embargo, los medicamentos se han suspendido hasta que se disponga de datos que apoyen su bioequivalencia procedentes de fuentes más fiables.

- Los pacientes que tomen alguno de los medicamentos afectados pueden ponerse en contacto con su profesional médico o farmacéutico para obtener información sobre las alternativas existentes.

- Las autoridades nacionales de la UE estudiarán la importancia de cada medicamento en su país y decidirán si lo suspenden o permiten que siga disponible mientras se obtienen nuevos datos.

Carbadox**. La FDA está tratando de retirarlo del mercado**

Salud y Fármacos

Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2024; 27 (1)

Tags: antibióticos en veterinaria, gestión apropiada de los antibióticos, uso de antibióticos en granjas de cerdos

El carbadox es un antibiótico que se utiliza con frecuencia en las granjas estadounidenses. Desde la década de 1970 se añade a los piensos para combatir la diarrea de los cerdos jóvenes tras ser destetados de sus madres, así como para favorecer su crecimiento. Sin embargo, estudios en animales sugieren que es carcinógeno, y preocupa que los residuos de antibiótico que pueda haber en la carne, especialmente en el hígado de cerdo, puedan llegar a causar cáncer en los humanos que la consumen. Por otra parte, se reconoce que el método para medir la cantidad de residuos del fármaco que puede haber en los tejidos de estos animales no es confiable.

La FDA intentó retirar este antibiótico del mercado en 1976, pero su productor - Phibro Animal Health- dijo que era un medicamento necesario. La Unión Europea, Canadá y Australia lo retiraron hace ya algunos años.

Según STAT News [1], carbadox es el único aditivo para piensos animales que sigue aprobado en virtud de una disposición de la legislación estadounidense que permite administrar fármacos cancerígenos a los animales, bajo la estricta condición de que no acarren la acumulación de residuos cancerígenos en los tejidos animales comestibles, según Food Animal Concerns Trust, una organización sin ánimo de lucro que pretende limitar el uso de antibióticos en el ganado que consumen los humanos. "Si este fármaco se mantuviera en el mercado, se estaría permitiendo que un carcinógeno permaneciera en el suministro de alimentos y aumentaría el riesgo de cáncer entre todos los que comen carne de cerdo".

Según los datos del Departamento de Agricultura de EE UU, los residuos de carbadox se encuentran en alrededor del 1% de los cerdos asados que se analizan. Aunque el 1% pueda parecer una cifra pequeña, cada año se sacrifican unos 650.000 cerdos para asar, lo que se traduce en unos 6.500 cerdos o 390.000 raciones de carne de cerdo con residuos del medicamento cancerígeno cada año.

En junio, había 72,4 millones de cerdos en las granjas de EE UU. La agencia sólo toma muestras de cerdos para asar, no de los cerdos que se venden en el mercado, lo que significa que es difícil determinar cuántos cerdos pueden tener niveles inseguros de residuos de carbadox, es probable que se subestime significativamente la cantidad de carne cancerígena que llega al público.

La empresa sostiene que ha entregado "investigaciones y datos exhaustivos y meticulosos" a la FDA -incluso en una audiencia celebrada en marzo de 2022- que demuestran que el carbadox es seguro y no se debería retirar del mercado. Carbadox generó unos US$20 millones en ventas en el ejercicio cerrado el 30 de junio de 2023.

El Consejo Nacional de Productores de Cerdo advirtió el año pasado en una carta a la FDA que, "si se retira el carbadox del mercado, el coste total estimado para la industria porcina estadounidense durante el primer año podría ascender a US$500 millones, debido al mayor nivel de pérdidas por enfermedad y muerte. Esto podría impulsar una mayor consolidación de la producción porcina y obligar a más productores independientes a abandonar el sector".

En 2017, la FDA lanzó un programa para reducir el uso en animales de los antibióticos que también se utilizan en la salud humana, con el objetivo de evitar el desarrollo de resistencias. Este programa ha arrojado resultados contradictorios. En 2021, la venta de antibióticos de importancia médica administrados al ganado destinado a la producción de alimentos disminuyó menos de un 1% en EE UU. La venta y distribución de tetraciclina, que representó el 65% de los antibióticos de importancia médica, disminuyó solo un 1%.

Por otra parte, los datos de la FDA muestran que desde 2015 ha habido una disminución del 38% en la venta de antibióticos de importancia médica que se han administrado a los animales que se utilizan en la alimentación, cuando las ventas de tales medicamentos alcanzaron su punto máximo. El informe también señala que las ventas cayeron un 33% desde 2012, cuando se empezaron a recopilar datos en respuesta a la preocupación por el empeoramiento de la resistencia a los antibióticos, en parte, debido a los medicamentos administrados al ganado.

Sin embargo, este programa no afecta al carbadox, porque este antibiótico no se usa en humanos. Al tomar decisiones, "La FDA no hace un análisis de riesgo-beneficio para determinar el riesgo para los cerdos y el valor para los seres humanos".

Fuente Original

1. Silverman Ed. FDA cites cancer links in seeking to withdraw approval of antibiotic used in pigs. Statnews, 7 de noviembre de 2023.

La agencia francesa del medicamento alerta a los ciudadanos sobre los fármacos para la congestión: “¡No los usen más!”

Andrea Rivero

Medicina Responsable, 23 de octubre de 2023

https://medicinaresponsable.com/farmacia/agencia-francesa-medicamento-alerta-medicamentos-gripe

La Agencia Nacional de Seguridad del Medicamento y Productos Sanitarios de Francia (ANSM) ha lanzado un comunicado alertando a los ciudadanos sobre los graves efectos secundarios que pueden producir los medicamentos vasoconstrictores utilizados para aliviar los síntomas del resfriado, en concreto, la congestión nasal. Además, la directora del organismo, Christelle Ratignier-Carbonneil, en declaraciones al periódico Le Parisien, ha indicado que, “después de su uso, pueden producirse infartos

de miocardio y accidentes cerebrovasculares. El riesgo es muy bajo pero estos acontecimientos tan graves pueden ocurrir independientemente de la dosis y la duración del tratamiento". Junto a la ANSM, a esta recomendación en Francia se han asociado la Facultad de Medicina General, el Consejo Nacional Profesional de Otorrinolaringólogos, así como la Orden Nacional de Farmacéuticos y los sindicatos de farmacéuticos comunitarios.

De acuerdo con la agencia, todo esto se debe a "datos recientes de bases de datos de farmacovigilancia y a literatura médica que informan sobre casos de síndromes de encefalopatía posterior reversible (PRES) y síndromes de vasoconstricción cerebral reversible (RCVS) después de tomar un vasoconstrictor oral que contiene pseudoefedrina". Este tipo de medicamentos son muy habituales en las farmacias y se venden en muchos otros países europeos, por ello, "la ANSM ha solicitado su reevaluación a nivel europeo en base a estos nuevos datos".

Mientras tanto, en Francia van a mantener una vigilancia reforzada, tomando otras medidas restrictivas para proteger a los pacientes, si fuera necesario, mientras en Europa estudian la reevaluación de estos medicamentos. "A pesar de la implementación de medidas, vemos que los casos persisten. Los datos recientes muestran efectos graves del fármaco, mientras que el resfriado en sí es una patología benigna", añade Ratignier-Carbonneil, que además especifica que, entre 2012 y 2018, la base de datos francesa de farmacología reportó 307 casos graves por el uso de estos medicamentos.

Los fármacos afectados en Francia son: Actifed Rhume, Actifed Rhume jour et nuit, Dolirhume Paracétamol et Pseudoéphédrine, Dolirhumepro Paracétamol Pseudoéphédrine et Doxylamine, Humex Rhume, Nurofen Rhume, Rhinadvil Rhume Ibuprofène/ Pseudoéphédrine y Rhinadvilcaps Rhume Ibuprofène/ Pseudoéphédrine.

¿Qué es un vasoconstrictor?

Este tipo de medicamentos tiene como objetivo descongestionar la nariz en procesos gripales o en resfriados. El efecto vasoconstrictor estimula el sistema nervioso simpático y vacía de sangre los cornetes nasales (situados en la pared de las fosas) para que podamos volver a respirar al eliminar la hinchazón que ocasiona la congestión nasal. En este sentido, el doctor Pedro Gargantilla, director médico de Medicina Responsable, llama a la calma, "estos medicamentos producen vasoconstricción lo que en personas con problemas cardíacos puede ser peligroso, pero en sanas no".

Según la ANSM, el riesgo de efectos adversos aumenta con el uso simultáneo de un vasoconstrictor oral (tabletas) y uno de uso local (espray nasal). El organismo recuerda que el resfriado común se cura naturalmente en un periodo de siete a diez días y comparten acciones sencillas que ayudan a aliviar las molestias que ocasiona: humedecer el interior de la nariz con soluciones de lavado, como suero fisiológico o espráis de agua de mar; beber mucha agua, dormir con la cabeza elevada y mantener una atmósfera fresca de entre 18-20ºC y ventilar las habitaciones con regularidad.

El organismo francés lleva varios años alertando sobre el uso de estos fármacos y pidiendo a la población que los eviten siempre que puedan, además recomiendan que, si se van a tomar, se informe al farmacéutico del historial médico para comprobar si puede tomarlos, seguir siempre la posología indicada por el farmacéutico, no combinarlo con otros vasoconstrictores ni exceder los cinco días de tratamiento, así como evitar su uso durante el embarazo, la lactancia y en menores de 15 años.

Gran Bretaña añade nuevos opioides sintéticos a la lista de sustancias prohibidas

(Britain adds new synthetic opioids to its banned drug list)

Reuters, 27 de noviembre de 2023

https://www.reuters.com/world/uk/britain-adds-new-synthetic-opioids-its-banned-drug-list-2023-11-27/

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2024; 27 (1)

Tags: opiáceos, opioides sintéticos, efectos adversos de opioides sintéticos

Gran Bretaña anunció el lunes que prohibirá otras 20 drogas peligrosas, añadiendo quince nuevos opiáceos sintéticos y otras sustancias a su lista de drogas de clase A, en el marco de sus esfuerzos por proteger a la población de las sobredosis y de las muertes relacionadas con drogas.

El ministro británico de Crimen y Asuntos Policiales, Chris Philp, afirmó en un comunicado que estas sustancias pueden devastar vidas, arruinar familias y dañar comunidades.

Las drogas fueron descritas por el gobierno como "increíblemente peligrosas" porque tienen efectos similares a los de la heroína y el fentanilo, lo que aumenta el riesgo de sobredosis accidental.

También se prohibieron otros cinco productos, entre ellos tres estimulantes, un agonista sintético de los receptores cannabinoides (SCRA) y una benzodiacepina.

Los 15 opioides sintéticos prohibidos son:

- Metonitazeno
- Protonitazeno
- Isotonitazeno
- Butonitazeno
- Flunitazeno
- Metodesnitazeno (metazeno)
- Etodesnitazeno (etazeno)
- N-pirrolidino-etonitazeno (etonitazepina)
- N-Piperidinil-etonitazeno (Etonitazepina)
- N-Pirrolidino-protonitazeno
- Etilenooxinitazeno
- N-Desetil protonitazeno
- N-Desetilisotonitazeno
- N-desetil-etonitazeno
- Brorfina

Solicitudes y Cambios al Etiquetado/Ficha Técnica

Montelukast. **'Una crisis de salud mental que nadie reconoce': el caso del fármaco Singulair**
Christina Jewett, Benjamin Mueller
NYT, 17 de enero de 2024
https://www.nytimes.com/es/2024/01/17/espanol/singulair-montelukast-asma-alucinaciones.html
Editado por Salud y Fármacos, *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2024; 27 (1)

Un medicamento contra el asma, que ya está disponible como genérico, y sigue siendo utilizado por millones de personas en EE UU, incluso después de que miles de pacientes y decenas de estudios hayan descrito sus riesgos.

A principios de 2020, la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) respondió a décadas de crecientes preocupaciones sobre un medicamento que solía recetarse para el asma y las alergias que contenía una fuerte advertencia en la etiqueta del fármaco que avisaba de que podía provocar agresividad, agitación e incluso pensamientos suicidas.

La etiqueta de la agencia, dirigida principalmente a los médicos, debía alertar sobre Singulair, un medicamento de 25 años de antigüedad también conocido por su nombre genérico, montelukast. Pero apenas hizo mella en su uso: en 2022, el fármaco se seguía recetando a 12 millones de personas en EE UU.

Los niños son los más vulnerables a los efectos nocivos del fármaco y, aunque su uso en menores disminuyó, 1,6 millones de ellos seguían tomándolo, incluido el hijo de Nicole Sims. Ella no tenía ni idea de por qué, a los 6 años, su hijo había empezado a tener pesadillas y alucinaciones en las que veía una mujer en la ventana. Cuando le dijo que quería morir, Sims, desesperada, buscó respuestas en internet.

Fue entonces cuando se enteró de la advertencia de la FDA. También encontró en Facebook un grupo de apoyo para personas que habían experimentado los efectos secundarios del medicamento, que contaba con 20.000 miembros. Los miembros del grupo relataron efectos perturbadores que lograron vincular con el fármaco con la ayuda de sus compañeros, no de sus médicos. "Esta es una crisis de salud mental que nadie reconoce", dijo Anna Maria Rosenberg, administradora del grupo.

La forma en que la FDA gestionó Singulair es un ejemplo de las lagunas sistémicas en las medidas que la agencia toma para abordar los problemáticos efectos secundarios de medicamentos aprobados hace mucho tiempo, así como las advertencias al público en general y a los médicos cuando surgen problemas serios. La agencia había notificado a los grupos de médicos la inclusión de una advertencia en la etiqueta en 2020, conocida como "recuadro negro de advertencia" (el nivel de mayor urgencia"), pero no había exigido que los médicos se informaran sobre los efectos secundarios del fármaco.

En 1998, los reguladores federales al principio desestimaron la evidencia que surgió durante el proceso de aprobación sobre el potencial del fármaco para afectar al cerebro y no revisaron su evaluación hasta dos décadas después. La FDA tardó en alertar al público cuando aparecieron informes de problemas psiquiátricos, lo que puso de manifiesto las deficiencias de un sistema de control de fármacos que deja que recaiga en los fabricantes la responsabilidad de notificar los problemas.

Los mismos reguladores federales pueden no ser conscientes de la magnitud de un problema: la FDA descubrió hace casi una década que Merck, el fabricante de Singulair, había recibido miles de informes más que la agencia o que sus contrapartes acerca de los efectos secundarios del medicamento. Y tras el sonado suicidio de un adolescente en 2007, la FDA no llegó a obligar a Merck a realizar estudios más rigurosos y costosos que podrían haber aclarado la frecuencia de las reacciones adversas.

La prescripción del fármaco se ha mantenido en niveles elevados, lo que ha suscitado dudas sobre si la alerta llegó a suficientes médicos y pacientes, que muchas veces no leen la letra pequeña del folleto del medicamento.

Muchos médicos apoyan la disponibilidad del fármaco y consideran suficientes las advertencias existentes. Pero los investigadores están cada vez más alarmados por sus efectos, sobre todo en los niños, y por lo que consideran un fracaso de la FDA a la hora de informar a los médicos o de determinar cuántos han resultado perjudicados.

"¿Cuáles son los grandes estudios que nos dicen con qué frecuencia ocurre? No hay ninguno", dijo Thomas Moore, del Centro Johns Hopkins para la Seguridad y Eficacia de los Medicamentos, que ha seguido durante mucho tiempo los informes de los efectos psiquiátricos del montelukast. "Se trata de un problema estructural".

Reshma Ramachandran, profesora adjunta de la Universidad de Yale y médica familiar, dijo que la advertencia no había llegado a los canales que los médicos siguen y que la agencia "tiene que hacer mucho más en términos de comunicación directa a los médicos, y deben de usar canales más ágiles".

El recuadro de advertencia del Singulair
La FDA agregó un recuadro negro de advertencia a Singulair en 2020.

WARNING: SERIOUS NEUROPSYCHIATRIC EVENTS

Serious neuropsychiatric (NP) events have been reported with the use of SINGULAIR. The types of events reported were highly variable, and included, but were not limited to, agitation, aggression, depression, sleep disturbances, suicidal thoughts and behavior (including suicide). The mechanisms underlying NP events associated with SINGULAIR use are currently not well understood *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

Because of the risk of NP events, the benefits of SINGULAIR may not outweigh the risks in some patients, particularly when the symptoms of disease may be mild and adequately treated with alternative therapies. Reserve use of SINGULAIR for patients with allergic rhinitis who have an inadequate response or intolerance to alternative therapies *[see Indications and Usage (1.3)]*. In patients with asthma or exercise-induced bronchoconstriction, consider the benefits and risks before prescribing SINGULAIR.

Discuss the benefits and risks of SINGULAIR with patients and caregivers when prescribing SINGULAIR. Advise patients and/or caregivers to be alert for changes in behavior or new NP symptoms when taking SINGULAIR. If changes in behavior are observed, or if new NP symptoms or suicidal thoughts and/or behavior occur, advise patients to discontinue SINGULAIR and contact a healthcare provider immediately *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

Fuente: Organon

En busca de respuestas
Al emitir la advertencia en marzo de 2020, la FDA exigió a los farmacéuticos que entregaran una guía del medicamento y añadieran la advertencia, con una delgada línea negra como borde, a la etiqueta del medicamento. La agencia también envió una alerta de seguridad a los suscriptores de correo electrónico, señaló la advertencia a decenas de grupos profesionales y de pacientes y publicó un artículo en una revista médica sobre sus motivos.

Pero no ejerció sus facultades para exigir una vigilancia de los efectos secundarios ni la capacitación de los médicos. Pocas veces se prohíbe totalmente la venta de medicamentos aprobados con efectos secundarios conocidos.

Aunque los investigadores observan indicios que apuntan a una relación entre el fármaco y los efectos secundarios psiquiátricos, los estudios varían significativamente en cuanto a la frecuencia con la que aparecen o, en algunos casos, en cuanto a si aparecen o no. Los informes incluyen una amplia gama de efectos psiquiátricos, lo que dificulta precisar la causa.

En el cálculo de riesgos y beneficios del montelukast, la agencia sopesó sus riesgos psiquiátricos en relación con su amplio uso en el tratamiento del asma, que en muchos pacientes puede ser mortal.

Los funcionarios de la FDA dijeron que habían tomado las medidas pertinentes. En una entrevista, los funcionarios dijeron que había una serie de informes convincentes sobre los problemas psiquiátricos que parecían estar relacionados con el fármaco y que el recuadro negro de advertencia estaba diseñado para generar mayor conciencia sobre ello.

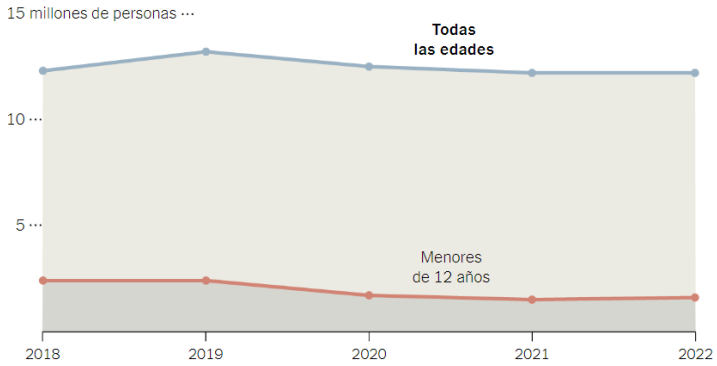
La agencia sigue analizando las notas de las historias clínicas electrónicas en busca de pistas sobre los efectos secundarios, y los funcionarios afirmaron que "la agencia sigue vigilando e investigando esta importante cuestión". Pero quizás no sea posible determinar con precisión los riesgos: se necesitaría un gran estudio para captar sucesos como los suicidios, que siguen siendo muy poco frecuentes, según Sally Seymour, directora de la división de medicamentos pulmonares de la FDA.

Ante las reiteradas preocupaciones, los investigadores, incluidos algunos de la FDA, han vuelto a los estudios básicos con animales para a los posibles efectos del montelukast en el cerebro, una búsqueda que podría tardar una década en completarse.

Merck, que ha ganado miles de millones de dólares con la venta del medicamento, lo cedió en 2021 a la empresa Organon. Merck remitió comentarios a Organon, pero en una presentación judicial de abril de 2023 negó "un vínculo significativo entre Singulair y los eventos neuropsiquiátricos".

Organon dijo en un comunicado que la empresa había transmitido la información adecuada a los pacientes y proveedores de salud sobre los riesgos y beneficios del medicamento. "Nada es más importante para Organon que la seguridad de nuestros medicamentos y de las personas que los utilizan", afirmó la empresa. Otras empresas de genéricos también venden el medicamento.

Recetas de Singulair
Más de 12 millones de personas en Estados Unidos obtienen al menos una receta de Singulair o montelukast cada año.



Por The New York Times | Fuente: Komodo Health

La advertencia se añadió antes de que el hijo de Sims empezara a hablar de oír voces aterradoras y ver paredes que parecían derretirse. De haberlo sabido, Sims hubiera dejado de darle el medicamento de inmediato.

Ashley Bracken también desearía que el médico alergólogo que veía a su familia en Utah le hubiera avisado del recuadro negro de advertencia.

La hija de Bracken, Genevieve, tomaba el medicamento desde los 7 años y comenzó a deprimirse cada vez más después de que un médico aumentó la dosis a la de adulto en abril de 2021, cuando tenía 13 años. Al principio, su madre atribuyó el lavado de manos obsesivo de su hija a la pandemia y sus cambios de humor a la angustia adolescente.

Bracken dijo que vio por primera vez una lista de los efectos secundarios del medicamento, que incluyen el trastorno obsesivo-compulsivo, en una captura de pantalla del teléfono de Genevieve de octubre de 2021.

Ella y su esposo habían estado buscando alguna pista de por qué la adolescente, entonces de 14 años, se había suicidado días antes de la Navidad de ese año. La advertencia de la FDA incluía el suicidio, aunque la agencia ha dicho que ningún estudio ha evaluado el riesgo de manera concluyente. El médico familiar rechazó una solicitud de entrevista.

"Nos sentimos horrible", dijo Bracken. "En ese momento buscábamos respuestas, porque no podíamos entender lo que había hecho mi hija".

Anécdotas del Singulair
Extractos de testimonios presentados a la FDA en 2022 ante una reunión de expertos que estudiaban cómo montelukast afectaba al cerebro.

"En abril comenzaron las voces. Pensé que me estaba volviendo loco. Miraba alrededor de la habitación y sabía que escuchaba una voz incluso cuando no había nadie allí. Empezó a decirme que cerrara las ventanas. O simplemente me decía palabras sueltas insultándome (p*ta, idiota, perdedor). En ese momento me retraí aún más sin saber qué hacer. Dormía durante días

seguidos, solo para evitar la voz. … El día que me dijo que me hiciera daño con un cuchillo dejé de tomar Singulair… Al cabo de una semana noté que la voz había desaparecido".

"Preocupada por nuestro hijo, busqué en Google sobre psicosis en niños pequeños. Mientras intentaba descifrar la situación, mi hijo empezó a perder la esperanza, tras grandes arrebatos explosivos. Si no negaba por completo un arrebato (literalmente no recordaba nada sobre ellos), estaba tan angustiado que decía que estaba demasiado asustado y que no quería vivir. Golpeaba la cabeza contra la pared y encontré cuchillos de cocina debajo de su almohada; afortunadamente, solo podía acceder a los cuchillos para untar mantequilla. Todo con solo tres años".

"Y luego llegaron las frases. Él decía: "No valgo nada". "Soy muy estúpido". "Todo sería mejor si no estuviera aquí". Se obsesionó con la muerte. Siempre me hacía preguntas sobre la muerte. Me dijo que no creía que debía estar vivo. A los 7 años intentó quitarse la vida. Tuve que forcejear con mi hijo de 7 años mientras peleábamos por un cuchillo que agarró en la cocina. Tuve que sujetarlo mientras gritaba incontrolablemente que ya no quería seguir vivo. A LOS 7 AÑOS".

Ventas en aumento, preocupaciones crecientes

Singulair, un medicamento que la FDA aprobó en 1998, no tardó en convertirse en un éxito de ventas. Con un mercado de 25 millones de personas asmáticas y alérgicas, los representantes de ventas abarrotaron los consultorios. Promocionaban el fármaco como una alternativa diaria a los corticosteroides inhalados, considerados más eficaces, pero también más engorrosos. Singulair se vendía en una presentación de pastillas masticables sabor cereza para niños.

Surgen problemas en Merck: en una demanda de 2008, un informante interno afirmó que la empresa pagaba a los médicos de manera indebida para que recetaran medicamentos, incluyendo Singulair, y que el fármaco "provoca agresividad y problemas de déficit de atención" en los niños. Merck llegó a un acuerdo sobre las demandas, en gran parte relacionadas con otros fármacos, y no admitió haber cometido ningún delito.

Efectos secundarios de Singulair

Las personas que toman el medicamento tienen 30 veces más probabilidades de reportar un comportamiento anormal o agresión en comparación con quienes toman otros fármacos.

Por The New York Times | Fuente: Ryogo Umetsu et al., Frontiers in Pharmacology. Datos del Sistema de Notificación de Eventos Adversos de la FDA, 2004–18.

Merck promocionó el medicamento entre los padres y, en 2009, se asoció con la celebridad de televisión Jo Frost, conocida como "Supernanny" en los programas de telerrealidad. Merck, que también fabrica un inhalador para el asma, financió a la Academia Estadounidense de Pediatría para formar a los médicos en el diagnóstico y la prescripción del asma, según informó una filial de Fox en 2010 (una filial de la NBC también informó sobre problemas con el medicamento).

El medicamento, un éxito mundial, le haría ganar a Merk alrededor de US$50.000 millones, según un análisis reciente de Reuters de la controvertida historia del medicamento.

En 2007, sus posibles desventajas llamaron la atención de todo el mundo cuando Elizabeth Little, senadora del estado de Nueva York, se puso en contacto con la FDA acerca de un adolescente de 15 años que tomaba Singulair y que se sentía desesperanzado y ansioso, según muestran los registros de la agencia. El adolescente se suicidó 17 días después de empezar a tomar el medicamento.

En lugar de ordenar nuevos estudios de Singulair, la FDA permitió que Merck revisara los ensayos existentes. La empresa concluyó en 2009 que esos ensayos no estaban diseñados para identificar problemas psiquiátricos o suicidios, y que se habían observado pocos. Ese mismo año, la FDA revisó los informes sobre efectos secundarios, lo que llevó a Merck a añadir a la etiqueta advertencias sobre alucinaciones, hostilidad, ansiedad y suicidio.

Desde 2019, la FDA ha documentado 82 suicidios de personas que tomaban montelukast. También se ha vinculado a más de 500 intentos de suicidio con el medicamento en informes no verificados que se han presentado a la agencia.
Los problemas despertaron interés en todo el mundo. Los investigadores que analizaron los informes de efectos secundarios enviados a la Organización Mundial de la Salud en 2015 descubrieron índices muy elevados de ansiedad y comportamiento suicida entre los niños que tomaban montelukast, un hallazgo que los investigadores consideraron "impactante" en niños pequeños.

Este tipo de estudios basados en informes voluntarios pueden identificar problemas, pero no precisar con qué frecuencia aparecen. Las investigaciones que intentan hacerlo utilizando historiales médicos más detallados son dispares. Los estudios sobre adultos mayores y veteranos del ejército estadounidense, además de un estudio de la FDA sobre depresión y suicidio, hallaron pocos problemas.

Algunos médicos citan esos estudios para argumentar que la advertencia de la FDA en 2020 era suficiente. Dijeron que montelukast seguía siendo muy recetado porque trataba el asma y las alergias al mismo tiempo, sin efectos secundarios para algunas personas. El fármaco facilita la respiración al suprimir la inflamación de las vías respiratorias.

"Algunos estudios encuentran un mayor riesgo, y otros, no", dijo John Kelso, un alergólogo de la Clínica Scripps en San Diego.

Algunas revisiones continúan encontrando problemas. Un estudio de 2021 sobre datos de salud coreanos reveló que los

adultos mayores que tenían asma y luego desarrollaron problemas psiquiátricos tenían un 70% más de probabilidades de haber tomado medicamentos con montelukast y similares que los que no lo habían hecho. Los adultos más jóvenes en Dinamarca a quienes se les recetó el medicamento tuvieron un 38% más de probabilidades de necesitar en poco tiempo tratamiento psiquiátrico o medicamentos para el trastorno por déficit de atención e hiperactividad, encontró un estudio de 2023.

Incluso este tipo de informes "observacionales" pueden estar sesgados por las características únicas de las personas que toman un medicamento, dijo Moore, de Johns Hopkins.

Aún así, afirmó que otras evidencias daban a entender que el medicamento estaba causando los problemas: surgen en niños sin antecedentes psiquiátricos. Desaparecen cuando se suspende el medicamento. Suelen regresar si se reinician las dosis.

Sigue siendo poco probable descifrar qué tan comunes son los problemas, afirmó Daniel Benjamin, investigador de la Universidad de Duke que ayuda a distribuir los escasos fondos federales asignados al estudio de los medicamentos pediátricos más antiguos.

"Hay un tsunami de medicamentos que realmente no sabemos qué le están haciendo a los niños", dijo.

El fármaco dirigido a las vías respiratorias llega al cerebro

El escrutinio de montelukast por parte de la FDA ha sacado a la luz nueva información y ha aportado una nueva perspectiva a los datos más antiguos.

En los registros de la aprobación del medicamento en 1998, la agencia dijo que solo una cantidad "mínima" del fármaco pasó al cerebro, aunque sus datos mostraron niveles persistentes en el cerebro de una rata 24 horas después de una dosis. Esa siguió siendo su postura durante décadas.

La agencia revirtió esa conclusión en 2020. Citó un estudio de 2015 —el cual destacó los datos de la agencia de hace 25 años— diciendo que mostraba una penetración "significativa" de la barrera hematoencefálica en ratas. La agencia concluyó nuevamente que "montelukast podría actuar directamente sobre las células del cerebro" en ratas y actualizó la etiqueta del medicamento en 2020.

La FDA también ha tenido problemas para determinar cuántos pacientes sufrieron daños.

En 2014, cuando Merck buscó sin éxito la autorización para poder vender Singulair sin receta, los registros de la FDA de una reunión de supervisión mostraron que Merck tenía datos sobre unos 46.500 casos de eventos adversos. Los funcionarios estadounidenses y la Organización Mundial de la Salud solo sabían de 14.000.

Aunque Merck no estaba obligada a reportar efectos secundarios no graves o los que figuran en la etiqueta que ocurren fuera de Estados Unidos, la agencia señaló que las cifras de los reguladores era "aun así mucho menores" que las de Merck.

La extensión de los problemas siguió siendo urgente para los líderes del grupo de Facebook, el cual en 2017 instó a la FDA a considerar un recuadro negro de advertencia. Eso condujo a una emotiva audiencia en 2019.

Una madre de Massachusetts testificó que cuando le aumentaron la dosis a su hija de 12 años, esta comenzó a escuchar voces que le decían que se hiciera daño; soñaba con personas torturadas y decapitadas.

Una madre de Wisconsin dijo que su hijo, de 11 años, soñó que asesinaban a su familia. Una madre de Arizona dijo que su hijo de 7 años desarrolló tics severos, un problema que un estudio francés ha vinculado al medicamento.

Meses después, la FDA anunció el recuadro negro de advertencia y comenzó a realizar estudios sobre las interacciones del fármaco con el cerebro.

'Dejar este medicamento solo para los adultos'

Otros científicos también han estado examinando el efecto del medicamento en el sistema nervioso central y su potencial para acumularse en el cerebro.

Un estudio sueco encontró que los ratones que tomaron el medicamento durante dos semanas tuvieron un crecimiento celular deficiente en el hipocampo, una región del cerebro crítica para la memoria y el aprendizaje. Un estudio realizado en 2022 en Portugal encontró niveles alterados de dopamina y serotonina en ratas, así como defensas reducidas contra el estrés, dijo Gonçalo Justino, investigador de bioquímica de la Universidad de Lisboa.

Justino dijo que le perturbaba la gran cantidad de estudios de caso, en la literatura médica, sobre niños angustiados. Dado el grado de daño causado a algunos niños, dijo, los médicos deberían "dejar este medicamento solo para los adultos".

Marc Flajolet, neurocientífico de la Universidad Rockefeller, dijo que la evidencia que da a entender que el medicamento podría afectar el cerebro en desarrollo significa que "probablemente, lo más seguro en este momento sea no usarlo en niños hasta que sepamos más".

Otros investigadores han analizado la interacción del fármaco con los genes o discutido su potencial para liberar toxinas o acumularse en el cerebro, especialmente en niños.

Los padres de niños que han tenido problemas con el medicamento instan a tener precaución.

En Tennessee, el hijo de Nicole Sims, que ahora tiene 8 años, lleva casi dos años sin consumir el medicamento. Sus dibujos de demonios de ojos rojos dieron paso a dibujos de un niño sonriente pescando bajo el sol.

A Sims todavía le preocupan los signos persistentes de depresión. Después de lo que parecieron ser días fantásticos, el niño suele comentar: "No fue divertido". Pocos estudios examinan si existen efectos a largo plazo.

Bracken dijo que ella y su esposo supieron más sobre el estado mental de su hija después de su muerte. Su nota de suicidio hacía referencia a "voces fuertes". Algunos mensajes de texto a amigos mencionaban pesadillas.

Bracken dijo que le gustaría que se redujera la prescripción a los niños y, si esto continúa, que hubiera una comunicación obligatoria sobre los riesgos.
"¿Sobre quién recae esto?", preguntó. "¿Por qué soy yo, tras perder a mi hija, la que siente la necesidad de crear un PowerPoint y presentárselo a los médicos para salvar vidas?"

Alendronato. **Fosamax (alendronato sódico) y Fosavance (alendronato sódico y colecalciferol)**
(Fosamax [alendronate sodium] and Fosavance [alendronate sodium and cholecalciferol)])
Health Product InfoWatch – octubre de 2023
https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada/health-product-infowatch/october-2023.html#a3_2a
Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2024; 27 (1)

Tags: tratamiento de la osteoporosis, fracturas óseas asociadas a medicamentos, bifosfonatos

En Canadá, las secciones de "Advertencias y precauciones", "Reacciones adversas" (reacciones adversas poscomercialización) e "Información sobre el medicamento para el paciente" de las fichas técnicas de los medicamentos Fosamax y Fosavance se han actualizado con información sobre el riesgo de fracturas tras traumatismo leve observadas en huesos diferentes al fémur. A pesar de que las fichas técnicas informaban sobre fracturas atípicas de fémur, están apareciendo datos postcomercialización sobre casos de fracturas de presentación atípica en huesos diferentes al fémur.

Mensajes clave para los profesionales de salud [1, 2]:

- Se han notificado fracturas por traumatismo leve subtrocantéricas, de la diáfisis proximal del fémur y de otros huesos en algunos pacientes tratados con alendronato a largo plazo (en la mayoría de los casos, el tiempo transcurrido hasta su aparición osciló entre 18 meses y 10 años).

- Algunas fueron fracturas por estrés (algunas de las cuales se notificaron como fracturas por insuficiencia) que se produjeron sin que hubiera traumatismo aparente o fueron inducidas por una fuerza externa leve.

Referencias

1. Fosamax (alendronate sodium) [product monograph]. Kirkland (QC): Organon Canada Inc.; 2023.
2. Fosavance (alendronate sodium and cholecalciferol) [product monograph]. Kirkland (QC): Organon Canada Inc.; 2023.

levetiracetam y clobazam**. La FDA emite alerta sobre reacción rara pero grave a los anticonvulsivos levetiracetam y clobazam**
(FDA issues warning about rare but serious drug reaction with the antiseizure drugs levetiracetam and clobazam)
Worst Pills, Best Pills. Diciembre, 2023
Traducido por Salud y Fármacos; publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2024; 27(1)

Tags: anticonvulsivos, levetiracetam, clobazam, reacción de sensibilidad a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos, DRESS, reacción adversa rara y grave, FDA.

El 28 de noviembre de 2023, la FDA emitió una advertencia de seguridad para los pacientes que toman los anticonvulsivos orales levetiracetam (Keppra, Keppra XR, Spritam y genéricos) y clobazam (Onfi, Sympazan y genéricos) [1-3]. La agencia advirtió que estos medicamentos pueden causar un problema de salud raro pero grave que se conoce como reacción de sensibilidad a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS), por lo que está exigiendo que se incluyan advertencias sobre este riesgo en la información para la prescripción y en las guías de medicación para el paciente de ambos productos.

El síndrome DRESS es una reacción de hipersensibilidad multiorgánica, cuyos síntomas incluyen erupción cutánea, fiebre, inflamación de los ganglios linfáticos e hinchazón de la cara y puede dañar órganos como el corazón, los riñones, el hígado, los pulmones y el páncreas. El DRESS puede aparecer entre dos y ocho semanas después de empezar a tomar los medicamentos, evolucionar rápidamente y poner en peligro la vida si no se diagnostica y trata con rapidez.

El levetiracetam, aprobado en 1999, está indicado, sea solo o en combinación con otros medicamentos, para controlar ciertos tipos de convulsiones en niños y adultos, incluidas las convulsiones parciales, las mioclónicas y las tónico-clónicas [4]. La información de prescripción ya incluye advertencias sobre anomalías del comportamiento, incluyendo síntomas psicóticos, ideación suicida, fatiga y dificultades de coordinación, como la marcha anormal.

El clobazam, aprobado en 2011, es una benzodiacepina que está indicada para usar en combinación con otros medicamentos para controlar las convulsiones en adultos y niños de dos años o más con síndrome de Lennox-Gastaut, una forma grave de epilepsia [5]. La FDA declaró que la alerta por DRESS que se emitió para el clobazam no estaba asociada con otros medicamentos de su clase [6].

La información para la prescripción del clobazam ya contiene una advertencia en recuadro (las advertencias más destacadas que puede exigir la agencia), que incluye una alerta porque cuando se usa concomitantemente con benzodiacepinas y opiáceos puede provocar depresión respiratoria, sedación profunda, coma y

muerte. El uso de benzodiacepinas expone a los usuarios a riesgos de abuso, mal uso y adicción, que también pueden ocasionar sobredosis y muerte. La interrupción súbita del clobazam puede desencadenar reacciones agudas de abstinencia que pueden poner en peligro la vida.

La nueva advertencia se basa en una revisión de los casos de DRESS notificados a la base de datos del Sistema de Notificación de Reacciones Adversas (FAERS) de la FDA, así como en los casos publicados en la literatura médica [7]. Se han notificado 32 casos graves con el levetiracetam, de los cuales tres ocurrieron en EE UU. Todos los casos requirieron hospitalización; en la mayoría de los pacientes los síntomas se resolvieron una vez suspendido el medicamento, pero dos pacientes fallecieron. Por otro lado, se han notificado 10 casos graves de DRESS para el clobazam, de los cuales uno ocurrió en EE UU. Los 10 pacientes fueron hospitalizados; los síntomas se resolvieron una vez que se suspendió el medicamento, en todos los pacientes. No se notificó ninguna muerte asociada al síndrome DRESS.

Si está tomando levetiracetam o clobazam y desarrolla síntomas de DRESS, busque atención médica inmediata, por ejemplo, en un servicio de urgencias [8]. No suspenda el levetiracetam o el clobazam sin hablar con su médico, ya que la interrupción repentina de estos medicamentos puede desencadenar convulsiones incontroladas. El pronto reconocimiento del síndrome DRESS por parte de los profesionales de la salud y su tratamiento temprano son esenciales para mejorar los resultados y reducir la mortalidad.

Visite los siguientes enlaces para ver la advertencia de la FDA:

1. https://www.fda.gov/safety/medical-product-safety-information/antiseizure-medicines-keppra-keppra-xr-elepsia-xr-spritam-levetiracetam-and-onfi-sympazan-clobazam#:~:text=ISSUE%3A%20The%20FDA%20is%20warning,not%20diagnosed%20and%20treated%20quickly.
2. https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/la-fda-advierte-de-una-reaccion-rara-pero-grave-los-medicamentos-anticonvulsivos-levetiracetam

Referencias

1. Food and Drug Administration. Antiseizure Medicines Keppra, Keppra XR, Elepsia XR, Spritam (levetiracetam) and Onfi, Sympazan (clobazam): Drug Safety Communication - FDA Warns of Rare but Serious Drug Reaction. November 28, 2023. https://www.fda.gov/safety/medical-product-safety-information/antiseizure-medicines-keppra-keppra-xr-elepsia-xr-spritam-levetiracetam-and-onfi-sympazan-clobazam. Accessed November 29, 2023.
2. UCB. Label: levetiracetam (KEPPRA). August 2023. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/021035s113,021505s052lbl.pdf. Accessed November 29, 2023.
3. Lundbeck. Label: clobazam (ONFI). January 2023. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/202067s007,203993s009lbl.pdf. Accessed November 29, 2023.
4. UCB. Label: levetiracetam (KEPPRA). August 2023. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/021035s113,021505s052lbl.pdf. Accessed November 29, 2023.
5. Lundbeck. Label: clobazam (ONFI). January 2023. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/202067s007,203993s009lbl.pdf. Accessed November 29, 2023.
6. Food and Drug Administration. Antiseizure Medicines Keppra, Keppra XR, Elepsia XR, Spritam (levetiracetam) and Onfi, Sympazan (clobazam): Drug Safety Communication - FDA Warns of Rare but Serious Drug Reaction. November 28, 2023. https://www.fda.gov/safety/medical-product-safety-information/antiseizure-medicines-keppra-keppra-xr-elepsia-xr-spritam-levetiracetam-and-onfi-sympazan-clobazam. Accessed November 29, 2023.
7. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication. November 28, 2023. https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-warns-rare-serious-drug-reaction-antiseizure-medicines-levetiracetam-keppra-keppra-xr-elepsia-xr. Accessed November 30, 2023.
8. Food and Drug Administration. Antiseizure Medicines Keppra, Keppra XR, Elepsia XR, Spritam (levetiracetam) and Onfi, Sympazan (clobazam): Drug Safety Communication - FDA Warns of Rare but Serious Drug Reaction. November 28, 2023. https://www.fda.gov/safety/medical-product-safety-information/antiseizure-medicines-keppra-keppra-xr-elepsia-xr-spritam-levetiracetam-and-onfi-sympazan-clobazam. Accessed November 29, 2023.

La FDA pide una advertencia de recuadro para los productos de células T con CAR (receptor de antígeno quimérico) por el riesgo de cáncer secundario de células T

(FDA Requests Class-Wide Boxed Warning for CAR T-Cell Agents Regarding Secondary T-Cell Malignancy Risk)

Kyle Doherty

Oncolive, 25 de enero de 2024

https://www.onclive.com/view/fda-requests-class-wide-boxed-warning-for-car-t-cell-agents-regarding-secondary-t-cell-malignancy-risk

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2024; 27 (1)

Tags: Car T, ciltacabtageno autoleucel, Carvykti, tisagenlecleucel, Kymriah, idecabtagene vicleucel, Abecma, lisocabtagene maraleucel, Breyanzi, axicabtagene ciloleucel, Yescarta, brexucabtagene autoleucel, Tecartus, bendamustina, lenalidomida

A raíz de una investigación sobre seguridad, la FDA ha pedido que se añada una advertencia de recuadro a los tratamientos de células T con CAR, con el fin de alertar a pacientes y médicos del posible riesgo de desarrollar neoplasias malignas de células T secundarias al tratamiento con estos agentes. El anuncio afectará a los 6 tratamientos de células T con CAR que la FDA ha aprobado: ciltacabtageno autoleucel (Carvykti), tisagenlecleucel (Kymriah), idecabtagene vicleucel (Abecma), lisocabtagene maraleucel (Breyanzi), axicabtagene ciloleucel (Yescarta) y brexucabtagene autoleucel (Tecartus) [1].

El 19 de enero de 2024, la FDA envió 6 cartas a los fabricantes de células T con CAR que están aprobadas, señalando que se han asociado al riesgo de desarrollar neoplasias malignas

secundarias. Los fabricantes tendrán 30 días para presentar sus propuestas para modificar las etiquetas de seguridad de sus productos o refutar las afirmaciones, si no están de acuerdo con la FDA [1].

"Nos hemos dado cuenta de que el tratamiento con inmunoterapias de células T autólogas modificadas genéticamente dirigidas contra los antígenos BCMA y CD19 acarrea un riesgo de neoplasias malignas de células T con resultados graves, incluyendo hospitalización y muerte. La FDA identificó eventos adversos después de su comercialización y de analizar los informes de ensayos clínicos que describían la aparición de neoplasias malignas de células T maduras, incluyendo tumores CAR positivos, tras el tratamiento con inmunoterapias de células T autólogas modificadas genéticamente dirigidas contra los antígenos BCMA y CD19", escribió la FDA en todas las cartas [2].

"Seguiremos estando atentos por este posible riesgo, pero no aconsejó ningún cambio en la práctica clínica", dijo el Dr. Rahul Banerjee —miembro del Colegio Americano de Médicos (FACP) y profesor auxiliar en el Centro Oncológico Fred Hutchinson y la División de Hematología y Oncología de la Universidad de Washington (ambos en Seattle)— en un correo electrónico a OncLive. "Si acertamos en nuestra hipótesis de que los tratamientos previos —como la bendamustina o la lenalidomida— son los principales factores de riesgo, es posible que el riesgo de desarrollar neoplasias malignas secundarias sea menor si la terapia de células T con CAR se traslada a líneas terapéuticas previas. Vamos a seguir vigilando estas toxicidades muy cuidadosamente, teniendo en mente este riesgo".

El 28 de noviembre de 2023, la FDA anunció que estaba investigando más a fondo la seguridad de los agentes de células T con CAR tras los informes de neoplasias malignas de células T, incluyendo el linfoma CAR-positivo, en pacientes que recibieron tratamiento con inmunoterapias de células T autólogas modificadas genéticamente con CAR, dirigidas contra los antígenos BCMA y CD19. Los informes procedían de ensayos clínicos y bases de datos de eventos adversos. La agencia señaló que el posible riesgo de desarrollar neoplasias malignas secundarias figura como recuadro de advertencia en la información para la prescripción de EE UU, para todas las inmunoterapias de células T autólogas modificadas genéticamente dirigidas contra los BCMA y CD19 que la FDA ha aprobado, así como para todos los productos de terapia génica con vectores integradores [3].

En su declaración, la FDA también señaló que las aprobaciones iniciales de todos los agentes de células T con CAR incluían requisitos de postcomercialización para realizar estudios de seguridad observacionales con un seguimiento de 15 años, para determinar los detalles del perfil de seguridad a largo plazo y el riesgo de neoplasias malignas secundarias tras el tratamiento con estos agentes [3].

En su momento, la FDA escribió: "Aunque los beneficios generales de estos productos para los usos aprobados siguen siendo mayores que sus posibles riesgos, la FDA está investigando el riesgo que se ha identificado de neoplasias malignas de células T con resultados graves, incluyendo hospitalización y muerte, y está evaluando la necesidad de emitir una acción reguladora" [3].

"Este recuadro de advertencia en particular no fue una sorpresa, pero la especificidad de la declaración inicial de la FDA en noviembre sí lo fue", dijo Banerjee. "El riesgo de que aparezcan neoplasias malignas secundarias es algo que suelo hablar con los pacientes en relación con muchas terapias, incluyendo el tratamiento con células CAR T, pero también con el trasplante de células madre y la lenalidomida. En el futuro, durante estas conversaciones mencionaré brevemente la advertencia de recuadro como un detalle adicional, pero no cambiaré la idea central de lo que estoy explicando".

Además, según un artículo publicado el 24 de enero de 2024 en la revista médica, *New England Journal of Medicine* —escrito por el Dr. Peter W. Marks con doctorado en medicina y director del Centro de Evaluación e Investigación de Productos Biológicos de la FDA, y la Dra. Nicole Verdun, directora de la Oficina de Productos Terapéuticos de la FDA— el 31 de diciembre de 2023, la FDA había identificado 22 casos de cánceres de células T que se produjeron después del tratamiento con agentes de células T con CAR. Esto incluía casos de linfoma de células T, leucemia linfocítica granular de células T grandes, linfoma periférico de células T y linfoma cutáneo de células T. Los autores prosiguieron señalando que tales casos se han notificado con cinco de los seis agentes de células T con CAR —aunque sin especificar cuáles— y que, de los 14 casos con datos adecuados disponibles, los cánceres se manifestaron en los dos años siguientes a la administración del tratamiento de células T con CAR (intervalo, de 1 a 19 meses), y que aproximadamente el 50% se produjeron en el primer año [4].

Marks y Verdun añadieron que en los tres casos para los que se disponía de datos de secuenciación genética, se detectó el transgén CAR en el clon maligno, lo que indica que probablemente el agente de células T con CAR estuvo implicado en el desarrollo de la neoplasia maligna de células T. Sin embargo, también señalaron que, "en EE UU se han administrado más de 27.000 dosis de los seis productos aprobados, por lo que la tasa general de cánceres de células T, entre las personas que reciben tratamiento de células T con CAR, parece ser bastante baja, aun si se asume que todos los casos notificados están relacionados con el tratamiento. Sin embargo, confiar en los reportes postcomercialización puede llevar a subestimar estos casos" [4].

En respuesta a la investigación de la FDA, se están realizando varias revisiones similares de agentes de células T con CAR en todo el mundo, incluyendo las revisiones de la Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios del Reino Unido, la Agencia Europea de Medicamentos de la Unión Europea, y el Ministerio de Seguridad de Alimentos y Medicamentos de Corea del Sur [4].

"A partir de ahora, recomiendo encarecidamente que no se intente cribar a los pacientes para minimizar el riesgo de segundos cánceres", dijo Banerjee. "Hay tanto que no sabemos sobre los verdaderos factores de riesgo que están en juego: ¿es la terapia de células T con CAR en sí, o son los tratamientos que el paciente ha recibido anteriormente y el hecho de que ahora están viviendo más tiempo? El tratamiento de células T con CAR

ofrece a los pacientes la posibilidad de remisiones reales y duraderas. En comparación con otras terapias nuevas basadas en células efectoras inmunitarias, como los anticuerpos biespecíficos, el tratamiento con células T con CAR consiste en una única infusión, lo que representa mucho menos tiempo de toxicidad que la administración continua de medicamentos cada pocas semanas. En el mieloma múltiple, la supervivencia libre de progresión media en el ensayo clínico CARTITUDE-1 [NCT03548207] [fase 1/2] fue de casi 3 años sin ninguna terapia de mantenimiento —y hace unos cuantos años habría sido inimaginable decirle esto a los pacientes".

Referencias

1. Manalac T. FDA calls for boxed warnings on CAR-T therapies regarding secondary cancer risks. BioSpace. January 23, 2024. Accessed January 25, 2024. https://www.biospace.com/article/fda-calls-for-boxed-warnings-on-car-t-therapy-labels-regarding-secondary-cancer-risks/?keywords=cancer
2. 2024 Safety and Availability Communications. FDA. January 2024. Accessed January 25, 2024. https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/safety-availability-biologics/2024-safety-and-availability-communications
3. FDA investigating serious risk of T-cell malignancy following BCMA-directed or CD19-directed autologous chimeric antigen receptor (CAR) T cell immunotherapies. FDA. November 28, 2023. Accessed January 25, 2024. https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/safety-availability-biologics/fda-investigating-serious-risk-t-cell-malignancy-following-bcma-directed-or-cd19-directed-autologous
4. Verdun N, Marks P. Secondary cancers after chimeric antigen receptor T-cell therapy. N Eng J Med. Published online January 24, 2024. Accessed January 25, 2024. doi:10.1056/NEJMp2400209
5. Asanga P. Global regulators increase CAR T scrutiny in wake of FDA's investigation. BioSpace. January 22, 2024. Accessed January 25, 2024. https://www.biospace.com/article/global-regulators-increase-car-t-scrutiny-in-wake-of-fda-s-investigation-/

Denosumab**. La FDA advierte que un fármaco para tratar la osteoporosis puede causar hipocalcemia grave en pacientes con enfermedad renal crónica avanzada**

(Denosumab. FDA Slaps Boxed Warning on Osteoporosis Drug — Denosumab can cause severe hypocalcemia in patients with advanced CKD, agency finds)

Kristen Monaco

MedPage Today, 19 de enero de 2024
https://www.medpagetoday.com/endocrinology/osteoporosis/108332
Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2024; 27 (1)

Tags: Prolia, pacientes en diálisis, niveles bajos de calcio en sangre, el calcio y la osteoporosis

La FDA ha añadido a la etiqueta denosumab (Prolia), un medicamento para tratar la osteoporosis, una advertencia de caja sobre el riesgo de hipocalcemia grave en pacientes con enfermedad renal crónica avanzada (ERC), anunció la agencia el 19 de enero.

Tras revisar la evidencia, incluyendo los nuevos datos publicados en JAMA, la FDA determinó que, comparado con los bifosfonatos, en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) avanzada, especialmente aquellos en diálisis, el denosumab puede aumentar el riesgo de hipocalcemia grave. Los pacientes en diálisis o con trastornos minerales y óseos (TMO) tienen un mayor riesgo de presentar niveles muy bajos de calcio en sangre.

Los nuevos datos, que incluían a mujeres en diálisis, mostraron que el 41% desarrollaron hipocalcemia grave durante las 12 primeras semanas de tratamiento con denosumab, en comparación con el 2,0% de las que tomaban bifosfonatos orales.

La advertencia "más destacada" de la FDA, la advertencia en caja, menciona la posibilidad de que se produzcan daños graves por hipocalcemia severa. Esto podría incluir hospitalización, eventos que amenazan la vida y muerte en pacientes con ERC avanzada que consumen denosumab. La hipocalcemia grave también puede ser asintomática o presentar síntomas como confusión, convulsiones, ritmo cardíaco irregular, desmayos, espasmos faciales, espasmos musculares incontrolados o debilidad, hormigueo o entumecimiento en algunas partes del cuerpo.

Como parte de su nuevo comunicado sobre la seguridad del fármaco, la FDA aconsejó a los médicos que seleccionaran apropiadamente a los pacientes a los que les van a prescribir este tratamiento, y aumentaran la vigilancia de los niveles de calcio en sangre, en particular durante las primeras 2 a 10 semanas después de cada inyección. También pueden requerir suplementos de calcio y vitamina D.

Los médicos, antes de prescribir denosumab, deben valorar la función renal de sus pacientes y considerar el riesgo de hipocalcemia grave con denosumab, en el contexto de otros tratamientos disponibles para tratar la osteoporosis en pacientes con ERC avanzada, especialmente aquellos en diálisis.

"Si se sigue considerando el uso de Prolia en estos pacientes, ya sea de forma inicial o continuada, hay que valorar sus niveles de calcio en sangre y verificar si presentan signos de ERC con trastorno mineral óseo", aconsejó la FDA.

Los pacientes que toman denosumab no deben suspender la medicación sin consultar antes con su médico.

La actualización de la etiqueta se produce después de que la FDA hubiera emitido una alerta de seguridad en noviembre de 2022 sobre el riesgo potencial de hipocalcemia por denosumab en mujeres dependientes de diálisis. La alerta de seguridad se produjo cuando los resultados provisionales del estudio de

seguridad que está haciendo Amgen, su fabricante, y que es parte de un estudio que exigió la FDA al aprobar el medicamento- indicaran un mayor riesgo de hipocalcemia en pacientes con enfermedad renal avanzada.

El fármaco fue aprobado por primera vez en 2010 para tratar a mujeres posmenopáusicas con osteoporosis y alto riesgo de fractura ósea, y más tarde se aprobó para tratar a hombres con osteoporosis, la osteoporosis inducida por glucocorticoides y la pérdida ósea en quienes reciben terapia de privación de andrógenos para el cáncer de próstata y para mujeres que reciben terapia con inhibidores de la aromatasa para el cáncer de mama. (El denosumab también está aprobado con el nombre comercial de Xgeva para reducir el riesgo de acontecimientos relacionados con los huesos en determinados pacientes con cáncer).

Administrado mediante inyección cada 6 meses, el tratamiento actúa bloqueando la proteína activadora del receptor del factor nuclear kappa beta (RANK) e impide que los osteoclastos descompongan el hueso en el organismo.

Actualización sobre seguridad: estatinas y miastenia grave *(Safety update: statins and myasthenia gravis)*

Drug and Therapeutics Bulletin 2024; 62:4
Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2024; 27 (1)

Tags: cambios al etiquetado cuestionables, anticuerpos anti-receptor de acetilcolina

Resumen

Se trata de un resumen de: Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios (*Medicines and Healthcare products Regulatory Agency* o MHRA). Estatinas: informes poco frecuentes de miastenia grave. Actualización sobre la seguridad de los medicamentos 2023;17(2):1. https://doi.org/10.1136/dtb.2023.000063

Puntos más importantes

- Se ha notificado un número muy pequeño de casos de miastenia grave (cuyos síntomas hayan iniciado recientemente o empeorado) en personas que toman estatinas.
- La Agencia Europea de Medicamentos (*European Medicines Agency* o EMA) ha dado instrucciones a las empresas que comercializan estatinas para que añadan una advertencia a la información sobre el producto.
- Se aconseja a los profesionales de salud que informen a los pacientes que toman estatinas que notifiquen la aparición de nuevos síntomas de miastenia grave o el empeoramiento de los síntomas de una miastenia grave preexistente.

En su actualización sobre seguridad de los medicamentos, la Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios (MHRA) ha publicado detalles de un pequeño número de notificaciones de miastenia grave de nueva aparición, o el agravamiento de una preexistente, asociada a las estatinas [1].

Resumen

En una actualización reciente sobre la seguridad de los medicamentos, la MHRA informó que se había notificado un número muy reducido de casos de miastenia grave, en fase inicial o agravada, asociados a las estatinas [1]. Esta advertencia de seguridad es resultado de una revisión de la evidencia en toda la UE que incluyó bibliografía e informes de seguridad publicados sobre los síntomas de la miastenia grave asociados a las estatinas [1, 2]. A lo largo de 28 años, la MHRA ha recibido 10 notificaciones de tarjeta amarilla que incluían a la simvastatina, la atorvastatina o la pravastatina como medicamentos sospechosos de causar una reacción adversa que implicaba a la miastenia grave [1]. Los síntomas, que se producían desde unos pocos días hasta 3 meses después de empezar a tomar una estatina, incluían visión doble, dificultad para hablar o tragar, debilidad en las extremidades y dificultad para respirar. En tres casos, los síntomas reaparecieron o empeoraron en personas con miastenia grave. En un caso, los síntomas reaparecieron al reiniciar el tratamiento con estatinas y en cuatro casos la persona fue hospitalizada. Se desconoce si las diferentes estatinas, dosis o duraciones del tratamiento afectan al riesgo.

La EMA ha informado a los titulares de los permisos de comercialización que tienen que actualizar la información del producto de cualquier medicamento que contenga una estatina [2]. Las empresas tendrán que modificar el resumen de las características del producto y el prospecto para el paciente. En la información sobre el producto se aconsejará a los pacientes que consulten a su profesional de salud antes de iniciar el tratamiento con una estatina "si padece o ha padecido miastenia... o miastenia ocular... ya que, en ocasiones, las estatinas pueden agravar la enfermedad o provocar la aparición de la misma". También se aconsejará a las personas que toman estatinas que consulten con su médico si experimentan alguno de los siguientes síntomas: debilidad en brazos o piernas, que empeora tras períodos de actividad, visión doble o párpados caídos, dificultad para tragar o falta de aliento [2].

Contexto

Los informes sobre posibles efectos adversos de tipo miasténico asociados a las estatinas se remontan a muchos años atrás [3, 4]. Un estudio publicado en 2019 analizó la base de datos mundial de la OMS sobre informes de posibles efectos adversos a los medicamentos [5]. De 3.967 informes de seguridad de casos individuales relacionados con la miastenia grave, se sospechaba que 169 (4,3%) habían sido causados por una estatina, lo que los autores describen como una posible señal de seguridad débil. Se desconoce el mecanismo subyacente a la asociación entre la miastenia grave y las estatinas, y no en todos los casos se ha notificado la presencia de anticuerpos anti-receptor de acetilcolina. Los autores concluyeron que la señal débil que vincula a la miastenia grave con las estatinas se compensa con los beneficios cardiovasculares de estos fármacos. No obstante, recomiendan a los médicos que sean más conscientes del efecto de las estatinas en la miastenia grave. En una guía de consenso anual publicada en 2020, se aconsejó monitorear de cerca a los pacientes con miastenia grave cuando se les administrara una estatina [6].

Dado el escaso número de casos de efectos adversos similares a los de la miastenia, no está claro hasta qué punto será eficaz advertir a todos los pacientes que toman una estatina que estén alerta ante nuevos síntomas de miastenia grave, en lugar de centrarse en los pacientes con miastenia grave que requieren tratamiento con una estatina. Es importante tranquilizar a los pacientes sobre los beneficios que pueden aportar las estatinas en la reducción del riesgo de sufrir un accidente cardiovascular.

Referencias

1. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Statins: very infrequent reports of myasthenia gravis. Drug Safety Update 2023;17:1.
2. European Medicines Agency. PRAC recommendations on signals [online]. 2023. Available: https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-9-12-january-2023-prac-meeting_en.pdf [Accessed 07 Nov 2023].
3. Parmar B , Francis PJ , Ragge NK . Statins, fibrates, and ocular myasthenia. Lancet 2002;360:717. doi:10.1016/S0140-6736(02)09846-X
4. Oh SJ , Dhall R , Young A , et al . Statins may aggravate myasthenia gravis. Muscle Nerve 2008;38:1101–7. doi:10.1002/mus.21074
5. Gras-Champel V , Batteux B , Masmoudi K , et al . Statin-induced myasthenia: a disproportionality analysis of the WHO's vigibase pharmacovigilance database. Muscle Nerve 2019;60:382–6. doi:10.1002/mus.26637
6. Narayanaswami P , Sanders DB , Wolfe G , et al . International consensus guidance for management of myasthenia gravis: 2020 update. Neurology 2021;96:114–22. doi:10.1212/WNL.0000000000011124

La MHRA (Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios o *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency*) publica dos actualizaciones sobre la seguridad de las fluoroquinolonas

(MHRA issues two updates on fluoroquinolone safety)

Drug and Therapeutics Bulletin, 11 de diciembre de 2023. doi: 10.1136/dtb.2023.000069
https://doi.org/10.1136/dtb.2023.000069
Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2024; 27 (1)

Tags: antibióticos, ciprofloxacina, problemas de salud mental, suicidio, efectos adversos de las fluoroquinolonas, delafloxacino, levofloxacino, moxifloxacino y ofloxacino

Puntos más importantes

- La Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios (MHRA o *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency*) ha publicado dos actualizaciones sobre la seguridad de las fluoroquinolonas.
- La MHRA sigue recibiendo notificaciones de eventos adversos con las fluoroquinolonas, incluyendo una muerte por suicidio que se cree que está relacionada con la ciprofloxacina.
- Las fluoroquinolonas no se deben recetar para infecciones leves o autolimitadas y se deben utilizar con precaución en personas que pertenezcan a grupos de riesgo.
- Todos los pacientes —especialmente aquellos con problemas de salud mental—, deben estar al tanto del riesgo de aparición o empeoramiento de síntomas psiquiátricos asociados a las fluoroquinolonas.

La Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios ha publicado dos actualizaciones sobre algunos problemas graves de seguridad asociados a las fluoroquinolonas sistémicas [1, 2].

Resumen

En 2019, se introdujeron restricciones al uso de fluoroquinolonas en respuesta a la preocupación por los efectos adversos potencialmente perdurables e irreversibles que afectaban principalmente a los sistemas musculoesquelético y nervioso [1, 3]. La evidencia indica que tales restricciones no generaron un cambio en el patrón de prescripción, y la MHRA sigue recibiendo notificaciones de tarjeta amarilla por estos eventos adversos [1]. La MHRA ha recordado a los profesionales de la salud que las fluoroquinolonas sistémicas han causado efectos adversos graves en tendones, músculos y articulaciones, así como en los sistemas nerviosos central y periférico. En algunas personas, estos efectos adversos han causado discapacidades duraderas o permanentes.

Las fluoroquinolonas no se deben prescribir para infecciones leves o autolimitadas, ni para enfermedades no bacterianas (p. ej., prostatitis no bacteriana crónica) [1]. Solo se deben utilizar para tratar infecciones leves o moderadas (p. ej., exacerbación aguda de bronquitis crónica y enfermedad pulmonar obstructiva crónica) si se considera que otros antibióticos que se recomiendan habitualmente para estas infecciones no son adecuados [1]. Se debe evitar el uso de las fluoroquinolonas en personas que previamente hayan tenido reacciones adversas graves con quinolonas o fluoroquinolonas. Las fluoroquinolonas se deben utilizar con especial precaución en las personas mayores de 60 años, con insuficiencia renal o que hayan recibido un trasplante de órgano sólido, ya que corren un mayor riesgo de sufrir lesiones de tendón. Se debe evitar el uso concomitante de corticosteroides y fluoroquinolonas, ya que la administración conjunta podría exacerbar la tendinitis y las roturas de tendón que inducen las fluoroquinolonas.

La segunda alerta surge a raíz de la preocupación suscitada en un informe forense sobre un paciente, sin antecedentes de depresión o problemas de salud mental, que murió por suicidio tras tomar ciprofloxacina [2]. La MHRA señala que las advertencias sobre la posibilidad de que se produzcan reacciones adversas psiquiátricas (por ejemplo, confusión, desorientación, ansiedad, depresión y pensamientos suicidas o intentos de suicidio) con la ciprofloxacina y otras fluoroquinolonas se incluyen en la información sobre el producto y en el prospecto para el paciente. Los profesionales de la salud deben sugerir a los pacientes que lean las recomendaciones del prospecto sobre las posibles reacciones psiquiátricas, que busquen asesoramiento médico si experimentan estos síntomas y que estén atentos a cualquier

cambio de humor, pensamientos o sentimientos angustiantes relacionados con el suicidio, o con hacerse daño a sí mismos, en cualquier momento del tratamiento.

Contexto

Las fluoroquinolonas sistémicas incluyen a la ciprofloxacina, ▼delafloxacino, levofloxacino, moxifloxacino y ofloxacino [4]. Entre enero y agosto de 2023, en Inglaterra se dispensaron más de 450.000 prescripciones de fluoroquinolonas orales en atención primaria, con una gran variabilidad según las áreas de salud (*Integrated Care Boards*) llegando en algunas a prescribirse el triple de dosis que en otras áreas [5]. Un estudio retrospectivo de cohortes basado en la población, utilizando las historias clínicas electrónicas de varios países europeos, reveló que los cambios en la prescripción de fluoroquinolonas no parecían estar relacionados cronológicamente con las alertas de seguridad emitidas en 2019 [6]. Se recuerda a los profesionales de salud que prescriban las fluoroquinolonas de acuerdo con las recomendaciones nacionales. Para más información sobre los riesgos asociados a las fluoroquinolonas, consulte el resumen de características del producto (*Summary of Product Characteristics* o SmPC) y el prospecto para el paciente, la actualización sobre seguridad de medicamentos (*Drug Safety Update*) de la MHRA y el Formulario Nacional Británico (*British National Formulary*) [1-4].

Referencias

1. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Fluoroquinolone antibiotics: reminder of the risk of disabling and potentially long-lasting or irreversible side effects. Drug Safety Update 2023;**17**:1.
2. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Fluoroquinolone antibiotics: suicidal thoughts and behaviour. Drug Safety Update 2023;**17**:2.
3. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. . Fluoroquinolone antibiotics: new restrictions and precautions for use due to very rare reports of disabling and potentially long-lasting or irreversible side effects. Drug Safety Update 2019;**12**:1.
4. Joint Formulary Committee. . British National Formulary [online]. 2023. Available: https://bnf.nice.org.uk/ [Accessed 03 Nov 2023].
5. Bennett Institute for Applied Data Science. University of Oxford. OpenPrescribing [online]. 2023. Available: https://openprescribing.net/ [Accessed 03 Nov 2023].
6. Ly NF, Flach C, Lysen TS, *et al* . Impact of European Union label changes for fluoroquinolone-containing medicinal products for systemic and inhalation use: post-referral prescribing trends. Drug Saf 2023;**46**:405–16. doi:10.1007/s40264-023-01286-4

Ivermectina: necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de Stevens-Johnson

(Ivermectin: toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome)

Prescrire International 2023; 32 (253): 273

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2024; 27 (1)

Tags: problemas cutáneos debidos a medicamentos, pustulosis exantemática

A principios de 2023, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA o *European Medicines Agency*) decidió añadir una advertencia sobre las reacciones adversas cutáneas graves al resumen de características del producto para los productos de uso sistémico que contienen ivermectina, tras analizar un informe periódico actualizado en materia de seguridad (PSUR o *periodic safety update report*) [1].

Según la EMA, se habían notificado efectos adversos cutáneos graves potencialmente mortales y a veces mortales —incluyendo necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de Stevens-Johnson—, atribuidos a la ivermectina sistémica (no se dieron más detalles).

En mayo de 2023, la información en la base de datos de farmacovigilancia europea, puesta a disposición del público en línea, incluía 861 notificaciones de efectos adversos cutáneos atribuidos a la ivermectina, incluyendo 29 casos de necrólisis epidérmica tóxica (6 de los cuales fueron mortales), 28 casos de síndrome de Stevens-Johnson (6 también mortales) y 6 casos de pustulosis exantemática generalizada aguda [2].

En 2021, un equipo israelí llevó a cabo un análisis de la base de datos pública de farmacovigilancia de EE UU, FAERS. Entre 2014 y 2021, se identificaron 517 informes que implicaban el uso de ivermectina sistémica. Se notificaron 25 casos de reacciones adversas cutáneas graves, incluyendo 7 casos de necrólisis epidérmica tóxica y 7 casos de síndrome de Stevens-Johnson, que ocasionaron la hospitalización en 12 casos y la muerte en 5 casos. La proporción de reacciones adversas cutáneas graves fue 4 veces mayor entre las notificaciones relacionadas con la ivermectina que entre las relacionadas con todos los demás medicamentos de la base de datos. Cuando el análisis se limitó a las toxicodermias (necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, DRESS [reacción de sensibilidad a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos] y pustulosis exantemática generalizada aguda), la proporción fue 7 veces mayor con la ivermectina que con todos los demás medicamentos [3].

En al menos 12 de los 25 casos de reacciones adversas cutáneas graves, se había utilizado para tratar la sarna [3].

En la práctica Es importante que los pacientes conozcan los signos que pueden indicar la aparición de necrólisis epidérmica tóxica o síndrome de Stevens-Johnson, los cuales deben llevarles a buscar atención médica lo antes posible: dolor de garganta, dolor en la boca o en la vagina, o sensación de quemazón en los ojos, a veces con síntomas parecidos a los de la gripe. Si se produce alguno de estos síntomas, el medicamento se debe suspender inmediatamente y no se debe volver a utilizar. A la luz de este grave riesgo, la administración oral de ivermectina se debe reservar para situaciones en las que haya demostrado su valor, como en el tratamiento de la sarna [3].

Referencias

1- EMA "Scientific conclusions and grounds for the variation to the terms of the Marketing Authorisation(s) holder - Ivermectin" May 2023: 6 pages.
2- EMA "Suspected adverse drug reaction reports for substances-Ivermectin" updated 8 May 2023. www.adrreports.eu accessed 12 May 2023.
3- Bomze D et al. "Severe cutaneous adverse reactions associated with

systemic ivermectin: A pharmacovigilance analysis" J Dermatol 2022; 49: 769-774.

Productos con levotiroxina sódica *(Levothyroxine sodium products)*
Health Product InfoWatch, octubre de 2023
https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada/health-product-infowatch/october-2023.html#a3_2b
Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2024; 27 (1)

Tags: biótica, productos que afectan inmunoensayos, función tiroidea, estreptavidina, Eltroxin, Euthyrox, Synthroid

En Canadá, las secciones de "Advertencias y precauciones", "Interacciones con otros medicamentos" e "Información sobre el medicamento para el paciente" de las fichas técnicas de los productos de levotiroxina sódica* se han actualizado o se actualizarán para indicar el riesgo de que la biotina puede interferir con los inmunoensayos de la función tiroidea basados en la estreptavidina.

Mensajes clave para los profesionales de salud [1, 2, 3]:

- La biotina en suero puede interferir con los inmunoensayos de la función tiroidea que se basan en una interacción biotina/estreptavidina, dando lugar a resultados falsamente bajos o falsamente elevados. El riesgo de interferencia aumenta cuando se administran dosis más elevadas de biotina.
- Cuando sea posible, se recomienda que los pacientes se abstengan de tomar suplementos de biotina durante al menos los dos días previos de la recolección de muestras.
- Al interpretar los resultados de las pruebas de laboratorio, se debe tener en cuenta la posible interferencia de la biotina, especialmente si no hay coherencia con la presentación clínica.

Referencias

1. Eltroxin (levothyroxine sodium) [product monograph]. Oakville (ON): Aspen Pharmacare Canada Inc.;2023.
2. Euthyrox (levothyroxine sodium) [product monograph]. Mississauga (ON): EMD Serono, A Division of EMD Inc.; 2023.
3. Synthroid (levothyroxine sodium) [product monograph]. Etobicoke (ON): BGP Pharma ULC; 2023.

* En el momento de la publicación, se actualizaron las fichas técnicas de Eltroxin, Euthyrox y Synthroid en Canadá. El ministerio de salud, Health Canada, está coordinando con los fabricantes para actualizar las fichas técnicas canadienses de Tirocap y de Levotiroxina sódica inyectable.

Opioides. **La FDA aprueba cambios a la información sobre seguridad de la etiqueta de los analgésicos opiáceos**
(FDA approves safety labeling changes for opioid pain medicines)
FDA, 15 de diciembre de 2023
https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-approves-safety-labeling-changes-opioid-pain-medicines
Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2024; 27 (1)

Tags: riesgo de sobredosis de opiáceos, opiáceos en dolor agudo, hiperalgesia inducida por opioides

Hoy, la FDA anuncia la aprobación final y la actualización que hay que hacer a las etiquetas/fichas técnicas para abordar la crisis de los opioides, e instar a los profesionales de la salud a adoptar un enfoque más centrado en el paciente al prescribir opioides analgésicos.

En abril de 2023, la FDA notificó la necesidad de actualizar la información de seguridad de las etiquetas/fichas técnicas de los analgésicos opiáceos de liberación inmediata (IR) y de liberación prolongada/acción prolongada (ER/LA) a los titulares de solicitudes de nuevos fármacos (NDA) y de las solicitudes abreviadas de nuevos fármacos (ANDA). Las actualizaciones de la información de seguridad, enumeradas originalmente en una Comunicación sobre la seguridad de los medicamentos de abril de 2023, incluyen la adición de un texto en el que se indica que:

- el riesgo de sobredosis aumenta a medida que aumenta la dosis de todos los analgésicos opioides;
- los opiáceos IR no se deben utilizar durante un período prolongado, a menos que el dolor del paciente siga siendo lo suficientemente intenso como para requerirlos y las otras opciones de tratamiento sigan siendo inadecuadas;
- muchos cuadros de dolor agudo tratados en el ámbito ambulatorio no requieren más que unos pocos días de un analgésico opiáceo; y
- se recomienda reservar los analgésicos opiáceos ER/LA para el dolor intenso y persistente que requiera un periodo de tratamiento prolongado con un analgésico opiáceo diario y para el que las otras opciones de tratamiento resulten inadecuadas.

Las actualizaciones obligatorias también incluyen una nueva advertencia sobre la hiperalgesia inducida por opioides (HIO), una situación en la que el consumo de opioides provoca un aumento del dolor (hiperalgesia) o una mayor sensibilidad al dolor (alodinia). La advertencia también incluye información sobre cómo diferenciar los síntomas de la OIH de los de la tolerancia a los opiáceos y la abstinencia.

"Si bien la FDA comprende la importancia de garantizar que los pacientes sigan teniendo acceso a analgésicos opiáceos en sus regímenes de tratamiento del dolor, creemos que es igualmente

importante garantizar que los pacientes y los prescriptores sean plenamente conscientes de todos los beneficios y riesgos del tratamiento con analgésicos opiáceos", declaró la Dra. Patrizia Cavazzoni, Directora del Centro de Evaluación e Investigación de Medicamentos. "La aprobación de estas actualizaciones de la etiqueta/ficha técnica de toda esta clase de medicamentos facilita su uso más seguro y fomenta nuestro objetivo de reducir los riesgos de uso no médico y de sobredosis".

La aprobación por parte de la FDA de estas actualizaciones a la etiqueta/ficha técnica es un testimonio del avance continuo de la agencia hacia la implementación del Marco de Prevención de Sobredosis de la FDA, que proporciona nuestra visión para emprender acciones impactantes y creativas para prevenir las sobredosis de drogas y reducir las muertes. A medida que avanzamos en la ejecución de esa visión, seguimos centrados en responder a todas las facetas del consumo de sustancias, el uso indebido, la sobredosis y la muerte a través de las cuatro prioridades de la estrategia, entre ellas: apoyar la prevención primaria eliminando la exposición inicial innecesaria a medicamentos con receta y la prescripción prolongada inadecuada; fomentar la reducción de daños a través de la innovación y la educación; avanzar en el desarrollo de tratamientos basados en la evidencia para los trastornos por consumo de sustancias; y proteger al público de los medicamentos no aprobados, desviados o falsificados que conllevan riesgos de sobredosis.

Pseudoefedrina: medidas para minimizar el riesgo de síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES) y de síndrome de vasoconstricción cerebral reversible (SVCR)

AEMPS, 4 de diciembre de 2023

https://www.aemps.gob.es/informa/pseudoefedrina-medidas-para-minimizar-el-riesgo-de-sindrome-de-encefalopatia-posterior-reversible-pres-y-de-sindrome-de-vasoconstriccion-cerebral-reversible-svcr/#

- Se han notificado algunos casos de síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES) y síndrome de vasoconstricción cerebral reversible (SVCR) tras el uso de medicamentos que contienen pseudoefedrina
- Tras la evaluación de la evidencia disponible, el PRAC ha recomendado no utilizar este principio activo en pacientes con hipertensión grave o no controlada, ni en pacientes con enfermedad renal grave (aguda o crónica) o con fallo renal
- Además, se advierte a los pacientes que suspendan de inmediato el tratamiento y busquen asistencia sanitaria si desarrollan síntomas de PRES o SVCR. Estos síntomas son cefalea intensa de aparición brusca, cefalea en trueno, náuseas, vómitos, confusión, convulsiones y/o alteraciones visuales

La pseudoefedrina está autorizada en España sola o en combinación con otros principios activos para el alivio sintomático a corto plazo de la congestión nasal o sinusal causada por el resfriado común o la rinitis. En España se encuentran actualmente comercializados con dicho principio activo varios medicamentos [1]. Pueden consultarse todas las marcas comerciales, así como sus fichas técnicas y prospectos en el Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS (CIMA).

Recientemente, se han notificado en la Unión Europea casos de síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES) y de síndrome de vasoconstricción cerebral reversible (SVCR) tras el uso de pseudoefedrina. Ambas condiciones son muy infrecuentes, presentando una reducción del flujo sanguíneo cerebral por afectación de los vasos sanguíneos. Sus síntomas generalmente se resuelven con un diagnóstico y tratamiento rápidos, aunque en ocasiones pueden llegar a causar complicaciones graves y ser potencialmente mortales. Sin embargo, no se han notificado casos mortales de PRES o SVCR con pseudoefedrina.

A raíz del conocimiento de dichos casos, el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC, por sus siglas en inglés), de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) ha llevado a cabo una revisión de toda la evidencia disponible. Tras finalizar la evaluación, el PRAC ha recomendado la contraindicación del uso de los medicamentos que contienen pseudoefedrina en pacientes con hipertensión grave o no controlada y en pacientes con enfermedad renal grave (aguda o crónica) o con fallo renal, al ser condiciones que incrementan el riesgo de PRES y SVCR.

El PRAC también recomienda que los profesionales sanitarios adviertan a los pacientes sobre la necesidad de suspender el tratamiento inmediatamente y buscar asistencia sanitaria si desarrollan síntomas de PRES o SVCR, tales como cefalea intensa de aparición brusca, cefalea en trueno, náuseas, vómitos, confusión, convulsiones y/o alteraciones visuales.

Las recomendaciones deberán ser ratificadas por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP), del que forman parte todas las agencias de medicamentos europeas y, en último término, por la Comisión Europea, que concluirán con una decisión final y vinculante para toda la Unión Europea.

Las fichas técnicas y los prospectos de los medicamentos con pseudoefedrina serán actualizados con esta nueva información de seguridad y serán publicados en CIMA.

[1] Medicamentos comercializados en España que contienen pseudoefedrina: Cinfatos Complex, Cinfatos Descongestivo, Clarityne Plus, Frenadol Descongestivo, Gelocatil Gripe Con Pseudoefedrina, Grippal Con Pseudoefredrina Y Dextrometorfano, Iniston Mucosidad Y Congestion, Iniston Tos Y Congestion Jarabe, Lasa Con Codeína, Narine Repetabs, Pharmafren, Pharmatusgrip, Reactine Cetirizina/Pseudoefedrina, Respidina Expectorante, Respidina, Stopcold, Rinobactil, Rino-Ebastel, Termalgin Resfriado, Vincigrip, Vincigrip Forte, Virlix Plus.

Información para pacientes

- No tome medicamentos que contienen pseudoefedrina si tiene la tensión arterial muy alta (hipertensión) o no controlada con su medicación.
- No tome medicamentos que contienen pseudoefedrina si padece enfermedad renal grave (aguda o crónica) o fallo renal.
- Deje de utilizar el medicamento y acuda urgentemente al médico si experimenta dolor de cabeza intenso y repentino, náuseas, vómitos, confusión, convulsiones y/o alteraciones visuales.

Public Citizen **solicita a la FDA que fortalezca las advertencias de seguridad sobre el Botox y otros productos relacionados**

(Public Citizen Petition Asks FDA for Stronger Safety Warnings for Botox and Related Drugs)

Public Citizen, 12 de diciembre de 2023

https://www.citizen.org/news/new-public-citizen-petition-asks-fda-for-stronger-safety-warnings-for-botox-and-related-drugs/

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2024; 27 (1)

Tags: etiquetas engañosas, botulismo por uso de Botox, botulismo iatrogénico, Public Citizen

La solicitud también pide que se eliminen las afirmaciones engañosas de la etiqueta de Botox/Botox Cosmetic

Public Citizen solicita a la FDA que resalte inmediatamente el riesgo de botulismo en el etiquetado/ficha técnica de los siete fármacos Botox y afines que están aprobados, y elimine las afirmaciones promocionales engañosas de las etiquetas de Botox y Botox Cosmetic.

Se solicita que la advertencia de recuadro negro, tanto del Botox cosmético como del terapéutico y de los otros medicamentos relacionados, deje claro que se asocian a botulismo iatrogénico sistémico y a síntomas relacionados, incluso cuando se utilizan en las dosis recomendadas, en el tratamiento inicial o en subsecuentes. El botulismo iatrogénico es una complicación del tratamiento con Botox y los fármacos relacionados, debido a su potencial de difusión y propagación sistémica más allá de los lugares de inyección, lo que resulta en una parálisis o debilidad muscular progresiva, típicamente descendente.

"Nuestra solicitud se basa en evidencia clara que ha surgido después de su comercialización, que refuta la propaganda de la industria que afirma que el Botox y los fármacos relacionados son 'siempre seguros' y que no se han producido casos 'definitivos' de botulismo cuando se utiliza en las dosis recomendadas", afirmó la doctora Azza AbuDagga, que investiga los servicios de salud y pertenece al Grupo de Investigación en Salud de *Public Citizen*.

El botulismo puede requerir la pronta administración de antitoxina botulínica para evitar la progresión de la enfermedad y otras consecuencias graves, como parálisis muscular temporal, hospitalización e incluso la muerte.

Public Citizen identificó, en la base de datos del Sistema de Notificación de Efectos Adversos (FAERS) de la FDA, 5.414 informes de "resultados graves" tras tratamientos con Botox y productos relacionados, que se informaron entre enero de 1989 y marzo de 2021, e incluyeron muertes, eventos potencialmente mortales, hospitalización o discapacidad. En todos estos informes, el Botox o un fármaco relacionado era el único sospechoso principal. Un documento de referencia proporciona más información sobre la solicitud de *Public Citizen* y la investigación en la que se basa.

"Debido a la naturaleza voluntaria de los datos que se incluyen en FAERS, lo más probable es que nuestro análisis subestime el verdadero alcance del problema", afirma AbuDagga.

Además de fortalecer la advertencia de caja negra, se solicita a la FDA que elimine tres afirmaciones promocionales engañosas del etiquetado/ficha técnica de Botox y Botox Cosmetic. Estas afirmaciones -que no aparecen en etiquetas similares de otros países, como Canadá y el Reino Unido- afirman que con el uso de las dosis recomendadas de estos fármacos para determinadas indicaciones no se han producido acontecimientos adversos graves relacionados con la propagación a distancia del efecto de la toxina.

La solicitud de hoy se basa en una solicitud que hizo *Public Citizen* en 2008, en la que se pedía a la FDA que exigiera la adición de la advertencia de recuadro negro en el etiquetado de Botox y medicamentos relacionados que mencionara el riesgo de propagación a distancia de la toxina, petición que la FDA concedió en 2009.

"La FDA debe aplicar rápidamente las dos medidas solicitadas para advertir al público en términos inequívocos sobre el riesgo de botulismo asociado al uso de Botox y fármacos afines", declaró AbuDagga. "Esto permitirá que los profesionales de la salud y los pacientes tomen decisiones más informadas sobre el perfil beneficio-riesgo de estos fármacos ampliamente utilizados".

Puede leer en inglés la petición: *Petition to the FDA to Strengthen Safety Warning for Botox and Related Drugs and Remove Misleading Claims From Botox/Botox Cosmetic Labeling, Public Citizen* 12 de diciembre de 2023 https://www.citizen.org/wp-content/uploads/2671.pdf y toda la información referente al caso en *Background Information on Public Citizen's Petition to the FDA Regarding Botox and Related Drugs and Pertinent Postmarketing Evidence* https://www.citizen.org/article/background-information-on-public-citizens-petition-to-the-fda-regarding-botox-and-related-drugs-and-pertinent-postmarketing-evidence/

Reacciones Adversas

Enfermedades tumorales inducidas por fármacos: Análisis de una base de datos global de farmacovigilancia.

(Drug-induced tumoral disease: A global pharmacovigilance database analysis.)

Zelmat Y, Despas F.

Therapie. Noviembre de 2023 18:S0040-5957(23)00185-3. doi: 10.1016/j.therap.2023.11.003.
https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0040595723001853?via%3Dihub
Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2024; 27 (1)

Tags: ranitidina, lenalidomida, etanercept, regorafenib, N-nitrosodimetilamina, pioglitazona

Resumen

Introducción. El cáncer sigue siendo una amenaza a nivel mundial, habiendo causado casi 10 millones de muertes en 2020. La Sociedad Americana contra el Cáncer (*American Cancer Society*) ha identificado carcinógenos comprobados y probables, incluyendo fármacos que se utilizan frecuentemente. El objetivo de este estudio es describir los fármacos que se han notificado con mayor frecuencia en la aparición del cáncer.

Métodos. Entre todos los informes de seguridad de casos individuales (ICSR) de la base de datos mundial de farmacovigilancia, VigiBase, se identificaron los 50 fármacos que el 30 de junio de 2023 se habían notificado con mayor frecuencia una reacción adversa a un fármaco utilizando una palabra perteneciente a la categoría "tumores malignos o no especificados". A continuación, extrajimos los datos de medición de la desproporcionalidad, el componente de información y la razón de probabilidades de notificación (ROR) para evaluar una señal de desproporcionalidad.

Resultados. Entre todos los ICSR de VigiBase, 871.925 contenían una reacción adversa a medicamentos perteneciente a la Consulta Normalizada MedDRA "Tumores malignos o no especificados". La ranitidina fue el fármaco con más reacciones adversas notificadas en relación al cáncer (n = 106.484), seguida de la lenalidomida (n = 13.466) y el etanercept (n = 8.014). Los fármacos con mayor componente de información fueron la ranitidina (Intervalo de confianza = 5,2; intervalo de confianza [IC] del 95% = 5,2-5,2), la pioglitazona (1.353 ICSR, intervalo de confianza = 4,2; IC del 95% = 4,2-4,2) y el regorafenib (1272 ICSR, IC = 2,8; intervalo de confianza del 95% = 2,8-2,8).

Discusión. Nuestros resultados muestran que los principales mecanismos farmacológicos se asocian con la ranitidina (relación con los niveles de N-nitrosodimetilamina en fármacos que contienen ranitidina), fármacos activadores de genes (pioglitazona: relación con efectos agonistas sobre la activación del gen PPAR-γ), diversas familias farmacológicas con efectos inmunosupresores (inhibidores de la proteína cinasa, inmunomoduladores, azatioprina, etc.) y ciertos tipos de inhibidores de la proteína cinasa cuyos mecanismos oncogénicos siguen sin estar claros (regorafenib, sorafenib, imatinib, ibrutinib, etc.), y los antagonistas de hormonas (inhibidores de la proteína cinasa, inmunomoduladores, azatioprina, etc.). Puede ser necesario hacer un seguimiento especial de los pacientes expuestos a estos fármacos. Se necesitan más estudios para evaluar el riesgo con ciertos fármacos de esta clasificación.

Amiodarona: enfermedad pulmonar intersticial

(Amiodarone: interstitial lung disease)

*Prescrire International***,** 2023; 32 (254):302
Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2024; 27 (1)

Tags: tratamiento de la fibrilación auricular, medicamentos que causan problemas pulmonares

En 2023, un centro regional de farmacovigilancia francés notificó el caso de una mujer de 80 años que había recibido dosis altas de amiodarona por vía intravenosa durante cuatro días para tratar un episodio de fibrilación auricular, que ocurrió después de un procedimiento de reemplazo de la válvula mitral [1]. Tres semanas después, presentó disnea con hipoxia, atribuida a un edema pulmonar agudo asociado a otro episodio de fibrilación auricular. Se volvió a administrar amiodarona a la paciente, en una dosis alta. La fibrilación auricular se resolvió, pero los problemas respiratorios persistieron y apareció una tos seca. La radiografía de tórax mostró opacificación pulmonar, que se interpretó como neumonía infecciosa, y se comenzó un tratamiento con antibióticos. Los síntomas respiratorios empeoraron. La TAC torácica mostró una imagen pulmonar con aspecto de “vidrio esmerilado” que indicaba enfermedad pulmonar intersticial. Se interrumpió la *amiodarona*, pero la paciente murió. La autopsia confirmó la presencia de fibrosis pulmonar [1].

Las dosis altas de ***amiodarona*** son un factor de riesgo para la enfermedad pulmonar, que también se puede presentar durante el tratamiento de mantenimiento con dosis más bajas. Por ejemplo, un hombre de 65 años que había estado tomando amiodarona en una dosis de 100 mg a 200 mg por día durante 15 meses presentó una tos seca apirética, disnea de esfuerzo e hipoxemia. La biopsia pulmonar reveló una neumonía organizada. La enfermedad remitió después de suspender la amiodarona y de administrar corticoesteroides. Casi dos años después, se volvió a administrar amiodarona. Los problemas reaparecieron y mejoraron nuevamente cuando se retiró el medicamento [2].

Identificar rápidamente la participación de la amiodarona permite interrumpirla oportunamente y decidir si se debe administrar o no un tratamiento con corticoesteroides para prevenir la progresión a una fibrosis pulmonar y a una insuficiencia respiratoria irreversible. Los resúmenes franceses de las características del producto (RCP) de los que contienen *amiodarona* mencionan a la enfermedad pulmonar intersticial como un efecto adverso

frecuente. Sin embargo, ni los RCP ni los prospectos advierten sobre el peligro de volver a administrar el medicamento después de que se ha presentado la enfermedad pulmonar intersticial asociada a la *amiodarona* [3].

En la práctica, estas observaciones ilustran los peligros del diagnóstico erróneo y de lo inadecuado que es administrar amiodarona nuevamente después de un episodio de enfermedad pulmonar intersticial. En los pacientes que tienen síntomas respiratorios, es importante considerar que la *amiodarona* puede ser responsable, y se debe interrumpir el medicamento sin demora. También es importante informar a los pacientes y a los profesionales de la salud que podrían prescribir el medicamento para evitar que se prolongue la exposición.

Referencias

1. CRPV d'Amiens "Toxicité pulmonaire de l'amiodarone, un effet indésirable fréquent pouvant survenir précocement" *VigipharmAmiens* March 2023: 6.
2. Tsai IL et al. "Variable radiographic and histologic presentations of amiodarone-related interstitial lung disease and the importance of avoiding re-exposure" *Respirol Case Rep* 2023; 11 (6) online: 6 pages.
3. ANSM "RCP + notice-Cordarone" 30 December 2021.

Antiandrógenos: trastornos cognitivos *(Antiandrogens: cognitive disorders)*

Prescrire International, 2023; 32 (254):302
Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2024; 27 (1)

Tags: apalutamida, Erleada, la darolutamida, Nubeqa, enzalutamida, Xtandi, problemas cognitivos debidos a medicamentos, tratamiento para cáncer de próstata

En 2023, una revisión sistemática con metaanálisis identificó los ensayos clínicos aleatorizados que habían notificado la aparición de trastornos cognitivos en pacientes con cáncer de próstata en tratamiento con un antiandrógeno no esteroide de segunda generación, como la apalutamida (Erleada), la darolutamida (Nubeqa) o la enzalutamida (Xtandi). Los cuatro ensayos clínicos seleccionados incluían a un total de 5267 pacientes. En tres de esos estudios, el tratamiento antiandrógeno se prescribió como complemento de una terapia de privación de andrógenos con un agonista de la hormona liberadora de gonadotropina. La duración del seguimiento fue diferente en cada uno de los estudios (de 18 a 48 meses) [1].

En comparación con un placebo, el riesgo de trastornos cognitivos pareció ser aproximadamente dos veces mayor en los pacientes que tomaban un antiandrógeno de segunda generación (intervalo de confianza del 95% 1,3-3,4, p=0,002) [1].

Los datos derivados del metaanálisis de los ensayos clínicos y los estudios epidemiológicos han mostrado un aumento de los trastornos cognitivos en los pacientes tratados con diferentes antiandrógenos, sobre todo después de una exposición más larga [2]. Se desconoce el mecanismo, aunque se han propuesto varias hipótesis. Dada la participación de la testosterona en el funcionamiento neurológico y el comportamiento, la deficiencia de andrógenos podría provocar una disfunción cognitiva. También se ha propuesto que los antiandrógenos pueden tener una acción indirecta que provoca depresión y un aumento de los trastornos cerebrovasculares, que por sí mismos pueden predisponer a la aparición de problemas cognitivos [2].

En la práctica, estos datos concuerdan con el aumento del riesgo de padecer trastornos cognitivos que comparten todos los antiandrógenos. Para cualquier paciente, este riesgo también depende de la duración de la exposición y de factores individuales [2,3]. Este hecho se debería tomar en cuenta antes de proponer este tipo de tratamiento antiandrógeno.

Referencias

1. Nowakowska MK et al. "Association of second-generation antiandrogens with cognitive and functional toxic effects in randomized clinical trials: A systematic review and meta-analysis" + Suppl. *JAMA Oncol* May 2023; online: 19 pages.
2. Smith MR et al. "Side effects of androgen deprivation therapy" UpToDate. www. uptodate.com May 2023: 34 pages.
3. Prescrire Rédaction "Antiandrogènes non stéroïdiens de deuxième génération: enzalutamide, etc." Interactions Médicamenteuses Prescrire 2023.

Terapia de privación de andrógenos para el cáncer de próstata y los trastornos neurocognitivos: una revisión sistemática y un metaanálisis.

(Androgen deprivation therapy for prostate cancer and neurocognitive disorders: a systematic review and meta-analysis)

Hinojosa-Gonzalez DE, Zafar A, Saffati G, Kronstedt S, Zlatev DV, Khera M.
Prostate Cancer Prostatic Dis. 2024 Jan 2. doi: 10.1038/s41391-023-00785-w.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38167924/
Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2024; 27 (1)

Tags: apalutamida, Erleada, la darolutamida, Nubeqa, enzalutamida, Xtandi, problemas cognitivos debidos a medicamentos, demencia, enfermedad de Alzheimer, demencia vascular, enfermedad de Parkinson

Resumen

Antecedentes: El cáncer de próstata es frecuente y urge abordar las complicaciones relacionadas con su tratamiento. Al analizar la evidencia existente sobre la asociación de la terapia de privación de andrógenos (TPA) con la demencia, este estudio contribuye al conocimiento sobre sus posibles riesgos. Quisimos analizar la evidencia actualmente disponible relacionada con el riesgo de demencia, enfermedad de Alzheimer (EA), demencia vascular y enfermedad de Parkinson (EP) en pacientes sometidos a TDA.

Métodos: Se realizó una búsqueda sistemática en PubMed, EMBASE, Scopus y Google Scholar para identificar estudios publicados desde el inicio de estas bases de datos hasta abril de 2023. Los estudios se identificaron mediante una revisión sistemática para facilitar las comparaciones entre estudios con y sin algún grado de control de sesgos debido a las diferencias entre los pacientes que reciben TAD y los que no lo reciben. Esta revisión identificó 305 estudios, de los cuales 28 cumplieron los criterios de inclusión. La heterogeneidad se evaluó mediante el porcentaje I^2 de Higgins. Las variables con un I^2 superior al 50% se consideraron heterogéneas y se analizaron mediante un modelo de efectos aleatorios. En caso contrario, se empleó un modelo de efectos fijos.

Resultados: En el análisis se incluyeron 28 estudios. De ellos, sólo 1 estudio no informaba el número de pacientes. En los 27 estudios restantes había un total de 2.543.483 pacientes, incluyendo 900.994 con cáncer de próstata que recibieron TAD, 1.262.905 con cáncer de próstata que no recibieron TAD y 334.682 pacientes sin cáncer de próstata que no recibieron TAD. Este análisis reveló un aumento significativo de los Hazard Ratios (HR) de 1,20 [1,11, 1,29], $p < 0,00001$ para la demencia, HR 1,26 [1,10, 1,43], $p = 0,0007$ para la enfermedad de Alzheimer, HR 1,66 [1,40, 1,97], $p < 0,00001$ para la depresión, y HR 1,57 [1,31, 1,88], $p < 0,00001$ para la enfermedad de Parkinson. El riesgo de demencia vascular fue de HR 1,30 [0,97, 1,73], $p < 0,00001$.

Conclusiones: El análisis de la evidencia actualmente disponible sugiere que la TAD aumenta significativamente el riesgo de demencia, enfermedad de Alzheimer, Enfermedad de Parkinson y depresión.

Nota de Salud y Fármacos. Medscape se hizo eco de este estudio y en un comentario [1] al mismo añade que el aumento del riesgo de demencia se observa independientemente del tipo de tratamiento y de su duración, pero se requieren análisis cuantitativos para entender mejor el impacto de los diferentes tratamientos, así como de su duración. Según el autor del metaanálisis "Es importante señalar que algunos estudios pueden haber utilizado bases de datos similares y las cohortes de pacientes podrían estar superpuestas, lo que podría introducir un sesgo o la duplicación de datos".

La nota de Medscape menciona que otros estudios no han detectado ninguna asociación entre los antiandrógenos y la función neurocognitiva.

Referencia

1. Bankhead C. More Evidence Linking ADT for Prostate Cancer to Adverse Neurocognitive Effects— Meta-analysis shows increased risk of dementia, Parkinson's, depression. MedPage Today January 9, 2024 https://www.medpagetoday.com/hematologyoncology/prostatecancer/108193

Implantes anticonceptivos con etonogestrel: más casos de migración a la arteria pulmonar y embarazos

(Contraceptive implants containing etonogestrel: more cases of migration to the pulmonary artery, and pregnancies)

Prescrire International 2023; 32 (252): 246

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2024; 27 (1)

Tags: efectos adversos de los implantes de anticonceptivos, Nexplanon, Implanon, migración de un implante, fracaso del anticonceptivo, productos que interaccionan con anticonceptivos

En 2022, la Agencia francesa de Productos para la Salud (ANSM, por sus siglas en francés) publicó los resultados de un estudio de farmacovigilancia sobre los implantes anticonceptivos que contienen *etonogestrel* (Nexplanon, Implanon): incluyendo la migración del implante a la arteria pulmonar, las complicaciones asociadas a la extracción del implante (datos de mediados de 2018 a diciembre de 2021) y los embarazos notificados en Francia (desde agosto de 2017 hasta diciembre de 2021) [1].

Durante ese período, se informaron 27 casos de migración del implante a la arteria pulmonar o a sus ramas, es decir, 54 casos desde que se los empezó a comercializar [2]. Todos los casos tuvieron consecuencias graves. En la mayoría de los casos, la migración se descubrió al extraer el implante (67% de los casos), en ocasiones debido a los síntomas clínicos (25% de los casos), como dolor torácico, disnea, neumotórax o taquicardia, o a veces porque ya no se podía palpar el implante. En la mitad de los casos, la migración del implante se descubrió más de un año después de su inserción. En 25 casos, se conoció el desenlace de la migración. Seis implantes se extrajeron por vía endovascular y tres por toracotomía. Hubo seis casos en los que no se pudo extraer el implante por vía endovascular y un caso en que no se logró extraer por toracotomía. En otros ocho casos, se dejó el implante en su sitio. En cinco casos, no se pudo extraer el implante debido a su inclusión en el endotelio vascular. Se desconocen las consecuencias a largo plazo de no poder retirar el implante que ha migrado.

Hubo siete casos de daño en los nervios asociado a la extracción, que afectaron principalmente al nervio mediano.

Además, durante este período, se notificaron embarazos asociados a la interacción farmacológica que redujo la eficacia del etonogestrel: cuatro con un inductor enzimático (carbamazepina, topiramato, rifampicina) y uno con lamotrigina [2,3].

En la práctica, es importante aconsejar a las mujeres que palpen el sitio donde está el implante con regularidad (por ejemplo, al comienzo de cada mes) para controlar que no haya migrado, y también animarlas a consultar a su médico sin demora cuando no se lo puedan palpar. También es importante tomar en cuenta el riesgo de embarazo debido a las interacciones farmacológicas.

Referencias

1. ANSM "Nom du dossier: Suivi national de pharmacovigilance de la spécialité Nexplanon (étonogestrel)" Comité Scientifique Permanent de surveillance et pharmacovigilance – Formation restrein te expertise Séance du 28 juin 2022.
2. Prescrire Rédaction "Implants contraceptifs à base d'étonogestrel: les données françaises" *Rev Prescrire* 2004; 24 (255): 755.

3. Prescrire Rédaction "Implants contraceptifs: migration dans l'artère pulmonaire (suite)" *Rev Prescrire* 2020; 40 (435): 25.

Antivirales para tratar la hepatitis C: arritmias y trastornos de la conducción cardíaca, incluso después de interrumpir el tratamiento *(Antiviral drugs for hepatitis C: arrhythmias and cardiac conduction disorders, even after treatment cessation)*

Prescrire International 2023; 32 (252): 245
Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2024; 27 (1)

Tags: sofosbuvir, antivirales de acción directa, Sovaldi, Epclusa, Harvoni, Vosevi, interacciones de sofosbuvir, bradicardia

En 2022, un equipo francés publicó un análisis de los efectos adversos de tipo cardíaco de los antivirales de acción directa que se usan para tratar la hepatitis C. El estudio se basó en una cohorte de adultos franceses con hepatitis C crónica a los que se dio seguimiento en los departamentos de hepatología de 32 hospitales y en datos cardiovasculares del Sistema Nacional de Datos de Salud francés (SNDS), que incluye los datos de los seguros médicos y de las hospitalizaciones [1].

Entre 2012 y 2015 se inscribió a 8 148 pacientes: 7037 habían empezado un tratamiento con un antiviral de acción directa, y 1111 no habían recibido ninguno. Sus características principales al inicio eran similares, excepto que en el grupo que recibía un tratamiento antiviral había una proporción mayor de pacientes con fibrosis hepática. El análisis incluyó a 22.326 pacientes-año de exposición a antivirales de acción directa y a 12.905 pacientes-año sin exposición. La mediana de la duración del seguimiento fue de aproximadamente 4,5 años.

En general, el tratamiento con antivirales de acción directa pareció estar asociado a una incidencia mayor de eventos cardiovasculares, una diferencia que fue estadísticamente significativa en el caso de las arritmias y de los trastornos de la conducción cardíaca. Por cada 10.000 pacientes a los que se dio seguimiento durante un año, ocurrieron aproximadamente 65 trastornos de ese tipo entre los expuestos a antivirales de acción directa, frente a 40 cuando no hubo exposición. En este estudio, el cociente de riesgos instantáneos ajustado (CRIa) en comparación con la ausencia de exposición a antivirales fue de aproximadamente 1,5, con un intervalo de confianza del 95% (IC95) de 1,0 a 2,0. Los trastornos parecieron mantenerse incluso después de interrumpir el tratamiento, con muy pocos cambios en el CRIa después de uno, dos o tres años de seguimiento. El riesgo de arritmias o de trastornos de la conducción cardíaca se observó principalmente con las combinaciones de antivirales de acción directa que contienen sofosbuvir (que se comercializa solo bajo la marca Sovaldi y, en combinación con otros antivirales bajo Epclusa, Harvoni y Vosevi). En el 65% de los casos, los trastornos consistieron en fibrilación auricular o flutter, o en el bloqueo auriculoventricular completo.

En 2015, se notificaron casos de bradicardia y trastornos de la conducción cardíaca graves que ponían en riesgo la vida durante el tratamiento antiviral que incluyera **sofosbuvir**, al principio en el contexto de una interacción farmacológica con amiodarona (Cordarone). Después, en 2016, se publicaron informes detallados de bradicardia que requirieron la inserción de un marcapasos, incluso cuando no había habido una interacción farmacológica con amiodarona [2,3].

En la práctica, se debería hacer un monitoreo clínico y electrocardiográfico regular a los pacientes expuestos a antivirales de acción directa para tratar la hepatitis C, incluso después de concluir el tratamiento, sobre todo si la combinación incluye *sofosbuvir* o hay otros factores de riesgo presentes, en particular el uso de *amiodarona* u otros medicamentos que provocan bradicardia o que conllevan un riesgo de arritmias o de trastornos de la conducción.

Referencias

1. Lam L et al. "Impact of direct-acting antiviral treatment for hepatitis C on cardiovascular diseases and extrahepatic cancers" *Pharmaco epidemiol Druf Saf* 2022; online: 10 pages.
2. Prescrire Editorial Staff "Sofosbuvir + amiodarone: bradycardia and conduction disturbances" *Prescrire Int* 2015; 24 (166): 294-295.
3. Prescrire Editorial Staff "Sofosbuvir: bradycardia" *Prescrire Int* 2016; 25 (172): 154.

Estudio de farmacovigilancia sobre el riesgo de infección por *Clostridioides difficile* asociada a antibióticos, basado en informes de la base de datos EudraVigilance: Análisis de algunos de los antibióticos más utilizados en las unidades de cuidados intensivos *(A Pharmacovigilance Study Regarding the Risk of Antibiotic-Associated Clostridioides difficile Infection Based on Reports from the EudraVigilance Database: Analysis of Some of the Most Used Antibiotics in Intensive Care Units)*

Vintila BI, Arseniu AM, Morgovan C, Butuca A, Sava M, Bîrluțiu V, Rus LL, Ghibu S, Bereanu AS, Roxana Codru I, et al.. *Pharmaceuticals*. 2023; 16(11):1585. https://doi.org/10.3390/ph16111585
https://www.mdpi.com/1424-8247/16/11/1585 (de libre acceso en inglés)
Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2024; 27 (1)

Tags: ceftriaxona, colistimetato, ciprofloxacino, gentamicina, linezolid, meropenem, piperacilina/tazobactam, antibióticos que se asocian a infecciones

Resumen

La bacteria anaerobia grampositiva *Clostridioides difficile* (CD) puede producir una gran cantidad de exotoxinas, contribuyendo a las infecciones nosocomiales, y es la causa más frecuente de diarrea infecciosa asociada a los servicios de salud. Utilizando las notificaciones espontáneas de casos individuales de problemas de seguridad de EudraVigilance (EV), realizamos un análisis descriptivo de los casos de infección por *Clostridioides difficile* (ICD) que notificaron de forma espontánea una reacción adversa relacionada con el uso de ceftriaxona, colistimetato,

ciprofloxacino, gentamicina, linezolid, meropenem y piperacilina/tazobactam.

La mayoría de las notificaciones de RAM registradas en EV relacionadas con la ICD se asociaron a la ceftriaxona (33%), la ciprofloxacina (28%) y la piperacilina/tazobactam (21%). Además, el análisis de desproporcionalidad mostró que todos los antibióticos estudiados tenían menor probabilidad de notificación que la clindamicina.

Solo con los datos de EV, no se puede establecer una relación causal entre un medicamento y la aparición de una reacción adversa, ya que los fenómenos de infranotificación, sobrenotificación y sesgo de notificación pueden influir en los resultados.

Basándose en el análisis de los datos recogidos, este estudio subraya la importancia de los programas de vigilancia y seguimiento del consumo de antibióticos. Además, es esencial utilizar pruebas de laboratorio estandarizadas para definir con exactitud la naturaleza de la ICD. Para prevenir esta infección, los especialistas deben colaborar y adherirse de forma estricta a los programas de administración de antibióticos, las prácticas de higiene y los protocolos de aislamiento.

Antihipertensivos. **Inducción de genotoxicidad por medicamentos antihipertensivos sintéticos: una revisión de la evidencia sobre los riesgos para la salud y las pruebas para la detección de daños al ADN** *(Indução de genotoxicidade por medicamentos sintéticos anti-hipertensivos: uma revisão sobre o risco à saúde e ensaios de detecção de danos ao dna)*

Daniele de Araújo Moysés, Natasha Costa da Rocha Galucio, Waldecleyson da Silva Barbosa el al,
RECIMA21 - Revista Científica Multidisciplinar - ISSN 2675-6218, 4(12), e4124536. https://doi.org/10.47820/recima21.v4i12.4536
Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2024; 27 (1)

Tags: genotoxicidad, enalapril, pindolol, carvedilol, hidroclorotiazida

Resumen
La genotoxicidad inducida por los medicamentos de síntesis puede acarrear diversos riesgos para la salud de la población. En lo que respecta a la seguridad biológica de los fármacos, es sumamente importante comprobar si tienen alguna acción que pueda causar daño a la célula, como lesiones que provoquen patologías en los individuos que los utilizan. Existe una gran variedad de pruebas útiles para determinar la genotoxicidad, así como para investigar los mecanismos celulares de inducción de daños en el material genético, garantizando así que los medicamentos se pongan a disposición de los pacientes con el menor riesgo de toxicidad.

El objetivo de este estudio fue analizar la literatura disponible sobre la inducción de genotoxicidad por los fármacos antihipertensivos sintéticos que son de fácil acceso. Este estudio es una revisión bibliográfica exploratoria integradora. Se incluyeron publicaciones nacionales e internacionales de los últimos 10 años.

Los resultados obtenidos en este estudio demostraron, a través de ensayos in vitro e in vivo, que los fármacos antihipertensivos enalapril, pindolol, carvedilol e hidroclorotiazida, eran dañinos para el ADN y podían inducir la muerte celular o procesos mitóticos variables, desencadenando un proceso oncogénico.

Los ensayos Micronucleus y Cometa fueron los que más utilizaron los investigadores para evaluar la genotoxicidad.

Investigar la genotoxicidad es importante porque pretende prevenir y controlar estos fármacos, los posibles riesgos de la exposición humana y apuntar nuevas vías y soluciones.

Uso de benzodiacepinas durante el embarazo y riesgo de aborto espontáneo.
(*Benzodiazepine Use During Pregnancy and Risk of Miscarriage.)*

Meng L, Lin C, Chuang H, Chen L, Hsiao F
JAMA Psychiatry. 27 de diciembre de 2023. doi:10.1001/jamapsychiatry.2023.4912
https://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/fullarticle/2813434 (de libre acceso en inglés)
Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2024; 27 (1)

Tags: medicamentos y embarazo, fármacos a evitar durante el embarazo, aborto por consumo de medicamentos durante embarazo

Puntos clave
Pregunta. ¿El consumo de benzodiacepinas durante el embarazo se asocia con el aborto espontáneo, teniendo en cuenta tanto los factores de confusión medidos como los no medidos?

Hallazgos. Este estudio utilizó un diseño de casos cruzados y ajustó por los cambios que se hubieran podido producir en los sujetos (mujeres que habían tenido un aborto espontáneo) entre el momento en que se consideraron "casos" y pasaron a ser su propio control o viceversa (en inglés *case-time control study*) para estudiar si el consumo de benzodiacepinas durante el embarazo se asoció con un mayor riesgo de aborto espontáneo. Según los resultados de este estudio, el consumo de benzodiacepinas durante el embarazo se asoció a un mayor riesgo de aborto espontáneo incluso después de tener en cuenta factores de confusión no medidos, incluyendo los relacionados con la genética y el entorno familiar.

Significado. La observación de un mayor riesgo de aborto espontáneo asociado al uso de benzodiacepinas durante el embarazo sugiere que las benzodiacepinas solo se deberían utilizar tras una evaluación exhaustiva de los posibles beneficios y riesgos tanto para la madre como para el niño.

Resumen

Importancia. El uso de benzodiacepinas durante el embarazo ha suscitado gran inquietud debido a los posibles efectos nocivos de esta clase de fármacos en los recién nacidos. Los estudios sobre la relación entre el consumo de benzodiacepinas y el riesgo de aborto espontáneo son escasos.

Objetivo. Cuantificar el riesgo de aborto espontáneo asociado al consumo de benzodiacepinas durante el embarazo, tras controlar los factores de confusión no medidos y las tendencias temporales de la exposición.

Diseño, entorno y participantes. Estudio a nivel nacional, con un diseño de casos cruzados basado en población y ajustado por los cambios que se hubieran podido producir en los sujetos (mujeres que habían tenido un aborto espontáneo) entre el momento en que se consideraron "casos" y pasaron a ser su propio control o viceversa (en inglés *case-time control study*), utilizando la base de datos de Certificados de Nacimiento de Taiwán y la base de datos del Seguro Nacional de Salud. Este diseño ajusta los factores de confusión que no varían en el tiempo y el sesgo de tendencia temporal de exposición resultante del cambio de patrones de prescripción durante los períodos relacionados con el embarazo.

Los embarazos que resultaron en aborto espontáneo entre 2004 y 2018 se incluyeron en el grupo de casos y se emparejaron 1:1 con controles. Los individuos de control fueron emparejados 1:1 con mujeres con abortos espontáneos según su año de nacimiento y una puntuación de riesgo de enfermedad, que se definió como la probabilidad de que una mujer embarazada sufriera un aborto espontáneo debido a la edad, las condiciones médicas psiquiátricas, los factores del estilo de vida, las comorbilidades crónicas, el uso de medicamentos y el uso de atención médica en los 180 días previos al embarazo.

Los datos se analizaron entre agosto de 2022 y marzo de 2023.

Exposiciones. Se compararon las exposiciones discordantes a las benzodiacepinas durante el período de riesgo (1-28 días antes del aborto espontáneo) y 2 períodos de referencia (días 31-58 y días 181-208 antes del último período menstrual) para cada embarazo.

Resultados y medidas principales. El aborto espontáneo se definió como cualquier pérdida de embarazo que ocurriera entre la primera visita de atención prenatal (normalmente 8 semanas) y la 19ª semana cumplida de embarazo.

Resultados. Este estudio comprendió un total de 3.067.122 embarazos de 1.957.601 mujeres, 136.134 de los cuales (4,4%) resultaron en aborto espontáneo. La edad media (DE) de la población estudiada fue de 30,61 (5,91) años. El uso de benzodiacepinas durante el embarazo se asoció con un mayor riesgo de aborto espontáneo (razón de posibilidades [*odds ratio* - OR], 1,69; IC 95%, 1,52-1,87), y se observaron hallazgos consistentes en múltiples análisis de sensibilidad, considerando diferentes ventanas temporales y teniendo en cuenta los errores en la clasificación. En los análisis de subgrupos, se asoció un mayor riesgo de aborto espontáneo con cada una de las benzodiacepinas que se utilizan con más frecuencia, con OR ajustados que oscilaron entre 1,39 (IC del 95%: 1,17-1,66) para el alprazolam, y 2,52 (IC del 95%: 1,89-3,36) para el fludiazepam.

Conclusiones y relevancia. Este estudio nacional con diseño case-time-control reveló un mayor riesgo de aborto espontáneo asociado al uso de benzodiacepinas durante el embarazo, después de tener en cuenta factores de confusión medibles, y es poco probable que los resultados resultaran de factores de confusión no medidos. Estos resultados enfatizan la necesidad de que los profesionales de la salud sopesen meticulosamente la relación riesgo-beneficio al considerar el uso de benzodiacepinas para tratar trastornos psiquiátricos y del sueño durante el embarazo.

Cannabidiol: en algunos casos efectos adversos graves y múltiples interacciones farmacológicas

(Cannabidiol: sometimes serious adverse effects, and multiple drug interactions)

Prescrire International 2023; 32 (252): 244

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2024; 27 (1)

Tags: CBD, cannabis, mairhuana, fetotoxicidad, problemas de salud por consumo de cannabis, cannabis y embarazo, cannabis y lactancia

● El cannabidiol (CBD) es un cannabinoide que está presente de manera natural en el cannabis y se usa como antiepiléptico. Algunos productos que contienen CBD se comercializan fuera del régimen regulatorio de los medicamentos y, en ocasiones, también contienen otros cannabinoides.

El cannabidiol actúa sobre diferentes receptores en el sistema nervioso central. Según los estudios in vitro, los efectos antiepilépticos del cannabidiol parecen estar asociados a una acción mediada por los receptores que regulan la concentración intracelular de calcio y la excitabilidad de las neuronas. A diferencia de algunas sustancias psicoactivas que están presentes en el cannabis, como el tetrahidrocannabinol (THC), el cannabidiol y sus metabolitos parecen tener poca afinidad con los receptores de cannabinoides [1-3].

Algunas características del metabolismo del cannabidiol. El cannabidiol es un sustrato de las isoenzimas CYP3A4 y CYP2C19 del citocromo P450. También se metaboliza por glucuronidación mediante las enzimas UDP-glucuroniltransferasa (UGT) (UGT1A7, UGT1A9 y UGT2B7) [4,5].

La semivida de eliminación plasmática del cannabidiol es de aproximadamente 60 horas. La eliminación renal es mínima [4,5]. Los datos in vitro sugieren que el cannabidiol también inhibe las isoenzimas CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 y CYP2C19 del citocromo P450, y las enzimas de la glucuronidación UGT1A9 y UGT2B7 [4,5]. También se ha propuesto que el cannabidiol inhibe la glucoproteína P, una proteína transportadora [4,5].

Dado que el metabolismo del cannabidiol es principalmente hepático, cuando hay trastornos de la función hepática se deberían usar dosis bajas para evitar sobredosis [4,5].

Perfil de efectos adversos del cannabidiol. El perfil de efectos adversos del cannabidiol consiste principalmente en:

- trastornos neuropsiquiátricos: debilidad, malestar, fatiga, somnolencia, insomnio, agresividad, irritabilidad, nerviosismo, pensamientos suicidas;
- lesión hepatocelular dependiente de la dosis;
- diarrea, pérdida del apetito, pérdida de peso;
- infecciones, incluyendo neumonía e infecciones de las vías urinarias;
- erupciones cutáneas;
- anemia;
- aumento de los niveles de creatinina en sangre;
- hipersalivación;
- retención urinaria [1-5].

Al igual que ocurre con otros antiepilépticos, después del uso de cannabidiol puede surgir una exacerbación de la frecuencia y la gravedad de las convulsiones (incluyendo el estado epiléptico) o la aparición de nuevos tipos de convulsiones en el paciente [4,5].

Se han notificado pensamientos y conductas suicidas en pacientes que tomaban un antiepiléptico para tratar diferentes problemas clínicos. Al igual que sucede con la mayoría de los antiepilépticos, la retirada del cannabidiol puede ocasionar un aumento de la frecuencia de los ataques o provocar la aparición del estado epiléptico [4,5].

Durante el embarazo. En estudios con animales, se demostró la fetotoxicidad del cannabidiol, ocasionando un aumento de la mortalidad embriofetal, una reducción del peso al nacer y provocando las siguientes consecuencias a largo plazo: disminución del crecimiento, retraso de la maduración sexual, trastornos neuroconductuales y trastornos de la reproducción. Los datos obtenidos en mujeres embarazadas son escasos para descartar un riesgo de malformaciones y trastornos del desarrollo neuropsicológico a largo plazo [5].

En el segundo y el tercer trimestre del embarazo y durante el nacimiento, se expone al feto y al recién nacido a los efectos adversos del cannabidiol.

Lactancia. Se dispone de muy pocos datos sobre la presencia de cannabidiol o de sus metabolitos en la leche materna para poder evaluar las consecuencias para el lactante o para la producción de leche [5].

Interacciones farmacológicas. El cannabidiol conlleva un riesgo de numerosas interacciones farmacológicas, en algunos casos con efectos adversos graves.

El uso simultáneo de un medicamento que tenga efectos adversos similares aumenta el riesgo de que ocurran. En el caso del cannabidiol, preocupan principalmente los medicamentos que también acarrean un riesgo de lesión hepática, trastornos mentales o anemia. Las interacciones farmacocinéticas se asocian a la acción inhibitoria del cannabidiol sobre varias isoenzimas del citocromo P450, los efectos inhibitorios sobre la glucuronidación y, posiblemente, también sobre la glucoproteína P transportadora. Por lo tanto, el cannabidiol puede provocar sobredosis de medicamentos que son sustratos de estos sistemas e infradosis de estos mismos medicamentos cuando se lo descontinúa. Las consecuencias clínicas de tales cambios en los niveles de los medicamentos son especialmente preocupantes cuando los medicamentos afectados tienen un índice terapéutico estrecho.

Además, los inhibidores del citocromo P450 y los inhibidores de la glucuronidación pueden provocar una acumulación de *cannabidiol* y ocasionar síntomas de sobredosis [1-5].

Referencias

1. Prescrire Editorial Staff "Cannabidiol (Epidyolex°) in epilepsy associated with tuberous sclerosis complex" *Prescrire Int* 2022; 31 (242): 264- 265.
2. Prescrire Editorial Staff "Cannabidiol (Epidyolex°) in certain severe forms of childhood epilepsy: an option to consider, but liver function must be monitored" *Prescrire Int* 2020; 29 (218): 205-207.
3. "Cannabidiol". In: "Martindale The Complete Drug Reference" The Pharmaceutical Press, London. www.medicinescomplete.com accessed 5 April 2023.
4. European Commission "SmPC-Epidyolex" 26 June 2022.
5. US FDA "Full prescribing information-Epidiolex" February 2022.

Carbamazepina: diplopía *(Carbamazepine: diplopia)*

Prescrire International 2023; 32 (253): 274
Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2024; 27 (1)

Tags: Tegretol, visióndoble por consumo de medicamentos, motilidad ocular y medicamentos, interacciones de carbamazepina

En 2023, la agencia reguladora de medicamentos de Malasia notificó el caso de un hombre de 49 años con epilepsia, tratado con carbamazepina (Tegretol u otras marcas) desde 2016, que había experimentado episodios repetidos de diplopía. En 2020, el paciente notificó 8 o 9 episodios de diplopía en un mes, y en 2022, tras un aumento de su dosis diaria, notificó unos 15 episodios de este tipo al mes [1]. Tras una reducción en su dosis diaria, el problema se resolvió.

A principios de 2023, el centro de farmacovigilancia de Malasia había recibido 69 notificaciones de efectos adversos oculares atribuidos a la carbamazepina, incluyendo 6 casos de diplopía [1].

A finales de 2022, la base de datos de farmacovigilancia de la

Organización Mundial de la Salud registró 3.000 casos de efectos adversos oculares atribuidos a la carbamazepina, incluyendo 785 casos de diplopía [1].

En los resúmenes de las características del producto (SmPC o *summaries of product characteristics*) de Francia de 2023, para los medicamentos que contienen carbamazepina, se indica que la diplopía es un efecto adverso frecuente que depende de la dosis. Para los pacientes tratados con carbamazepina, el riesgo de desarrollar diplopía aumenta con el uso concomitante de medicamentos que aumentan los niveles plasmáticos de carbamazepina, en particular los medicamentos que inhiben la isoenzima CYP3A4 del citocromo P450 [2, 3].

La diplopía es una alteración visual en la que se ven simultáneamente dos imágenes de un mismo objeto (visión doble). Está causada por una desalineación de las imágenes percibidas por cada ojo, debida a una alteración de la motilidad ocular. El efecto desaparece cuando solo uno de los ojos está abierto [4]. Es un efecto adverso frecuente de muchos fármacos, especialmente de los anticonvulsivos [5].

En la práctica. Es importante informar a los pacientes que la diplopía se desarrolla principalmente durante el tratamiento con carbamazepina tras el aumento de la dosis o tras la introducción de un fármaco que provoca la acumulación de carbamazepina en el organismo, y que se resuelve con la reducción de la dosis. También es importante recalcar que es peligroso conducir con diplopía.

Referencias

1. Malaysian National Pharmaceutical Regulatory Agency "Reminder on the risk of diplopia with high dose and prolonged use of carbamazepine" MADRAC Bulletin 2023; 41: 5-6.
2. ANSM "RCP-Tegretol" 1 February 2023.
3. Prescrire Rédaction "carbamazépine" Interactions Médicamenteuses Prescrire 2023.
4. Bienfang DC et al. "Overview of diplopia" UpToDate. www.uptodate.com accessed May 2023: 13 pages.
5. "ADR Checker – diplopia". In: "Martindale The Complete Drug Reference" The Pharmaceutical Press, London. www.medicines complete.com accessed 20 June 2023: 16 pages.

Clindamicina: quemaduras en las mucosas *(Clindamycin: mucosal burns)*

Prescrire International, 2023; 32 (254): 303
Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2024; 27 (1)

Tags: administración correcta de clindamicina, úlcera esofágica por medicamentos, úlcera esofágica, bifosfonatos, tetraciclinas, dabigatrán

A principios de 2023, un centro regional de farmacovigilancia francés notificó un caso de esofagitis en un paciente de 64 años que estaba tomando clindamicina por vía oral —un antibiótico— para tratar una infección ósea. Tres días después de comenzar el tratamiento, experimentó una sensación de ardor en el estómago que empeoraba después de las comidas. Una endoscopia descubrió esofagitis en el tercio medio del esófago, una hernia hiatal y gastritis. Después de reemplazar la clindamicina oral por una fórmula inyectable y empezar a administrar un inhibidor de la bomba de protones, los problemas se aliviaron en ocho días [1].

En 2021, se publicó otro caso clínico: un hombre de 66 años que había recibido una prescripción de clindamicina después de un procedimiento dental. Tras ingerir una cápsula de 300 mg de clindamicina, sintió que se había atorado en su garganta. Experimentó dolor de garganta intenso, así como disfonía. Tosió y bebió agua durante casi una hora y logró escupir una pequeña parte de la cápsula. Una endoscopia gastrointestinal alta, junto con una laringoscopia, descubrieron inflamación de las mucosas con úlceras en diferentes tramos de la laringe y la faringe. Una nueva laringoscopia dos meses después mostró que las lesiones habían remitido [2].

Las úlceras esofágicas y la esofagitis son efectos adversos conocidos de la clindamicina administrada por vía oral [1]. El contacto directo y prolongado con la mucosa esofágica provoca quemaduras relacionadas con su pH ácido. Existen factores que predisponen a la aparición de estas lesiones, como tomar clindamicina con poco líquido o justo antes de acostarse, y el peristalismo esofágico reducido, en algunos casos asociado a medicamentos como las benzodiacepinas. El contacto prolongado con la laringe después de la aspiración también es una posibilidad que se debe considerar [1-3].

Existen otros medicamentos que acarrean un riesgo de úlceras esofágicas por el contacto directo con la mucosa, por ejemplo, los bisfosfonatos, las tetraciclinas (en particular la doxiciclina), los antiinflamatorios no esteroides (AINE), las tabletas de cloruro de potasio, el dabigatrán (Pradaxa) y el hierro [3].

En la práctica, es importante informar a los pacientes cómo deben tomar la *clindamicina* por vía oral y animarlos a buscar atención médica sin demora si experimentan dolor retroesternal o disfagia. Esto es muy importante ya que, desde mediados de 2023, el prospecto de la *clindamicina* le da muy poca atención a este problema, a diferencia del de la *doxiciclina*, por ejemplo.

Referencias

1. CRPV de Tours "Ulcérations œsophagiennes et clindamycine" *Les actualités en pharmacosurveillance* 2023; (122): 3.
2. Rutt AL and Wang CE "Reaction to clindamycin causing laryngitis and esophagitis" *Ear Nose Throat J* 2021; 100 (6): 437-438.
3. Prescrire Rédaction "Fiche E6c. Ulcérations œsophagiennes médicamenteuses par contact direct" Interactions Médicamenteuses Prescrire 2023.

Dupilumab, tralokinumab: trastornos de la córnea *(Dupilumab, tralokinumab: corneal disorders)*

Prescrire International 2023; 32 (253): 273
Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2024; 27 (1)

Tags: Dupixent, inmunosupresores, efectos adversos de los anticuerpos monoclonales, dermatitis atópica, problemas oftalmológicos por medicamentos, Adtralza

En 2022, la Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios (MHRA o *British Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency*) del Reino Unido publicó un análisis sobre las notificaciones de trastornos de la córnea relacionados con el dupilumab (Dupixent). El dupilumab, un inmunosupresor, es un anticuerpo monoclonal dirigido contra los receptores de interleucina-4 y -13. Sus indicaciones autorizadas incluyen ciertas formas de dermatitis atópica o asma [1].

Hasta el 7 de septiembre de 2022, se habían identificado 479 notificaciones de trastornos oftalmológicos atribuidos al dupilumab. 111 de estos casos se consideraron graves. Se observó queratitis ulcerativa en 5 casos, incluyendo 2 con perforación de la córnea. 18 informes se referían a niños de entre 6 y 17 años [1].

Los trastornos oftalmológicos son efectos adversos conocidos del dupilumab [2]. En el resumen de las características del producto (SmPC o *summary of product characteristics*) europeo del Dupixent se menciona la conjuntivitis alérgica, la blefaritis, el prurito ocular, el ojo seco y la queratitis [3].

Hasta principios de septiembre de 2022, la MHRA no había recibido ninguna notificación de trastornos oftalmológicos atribuidos al tralokinumab (Adtralza), un anticuerpo inmunosupresor dirigido contra la interleucina-13, autorizado desde 2021 para la dermatitis atópica y cuyo mecanismo de acción es similar al del dupilumab [2-4].

En el SmPC europeo de Adtralza, se menciona la conjuntivitis alérgica y la queratitis, con una frecuencia similar a la que se observa con el dupilumab [3].

En la práctica Los trastornos oftalmológicos que se producen en pacientes expuestos al dupilumab merecen una atención especial, ya que se han notificado casos graves con perforación de la córnea. Los efectos adversos del tralokinumab son menos conocidos debido a que no se ha utilizado durante tanto tiempo. Sin embargo, teniendo en cuenta que sus mecanismos de acción son similares, es mejor asumir que ambos fármacos conllevan los mismos riesgos.

Es importante informar a los pacientes acerca de estos riesgos, y animarles a consultar a su médico lo antes posible si aparece dolor o molestias oculares.

Referencias

1. MHRA "Dupilumab (Dupixent): risk of ocular adverse reactions and need for prompt management" Drug Safety Update 2022; 16 (4): 2-8.
2. Prescrire Rédaction "Dupilumab et tralokinumab" Interactions Médicamenteuses Prescrire 2023.
3. European Commission "SmPC-Dupixent" 19 December 2022 + "SmPC-Adtralza" 19 October 2022.
4. Prescrire Editorial Staff "Tralokinumab (Adtralza®) in atopic dermatitis in adults" Prescrire Int 2022; 31 (239): 183-184.

Erenumab y otros antagonistas del receptor del péptido relacionado con el gen de la calcitonina [CGRP]: alopecia *(Erenumab and other CGRP inhibitors: alopecia)*

Prescrire International 2023; 32 (253): 275
Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2024; 27 (1)

Tags: fremanezumab, Ajovy, anti-CGRP, galcanezumab, Emgality, eptinezumab, Vyepti

En 2023, un equipo de EE UU publicó dos informes detallados sobre alopecia en pacientes que habían estado expuestos a uno o más anticuerpos monoclonales anti-CGRP para prevenir las crisis de migraña. Dos mujeres, de 69 y 33 años, que recibían erenumab subcutáneo (Aimovig), a una dosis de 70 mg al mes, notaron caída del cabello después de 3 meses y 2 semanas, respectivamente, tras el inicio de la exposición, así como adelgazamiento del cabello. En ambos casos, los problemas se resolvieron tras dejar de tomar erenumab. En un caso, la alopecia volvió a aparecer tres semanas después de empezar a tomar fremanezumab (Ajovy), otro antagonista del receptor de CGRP [1].

En 2022, un estudio realizado a partir de la base de datos pública de farmacovigilancia de EE UU, FAERS, reveló que la proporción de informes en los que se mencionaba la alopecia era 4 veces mayor para los fármacos antagonistas del receptor del CGRP, que para todos los demás fármacos de la base de datos. Se observó una mayor proporción de informes sobre alopecia con cada antagonista del receptor del CGRP: 5 veces mayor con fremanezumab, 4 veces mayor con erenumab o galcanezumab (Emgality), y 2 veces mayor con eptinezumab (Vyepti) (diferencias estadísticamente significativas) [2, 3].

Además, en 2022 se notificaron 26 casos de alopecia al sistema de farmacovigilancia de EE UU por el uso de rimegepant (Vydura), un antagonista oral de los receptores CGRP, cuyo historial de uso es más escaso [1].

Se cree que el mecanismo responsable de que se produzca la alopecia es la vasoconstricción que estos fármacos inducen.

En la práctica Cuando un paciente que está recibiendo tratamiento con un antagonista del receptor del CGRP se queja de pérdida o adelgazamiento del cabello, se debe tener en cuenta la función del fármaco al elegir, junto con el paciente, la profilaxis más adecuada para la migraña.

Referencias

1- Ruiz M et al. "Alopecia as an emerging adverse event to CGRP monoclonal antibodies: Cases Series, evaluation of

FAERS, and literature review" Cephalalgia 2023, 43 (2) (online): 8 pages.
2- Woods RH "Alopecia signals associated with calcitonin gene-related peptide inhibitors in the treatment or prophylaxis of migraine: A pharmacovigilance study" Pharmacotherapy 2022; 42: 758-767.
3- Prescrire Rédaction "Anti-CGRP: érénumab, etc." Interactions Médicamenteuses Prescrire 2023.

Riesgo de efectos adversos gastrointestinales asociados a los agonistas del péptido similar al glucagón tipo 1 para la pérdida de peso. *(Risk of Gastrointestinal Adverse Events Associated With Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists for Weight Loss.)*

Sodhi M, Rezaeianzadeh R, Kezouh A, Etminan M.
JAMA. 2023;330(18):1795–1797. doi:10.1001/jama.2023.19574
https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2810542 (de libre acceso en inglés)
Párrafos escogidos y traducidos por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2024; 27 (1)

Tags: GLP-1, medicamentos para adelgazar, pancreatitis por medicamentos, gastroparesia por medicamentos, obstrucción intestinal por medicamentos

Los agonistas del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1) son fármacos aprobados para el tratamiento de la diabetes, que también se han utilizado recientemente para la pérdida de peso [1]. Los estudios han revelado un mayor riesgo de eventos adversos gastrointestinales (enfermedad biliar [2], pancreatitis [3], obstrucción intestinal [4] y gastroparesia [5]) en pacientes con diabetes [2-5]. Debido a que estos pacientes tienen un mayor riesgo basal de eventos adversos gastrointestinales, el riesgo en los pacientes que toman estos fármacos para otras indicaciones puede ser diferente. Los ensayos clínicos aleatorizados que analizaron la eficacia de los agonistas del GLP-1 para la pérdida de peso no se diseñaron para captar estos eventos [2] debido al pequeño tamaño de las muestras y a la breve duración del seguimiento. Los efectos adversos gastrointestinales asociados a los agonistas del GLP-1 utilizados para la pérdida de peso se analizaron en un contexto clínico.

Discusión

Este estudio reveló que el uso de agonistas del GLP-1 para la pérdida de peso, en comparación con el uso de naltrexona-bupropión, se asoció con un mayor riesgo de pancreatitis, gastroparesia y obstrucción intestinal, pero no de enfermedad biliar.

Dado el amplio uso de estos fármacos, los pacientes que se planteen utilizarlos para perder peso deben tener en cuenta estos eventos adversos —aunque sean poco frecuentes— ya que el cálculo riesgo-beneficio para este grupo podría diferir del de quienes los utilizan para la diabetes. Entre las limitaciones se incluye que, aunque todos los usuarios de agonistas del GLP-1 tenían antecedentes de obesidad sin diabetes, no se sabe con certeza si todos los agonistas del GLP-1 se utilizaron para perder peso.

Isoniazida: manía *(Isoniazid: mania)*

Prescrire International 2023; 32 (252): 245
Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2024; 27 (1)

Tags: etanercept, Enbrel, iproniazida, manía por medicametnos

Un equipo portugués publicó un caso clínico detallado de un paciente de 46 años sin antecedentes de trastornos psiquiátricos que recibió isoniazida en una dosis de 300 mg por día, antes de empezar el tratamiento inmunosupresor con etanercept (Enbrel u otras marcas) para la espondilitis anquilosante, ya que tenía antecedentes de tuberculosis [1].

Tres semanas después, desarrolló un trastorno de tipo maníaco del que el paciente no era consciente. Los síntomas incluyeron irritabilidad, excitación psicomotora, actividad sin propósito, euforia, estado de ánimo inestable, verborrea, delirios de grandeza y delirios mesiánicos, desinhibición, agresividad verbal, insomnio, gasto excesivo de dinero y planes extravagantes para el futuro. Después de una semana, requirió hospitalización por este problema [1].

Los síntomas se resolvieron gradualmente tras suspender la isoniazida y proporcionar un tratamiento adecuado. Se dio de alta al paciente el día 34, y no sufrió ninguna recaída durante los seis meses posteriores.

Desde la década de 1950 —cuando se la empezó a usar para tratar la tuberculosis—, se han observado casos de manía con la isoniazida. Los síntomas pueden aparecer meses después de empezar a tomarla y, cuando se la descontinúa, tardan un promedio de dos meses en resolverse.

La isoniazida y la iproniazida, su derivado (que aún están autorizados en Francia para tratar la depresión), son inhibidores de la monoaminooxidasa. Esta inhibición provoca un aumento de la concentración de neurotransmisores monoamina en el cerebro debido a la reducción del catabolismo de noradrenalina, serotonina y, en menor grado, dopamina [2].

En la práctica, se debería advertir a los pacientes que inician un tratamiento con isoniazida que conlleva un riesgo de trastornos de tipo maníaco. Se les deberían explicar los síntomas y también animarlos a informar a las personas que los rodean. Los pacientes que padecen un trastorno bipolar son especialmente susceptibles a este riesgo.

Referencias

1. Carvalho Boavista Samouco AI and Pimenta Alves S "Isoniazid-induced mania and the history of antidepressant drugs: Case report and literature review" *Bipolar Disorders* 2022: 4 pages.
2. Prescrire Rédaction "Isoniazide" and "Antidépresseurs IMAO: moclobémide, iproniazide" Interactions Médicamenteuses Prescrire 2023.

Metotrexato: úlceras cutáneas como signo de sobredosis *(Methotrexate: cutaneous ulceration as a sign of overdose)*

Prescrire International 2023; 32 (252): 246
Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2024; 27 (1)

Tags: problemas cutáneos por medicamentos, sobredosis de metotrexato, tratamientos autoinmunes y problemas cutáneos

En 2022, un equipo de dermatólogos de EE UU realizó una revisión sistemática de publicaciones de casos clínicos y de series de casos sobre úlceras cutáneas atribuidas al metotrexato, un antifolato citotóxico que se usa en dosis bajas como inmunosupresor para tratar un conjunto de enfermedades autoinmunes. No se buscó específicamente la presencia de úlceras bucales [1,2].

Se identificaron 114 informes. Los pacientes involucrados tenían 61 años, en promedio. El metotrexato se usaba principalmente para tratar la psoriasis (70% de los casos), la artritis reumatoide (18%) y la micosis fungoide (6%). Catorce pacientes murieron durante el mes después de que aparecieran las úlceras o durante su posterior hospitalización.

El tipo de úlceras cutáneas que se observaron incluyeron necrosis epidérmica (35%), lesiones localizadas en las placas psoriásicas (33%), úlceras localizadas (17%) y lesiones en los pliegues cutáneos (5%). En aproximadamente un 30% de los casos, la exposición al metotrexato duró menos de un mes [1].

Las dosis de metotrexato que se utilizaron oscilaban entre 5 mg y 150 mg por semana. Según el resumen francés de las características del producto (RCP), la dosis recomendada para tratar enfermedades autoinmunes es de aproximadamente 5 mg a 20 mg por semana [3].

La mayoría de los pacientes se exponían a un riesgo mayor de padecer la toxicidad por metotrexato debido a insuficiencia renal (38% de los casos) o a la administración simultánea de un antiinflamatorio no esteroideo que conlleva un riesgo de lesión renal (28% de los casos). En el 30% de los pacientes, involucró una sobredosis de metotrexato asociada a un error en la dosis y, en el 4% de los pacientes, el uso de otro antifolato, como cotrimoxazol. En el 89% de los casos, se notó la ausencia de suplementos de ácido fólico.

Otras señales de la toxicidad del metotrexato que se observaron con frecuencia fueron las siguientes: en el 72% de los pacientes, anemia; en el 61%, trombocitopenia; en el 59%, leucopenia; y, en el 40%, pancitopenia.

En la práctica, es importante animar a los pacientes que están tomando metotrexato a notificar cualquier tipo de úlcera cutánea, ya que es una alerta de sobredosis. Para prevenirla, se debe controlar cuidadosamente para que no ocurran errores en la dosificación. También se debe monitorear la función renal con regularidad y ajustar la dosis si es necesario, además de tomar en cuenta el riesgo de interacciones farmacológicas.

Referencias

1. Berna R et al. “Methotrexate cutaneous ulcerations: A systematic review of cases” *Am J Clin Dermatol* 2022; 23: 449-457.
2. Prescrire Rédaction “Méthotrexate” Interactions Médicamenteuses Prescrire 2023.
3. ANSM “RCP-Imeth” 5 April 2022.

Misoprostol y embarazo: malformaciones *(Misoprostol and pregnancy: malformations)*

Prescrire International 2023; 32 (252): 247
Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2024; 27 (1)

Tags: misoprotol, mifepristona, aborto por medicamentos, fetotoxicidad, síndrome de Möbius

El misoprostol —un análogo sintético de la prostaglandina E1— está autorizado en Francia y en otros países, en combinación con la mifepristona, para la interrupción médica del embarazo [1,2].

La Agencia francesa de Productos para la Salud (ANSM) ha analizado los informes de embarazos que llegaron a término a pesar de haber usado misoprostol para provocar un aborto, que se habían registrado en la base de datos de farmacovigilancia de Francia entre febrero de 2019 y febrero de 2022 [2]. Se identificaron 47 casos y, en 8 de ellos, se describieron malformaciones de las extremidades y del sistema nervioso central posiblemente asociadas al uso de misoprostol. También hubo dos casos de muerte fetal intrauterina (no se proporcionaron más detalles), uno debido a un quiste en el sistema nervioso central y el otro debido a una estenosis pilórica. Ya que la presencia de malformaciones podría haber influido en la decisión de notificar estos abortos fallidos, estas observaciones no permiten estimar con certeza el riesgo de malformaciones.

Las malformaciones graves son un riesgo conocido de la exposición al misoprostol durante el comienzo del embarazo, e incluyen en particular: defectos de los nervios craneales, sobre todo de los nervios craneales sexto y séptimo característicos del síndrome de Möbius, y diferentes defectos en las extremidades [1,2].

En la práctica, el aborto con medicamentos basado en el uso de mifepristona y misoprostol a veces puede fallar. Cuando el embarazo continúa, el feto tiene un riesgo mayor de padecer malformaciones graves debido a la exposición al misoprostol. Esta es una razón de peso para hacer una consulta de seguimiento después de un aborto con medicamentos, para asegurarse de que el embarazo se haya interrumpido con éxito. Si falla, sería riesgoso confiar en las ecografías para monitorear al feto expuesto debido a que los defectos de los nervios craneales son difíciles de detectar [1].

Referencias

1. Prescrire Editorial Staff “Misoprostol and pregnancy: risk of malformations” *Prescrire Int* 2008; 17 (94): 65-66. **2-** ANSM “Misoprostol conséquence des échecs d’interruption de grossesse -

Comité Scientifique Permanent Reproduction, Grossesse et Allaitement Compte rendu de la séance du 21 juin 2022": 8-9.

Omega -3. **Medicamentos con ésteres etílicos de ácidos omega-3: aumento del riesgo de fibrilación auricular dosis-dependiente en pacientes con enfermedades cardiovasculares establecidas o factores de riesgo cardiovascular**

AEMPS

Boletín mensual de seguridad de la AEMPS sobre medicamentos de uso humano, noviembre de 2023

https://www.aemps.gob.es/informa/boletin-mensual-de-seguridad-de-la-aemps-sobre-medicamentos-de-uso-humano-del-mes-de-noviembre-de-2023/

Los medicamentos que contienen ésteres etílicos de los ácidos omega-3 están indicados para la reducción de los niveles de triglicéridos (hipertrigliceridemia) cuando la respuesta a la dieta y a otras medidas no farmacológicas ha resultado inadecuada.

Revisiones sistemáticas y metaanálisis de ensayos clínicos controlados y aleatorizados mostraron un aumento del riesgo de fibrilación auricular dosis-dependiente en pacientes con patología cardiovascular o con factores de riesgo cardiovascular tratados con medicamentos de ésteres etílicos de ácidos omega-3 en comparación con placebo.

Los profesionales sanitarios aconsejarán a los pacientes que busquen atención médica si experimentan síntomas sugestivos de fibrilación auricular.

Si se confirma la fibrilación auricular, hay que suspender el tratamiento con estos medicamentos de forma permanente.

Tianeptina. **La FDA alerta a consumidores a no comprar productos con tianeptina por sus graves riesgos, mientras legisladores piden una "acción inmediata"**

CNN, 25 de enero de 2024

https://cnnespanol.cnn.com/2024/01/25/fda-consumidores-productos-tianeptina-graves-riesgos-legisladores-trax/

La FDA advierte a los consumidores que no compren ni utilicen productos con tianeptina, debido a que sigue recibiendo reportes de efectos adversos graves, incluida la muerte, relacionados con esta sustancia.

Algunos legisladores instaron al comisionado de la FDA, el Dr. Robert Califf, a tomar medidas inmediatas sobre el uso de productos con tianeptina, argumentando que se necesita una mayor investigación sobre sus efectos.

Según la FDA, este antidepresivo se receta en Europa, Asia y América Latina para tratar el trastorno depresivo mayor. Sin embargo, su uso no está aprobado en Estados Unidos, y los productos con tianeptina suelen venderse ilegalmente por Internet y en gasolineras, tiendas de vapeo y tabaquerías.

En Estados Unidos, los productos con tianeptina se comercializan a menudo como suplementos dietéticos que pueden mejorar la función cerebral y tratar afecciones como la ansiedad, la depresión, el dolor y el trastorno por consumo de opiáceos, según la FDA.

Algunas personas utilizan la tianeptina como alternativa a los opiáceos o para autotratarse la ansiedad o la depresión, según la FDA. Los efectos secundarios pueden ser agitación, somnolencia, confusión, sudoración, taquicardia, hipertensión, náuseas, vómitos, respiración lenta o parada respiratoria, coma y muerte.

La agencia emitió una advertencia sobre los productos con tianeptina – incluidos los que se venden bajo el nombre Neptune's Fix– en noviembre. En una actualización publicada este martes, la FDA pidió a los consumidores que no utilicen ni compren ningún producto con tianeptina y afirmó que el uso de estos productos bajo el nombre de Neptune's Fix se relaciona con "informes de efectos adversos graves", como convulsiones, pérdida de conciencia y muerte.

"La agencia está investigando activamente los informes de efectos adversos junto con los departamentos de salud locales y estatales", dijo la FDA. "Estos productos pueden interactuar, de forma potencialmente mortal, con otros medicamentos que pueda estar tomando el consumidor".

"Neptune Resources, LLC, acordó retirar voluntariamente todos los lotes de Neptune's Fix Elixir, Neptune's Fix Extra Strength Elixir y Neptune's Fix Tablets", dice la agencia. En enero envió una carta a tiendas de conveniencia, gasolineras y otras organizaciones para aconsejarles que dejaran de vender productos que contuvieran tianeptina.

Neptune Resources no ha respondido a la solicitud de comentarios sobre sus productos.

En una carta enviada este jueves a la FDA, los representantes Jeff Jackson, demócrata de Carolina del Norte, y Rich McCormick, republicano de Georgia, preguntaron a la agencia si está trabajando con la Administración para el Control de Drogas sobre la posibilidad de añadir a la tianeptina a una lista de drogas bajo la Ley de Sustancias Controladas.

"No se puede exagerar la necesidad urgente de que la FDA actúe sobre la tianeptina", dice la carta. "Es vital apoyar iniciativas legislativas o administrativas que fortalezcan la supervisión de la FDA y proporcionen a los estados una mayor capacidad para proteger a nuestras comunidades de los peligros que plantean sustancias como la tianeptina".

Entre el 1 de enero de 2019 y el 31 de diciembre de 2023 se reportaron alrededor de 1.100 "exposiciones humanas" que

involucran tianeptina, dijo Maggie Maloney, portavoz de America's Poison Centers, en un comunicado difundido este miércoles. Casi 400 exposiciones fueron reportadas en 2023, con el número de casos en aumento cada año desde 2019.

"La mayoría de los casos reportados de exposición a tianeptina involucraron a adultos que usaron intencionalmente la sustancia para drogarse", dijo.

En los últimos años, se han reportado a la FDA al menos dos muertes relacionadas con productos de tianeptina comercializados como suplementos dietéticos, según datos del Sistema de Notificación de Eventos Adversos del Centro de Seguridad Alimentaria y Nutrición Aplicada de la agencia, que recibe y monitorea informes de eventos adversos o quejas sobre alimentos, suplementos dietéticos o cosméticos.

La agencia comenzó a recibir informes de eventos adversos relacionados con productos de tianeptina en 2015. Desde entonces, los consumidores han informado de 35 eventos adversos relacionados con productos de tianeptina, según muestran los datos. Solo en 2022 se notificaron 15 casos.

El Dr. Caleb Alexander, profesor de epidemiología y medicina del Centro Johns Hopkins para la Seguridad y Eficacia de los Medicamentos, afirma que la tianeptina se conoce coloquialmente como "heroína de gasolinera" porque ofrece efectos que imitan los de los opiáceos, como un euforia y sedación.

La droga también se utiliza de forma no autorizada en otros países para tratar el dolor crónico, añadió Alexander.

La facilidad con la que se puede obtener en Estados Unidos hace que las personas que luchan contra la adicción corran un riesgo especialmente alto, afirmó.

"Seguimos inmersos en una epidemia de opiáceos en este país", afirmó. "Es un producto que claramente tiene un potencial de abuso no trivial, y el hecho de que esté disponible en la gasolinera más cercana, creo que debería dar que pensar".

Los efectos clínicos del abuso y la abstinencia de tianeptina pueden imitar los de la toxicidad y la abstinencia de opiáceos, según los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de Estados Unidos.

Los productos que afirman incluir tianeptina no son seguros para el consumo porque no están regulados por la FDA y pueden no contener el fármaco, dijo Alexander. Incluso los productos legítimos que contienen tianeptina no deben ser de confianza sólo porque el fármaco está aprobado para su uso en el extranjero, dijo.

"La potencia, la dosis y la forma en que se utiliza cuando se vende sin receta en gasolineras y tiendas de conveniencia pueden ser muy diferentes", añadió. "Corresponde a la FDA y a otros socios garantizar que las empresas presentan evidencia que demuestre la seguridad de este producto".

Se insta a los profesionales de la salud y a los consumidores a que notifiquen los efectos adversos o secundarios relacionados con la tianeptina al Programa de Información sobre Seguridad y Notificación de Efectos Adversos MedWatch de la FDA.

Causas y presentación clínica de la dermatomiositis inducida por fármacos: Una revisión sistemática.

(Causes and Clinical Presentation of Drug-Induced Dermatomyositis: A Systematic Review).

Caravan S, Lopez CM, Yeh JE.

JAMA Dermatol. 2024, 10 de enero. doi:10.1001/jamadermatol.2023.5418
https://jamanetwork.com/journals/jamadermatology/fullarticle/2813821 (de libre acceso en inglés)
Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2024; 27 (1)

Tags: problemas cutáneos por medicamentos, inhibidores del punto de control inmunitario, hidroxiurea, estatinas, inhibidores de la necrosis tumoral, penicilamina

Resumen

Importancia. Se sabe que varios medicamentos inducen dermatomiositis (DM), pero la mayoría de los estudios son informes de casos o pequeñas series de casos procedentes de una sola institución. También hay información limitada sobre la DM inducida por inhibidores de puntos de control inmunitario, que se utilizan cada vez más en la terapia oncológica.

Objetivo. Caracterizar las causas y la presentación clínica de la DM inducida por fármacos, según la literatura existente.

Revisión de la evidencia. Se realizó una revisión sistemática en PubMed siguiendo la guía de presentación de informes *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses (PRISMA)*, abracando desde el inicio de las bases de datos hasta el 22 de agosto de 2022. Se seleccionaron los artículos que cumplían los criterios de inclusión preestablecidos (escritos en inglés y clasificados como artículos originales, informes de casos, revisiones bibliográficas y cartas de observaciones) y se resumieron los datos. También se añadieron los artículos que aparecían en las listas de referencias y que pertenecían al ámbito de la revisión. Cuando fue posible, se combinaron los resultados de los estudios cuantitativamente.

Hallazgos. En 134 estudios (114 se identificaron a través de la búsqueda bibliográfica y 20 estudios adicionales se extrajeron de las listas de referencias) se describían 165 casos, 88 pacientes (53,3%) eran mujeres, y la mediana (IQR) de edad era de 61 (49-69) años. Entre los casos de DM inducida por fármacos, los medicamentos que se asociaron con mayor frecuencia fueron hidroxiurea (50 [30,3%]), inhibidores de puntos de control inmunitario (27 [16,4%]), estatinas (22 [13,3%]), penicilamina (10 [6,1%]) e inhibidores del factor de necrosis tumoral (10 [6,1%]). Las pruebas histopatológicas, cuando se realizaron, ayudaron a establecer el diagnóstico. Hubo una mediana (IQR) de 60 (21-288) días entre el inicio del uso del medicamento y el comienzo de la DM inducida por el mismo. Se reportaron antecedentes de cáncer en 85 casos (51.6%).

Conclusiones y relevancia. En esta revisión sistemática, la DM inducida por fármacos se asoció con múltiples tipos de medicamentos, incluyendo quimioterapias e inmunoterapias. Es esencial que los dermatólogos reconozcan y diagnostiquen rápidamente la DM inducida por fármacos para que puedan guiar su manejo y minimizar la interrupción de la terapia cuando sea posible.

Interacciones

Nitratos. **Riesgo de muerte en pacientes con arteriopatía coronaria tratados con nitratos e inhibidores de la fosfodiesterasa-5**.
(*Risk of Death in Patients With Coronary Artery Disease Taking Nitrates and Phosphodiesterase-5 Inhibitors.)*
Trolle Lagerros, Y, Grotta, A, Freyland, S. et al.
J Am Coll Cardiol. 2024;83(3):417–426.
https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.10.041 (de libre acceso en inglés)
Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2024; 27 (1)

Tags: sildenafilo, disfunción eréctil, interacciones de los nitratos

Resumen
Antecedentes. En los pacientes que han sufrido un infarto de miocardio (IM), el tratamiento con inhibidores de la fosfodiesterasa-5 (iPDE5) para la disfunción eréctil se asocia a menor mortalidad en comparación con no recibir ningún tratamiento para la disfunción eréctil. Los estudios sobre el impacto del tratamiento con iPDE5 y nitratos sobre la mortalidad han aportado resultados contradictorios.

Objetivos. El propósito de este estudio fue investigar el impacto del tratamiento con iPDE5 en la salud cardiovascular de los hombres con enfermedad arterial coronaria estable que reciben tratamiento con nitratos.

Métodos. Utilizando el Registro Sueco de Pacientes y el Registro de Medicamentos Prescritos, seleccionamos a los hombres que en 2006-2013 habían tenido un infarto de miocardio (IM) o habían sido sometidos a una revascularización y se les había dispensado al menos dos recetas de nitratos en un plazo de 6 meses. La exposición se definió como al menos dos recetas surtidas de cualquier iPDE5. Realizamos una regresión multivariable de riesgos proporcionales de Cox para estimar los HR con IC del 95% para la mortalidad por todas las causas, cardiovascular y no cardiovascular, IM, insuficiencia cardíaca, revascularización cardíaca y eventos cardiovasculares mayores (MACE).

Resultados. En total, 55.777 hombres recibieron tratamiento con nitratos y 5.710 hombres recibieron nitratos y un iPDE5. El uso combinado del tratamiento con iPDE5 y nitratos se asoció con mayor mortalidad (HR: 1,39; IC 95%: 1,28-1,51), mortalidad cardiovascular (HR: 1,34; IC 95%: 1,11-1,62), mortalidad no cardiovascular (HR: 1,40; IC 95%: 1,27-1,54), IM (HR: 1,72; IC 95%: 1,55-1,90), insuficiencia cardíaca (HR: 1,67; IC 95%: 1,48-1,90), revascularización cardíaca (HR: 1,95; IC 95%: 1,78-2,13) y MACE (HR: 1,70; IC 95%: 1,58-1,83).

Conclusiones. El uso de un iPDE5 y nitratos por hombres con enfermedad arterial coronaria estable puede acarrear un mayor riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular. Se justifica tener cuidado y centrarse en el paciente antes de prescribir iPDE5 a pacientes con enfermedades cardiovasculares que utilizan nitratos.

Exposición de los niños asegurados por Medicaid a interacciones medicamentosas graves en el ámbito ambulatorio.
(Major Drug-Drug Interaction Exposure Among Medicaid-Insured Children in the Outpatient Setting).
Kyler KE, Hall M, Antoon JW, Goldman J, Shah SS, Tang Girdwood S, Williams DJ, Feinstein JA.
Pediatrics. 2024 Jan 4:e2023063506. doi: 10.1542/peds.2023-063506. Epub ahead of print. PMID: 38174350.
https://publications.aap.org/pediatrics/article-abstract/doi/10.1542/peds.2023-063506/196380/Major-Drug-Drug-Interaction-Exposure-Among
Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2024; 27 (1)

Tags: interacciones medicamentosas en pediatría, clonidina, medicamentos para tratar el asma, medicamentos psiquiátricos, depresión del sistema nervioso central, prolongación del espacio QT

Antecedentes y objetivos: Las interacciones de medicamentos (DDI) pueden causar eventos adversos, pero se sabe poco sobre la exposición a DDI de los niños que reciben tratamiento en el ámbito ambulatorio. El objetico de este estudio fue determinar la prevalencia de exposición a DDI importantes y los factores asociados a tasas más altas de exposición a DDI en los niños que reciben tratamiento ambulatorio.

Métodos: utilizando la base de datos Marketscan Medicaid de 2019, realizamos un estudio transversal que incluyó a los niños de 0 a 18 años con ≥1 consulta ambulatoria y ≥2 recetas dispensadas a pacientes ambulatorios. Las DDI (exposición a una DDI importante durante ≥1 día) y los efectos fisiológicos adversos de cada DDI se identificaron utilizando la base de datos de interacciones de *DrugBank*. Los resultados primarios que evaluamos fueron la prevalencia y la tasa de exposición a una DDI importante. Utilizamos regresión logística para identificar las características de los pacientes que se asociaron con la exposición a DDI. Analizamos la tasa de exposición a DDI por cada 100 niños, según la categoría de efectos adversos de tipo fisiológico y los efectos a nivel de los órganos (p. ej., prolongación del intervalo QT corregido por la frecuencia cardíaca).

Resultados: De 781.019 niños expuestos a ≥2 medicamentos, el 21,4 % experimentó ≥1 exposición a DDI importante. Las probabilidades de exposición a DDI aumentaron con la edad y con la complejidad médica y de salud mental. Los fármacos que estuvieron involucrados con mayor frecuencia fueron: clonidina, medicamentos psiquiátricos y medicamentos para el asma. La tasa más alta de exposición a efectos fisiológicos adversos por cada 100 niños incluyó: aumento de las concentraciones del fármaco (14,6), depresión del sistema nervioso central (13,6) y prolongación del intervalo QT corregido en función de la frecuencia cardíaca (9,9).

Conclusiones: anualmente, uno de cada cinco niños cubiertos por Medicaid fue expuesto a DDI importantes, los más expuestos fueron aquellos con problemas médicos complejos o de salud mental. La exposición a DDI pone a los niños en riesgo de experimentar problemas de salud y eventos adversos relacionados con los medicamentos, especialmente en el entorno ambulatorio, que es más difícil de monitorear.

Potenciales interacciones medicamentosas en un centro de salud público de México

Francisco Javier Arroyo-Gámez

Revista Cubana de Farmacia. 2023;56(2):e892

Resumen

Introducción: Las interacciones medicamentosas son uno de los problemas más frecuentes que podrían evitarse desde la prescripción. En México, el sistema de salud pública suele encontrarse saturado, el médico dispone de poco tiempo para atender al paciente y el farmacéutico apenas comienza a insertarse en el equipo de profesionales de la salud. Como consecuencia, los problemas relacionados con los medicamentos, como las interacciones medicamentosas, ocurren frecuentemente, pero se desconoce la magnitud del problema, principalmente en el primer nivel de atención médica. Objetivo: Determinar la prevalencia de potenciales interacciones medicamentosas identificadas en las prescripciones médicas en un centro de salud de primer nivel de la Ciudad de México en el año 2021.

Métodos: Se realizó un estudio observacional, transversal y de serie de casos para determinar la prevalencia, gravedad y consecuencias de las potenciales interacciones medicamentosas en las prescripciones del Centro de Salud Dr. Francisco J. Balmis de la Ciudad de México, durante el año 2021. Se utilizó la base de datos Micromedex®.

Resultados: Se analizaron 6590 prescripciones. El 70,74 % de las prescripciones tenían indicados dos o más medicamentos, de las cuales un 38,59 % presentaron al menos una potencial interacción medicamentosa. La mayoría fueron de gravedad moderada (80 %) y debidas a medicamentos antidiabéticos y antihipertensivos. El porcentaje de presentar al menos una potencial interacción medicamentosa aumentó al incrementarse el número de medicamentos en la prescripción.

Conclusiones: La presencia de al menos una potencial interacción medicamentosa en las prescripciones analizadas fue frecuente, comúnmente, debido a combinaciones entre hipoglucemiantes y antihipertensivos, lo que pudo comprometer negativamente la salud y la seguridad de los pacientes.

Precauciones

Medicamentos antipsicóticos y mortalidad en niños y adultos jóvenes.

(Antipsychotic Medications and Mortality in Children and Young Adults)

Ray WA, Fuchs DC, Olfson M, et al.

JAMA Psychiatry. 29 de noviembre de 2023. doi:10.1001/jamapsychiatry.2023.4573

https://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/article-abstract/2811866 (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2024; 27 (1)

Tags: clorpromazina, efectos adversos de los antipsicóticos en pediatría

Resumen

Importancia. Los efectos relacionados con la dosis de los antipsicóticos podrían incrementar la mortalidad de los niños y adultos jóvenes.

Objetivo. Comparar la mortalidad de pacientes de 5 a 24 años que inician tratamiento con antipsicóticos versus otros medicamentos psiquiátricos.

Diseño, entorno y participantes. Estudio de cohorte retrospectivo nacional (EE UU) de pacientes cubiertos por Medicaid sin enfermedades somáticas severas, ni esquizofrenia, ni psicosis relacionadas que iniciaron tratamiento con la medicación en estudio. Los datos del estudio se analizaron entre noviembre de 2022 y septiembre de 2023.

Exposiciones. Uso de antipsicóticos de segunda generación en dosis diarias menores o iguales a 100 mg equivalentes a clorpromazina o mayores a 100 mg de equivalentes de clorpromazina en comparación con los medicamentos control (agonistas α, atomoxetina, antidepresivos y estabilizadores del estado de ánimo).

Principales resultados y medidas. Mortalidad total, clasificada por causa subyacente de muerte. Diferencias de tasas (DT) y razones de riesgo (HR) ajustadas por posibles factores de confusión, con ponderaciones de superposición basadas en puntajes de propensión.

Resultados. Los 2 067 507 pacientes (edad media [DE], 13,1 [5,3] años; 1 060 194 hombres [51,3%]) que comenzaron el tratamiento con la medicación en estudio surtieron 21 749 825 recetas durante el seguimiento: 5 415 054 con dosis de antipsicóticos de 100 mg o menos, 2 813 796 con dosis mayores a 100 mg y 13 520 975 con dosis de medicamentos control. La mortalidad no estuvo asociada con las dosis de antipsicóticos de 100 mg o menos (DT, 3,3; IC del 95%, −5,1 a 11,7 por 100.000 personas-año; HR, 1,08; IC del 95%, 0,89-1,32), pero se asoció con las dosis superiores a 100 mg (DT, 22,4; IC del 95 %, 6,6-38,2; HR, 1,37; IC del 95 %, 1,11-1,70). Para las dosis más altas, el tratamiento antipsicótico se asoció significativamente con muertes por sobredosis (DT, 8,3; IC del 95 %, 0-16,6; HR, 1,57; IC del 95 %, 1,02-2,42) y otras muertes por lesiones no intencionales (DT, 12,3; IC del 95 %, 2,4-22,2; HR, 1,57; IC del 95 %, 1,12-2,22) pero no se asoció con muertes por suicidio sin sobredosis ni con muertes cardiovasculares/metabólicas. La mortalidad de los niños de 5 a 17 años no se asoció significativamente con ninguna de las dosis de antipsicóticos, mientras que los adultos jóvenes de 18 a 24 años tuvieron un mayor riesgo con las dosis superiores a 100 mg (DT, 127,5; IC del 95 %, 44,8-210,2; HR, 1,68; IC 95%, 1,23-2,29).

Conclusiones y relevancia. En este estudio de cohorte con más de 2 millones de niños y adultos jóvenes sin enfermedad somática grave o psicosis diagnosticada, el tratamiento antipsicótico en dosis de 100 mg o menos equivalentes a clorpromazina o en niños de 5 a 17 años no se asoció con un mayor riesgo de muerte. Con dosis superiores a 100 mg, los adultos jóvenes de 18 a 24 años tenían un riesgo de muerte significativamente mayor, con 127,5 muertes adicionales por cada 100.000 personas-año.

Reacciones linfoides asociadas a dupilumab en pacientes con dermatitis atópica

(Dupilumab-Associated Lymphoid Reactions in Patients With Atopic Dermatitis).

Boesjes CM, van der Gang LF, Bakker DS, et al.

JAMA Dermatol. 2023;159(11):1240–1247. doi:10.1001/jamadermatol.2023.3849
https://jamanetwork.com/journals/jamadermatology/fullarticle/2810836
Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2024; 27 (1)

Tags: linfomas cutáneos de células T, infiltrados linfoides

Resumen

Importancia. Desde que ha aumentado el uso de dupilumab para la dermatitis atópica (DA) en la práctica diaria, se han notificado varios casos de desarrollo de linfomas cutáneos de células T (LCCT) e infiltrados linfoides.

Objetivo. Aportar información sobre las características clínicas e histopatológicas de los pacientes con DA clínicamente sospechosos de presentar LCCT durante el tratamiento con dupilumab.

Diseño, entorno y participantes. Esta serie retrospectiva de casos observacionales incluyó a pacientes adultos (≥18 años) con DA tratados con dupilumab entre octubre de 2017 y julio de 2022 en el Centro Médico Universitario de Utrecht en los Países Bajos.

Principales resultados y medidas. Se evaluaron las características relevantes del paciente, la enfermedad y el tratamiento. Se recogieron y reevaluaron las biopsias de piel antes, durante y después del tratamiento.

Resultados. Se incluyeron catorce pacientes (54,5% hombres) con una mediana de edad de 56 (rango intercuartil 36-66) años con sospecha de LCCT y deterioro de los síntomas durante el tratamiento con dupilumab. De 14 pacientes, 3 fueron diagnosticados retrospectivamente con micosis fungoide (MF) preexistente. A once pacientes con dermatitis atópica se les diagnosticó una reacción linfoide (RL). Estos pacientes mostraron síntomas similares a los de la micosis fungoide; sin embargo, los hallazgos histopatológicos fueron diferentes e incluyeron una distribución dispersa de pequeños linfocitos hipercromáticos en la sección epidérmica superior, una relación CD4:CD8 desregulada y sobreexpresión de CD30, sin pérdida de CD2/CD3/CD5. La mediana del tiempo transcurrido hasta el empeoramiento clínico fue de 4,0 meses (rango intercuartil: 1,4-10,0). Las biopsias posteriores al tratamiento mostraron una eliminación completa del RL en todos los pacientes.

Conclusiones y relevancia. Este estudio encontró que el tratamiento con dupilumab puede causar una RL reversible y benigna, que imita un LCCT, aunque tiene características histopatológicas distintivas.

Posible asociación entre las estatinas y la anemia ferropénica: estudio de cohorte poblacional a nivel nacional en Corea del Sur

(Possible link between statin and iron deficiency anemia: A South Korean nationwide population-based cohort study).

Juhee Ahn et al.

Sci. Adv.2023; 9,eadg6194. DOI:10.1126/sciadv.adg6194
https://www.science.org/doi/10.1126/sciadv.adg6194 (de libre acceso en inglés)
Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2024; 27 (1)

Tags: efectos adversos de las estatinas, anemia por consumo de estatinas

Resumen

Hay pocas evaluaciones amplias de la aparición de enfermedades tras el uso de estatinas que utilicen una estrategia "libre de hipótesis". Para analizar el efecto del uso de estatinas sobre el riesgo potencial de desarrollar enfermedades, se realizó un

estudio de cohorte emparejado por puntuación de propensión utilizando datos de una cohorte representativa a nivel nacional de Corea del Sur.

En el análisis final se incluyó un total de 7.847 usuarios de estatinas y 39.235 no usuarios de estatinas. El período de uso de estatinas se definió como principal exposición dependiente del tiempo y se dividió en tres períodos: actual, reciente y pasado.

Los resultados principales se definieron como enfermedades de nueva aparición con ≥100 eventos según la Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades, 10ª Revisión. Calculamos los índices de riesgo ajustados y los intervalos de confianza (IC) del 95% mediante la regresión de Cox. Encontramos que el uso de estatinas aumentó significativamente el riesgo de desarrollar anemia por deficiencia de hierro hasta 5,04 veces (IC del 95%, 2,11 a 12,03). Por lo tanto, se deben controlar cuidadosamente los niveles de hierro de los pacientes que toman estatinas.

Haloperidol, quetiapina. **Incidencias, factores de riesgo y correlatos clínicos de la prolongación grave del intervalo QT tras el uso de quetiapina o haloperidol.**

(Incidences, risk factors, and clinical correlates of severe QT prolongation after the use of quetiapine or haloperidol)

Wang CL, Wu VC, Lee CH, Wu CL, Chen HM, Huang YT, Chang SH.
Heart Rhythm. 2023 24 de noviembre:S1547-5271(23)02893-X. doi: 10.1016/j.hrthm.2023.10.027.
https://www.heartrhythmjournal.com/article/S1547-5271(23)02893-X/fulltext (de libre acceso en inglés)
Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2024; 27 (1)

Tags: problemas cardiacos por consumo de medicamentos, insuficiencia cardíaca, hipopotasemia, amiodarona

Resumen

Antecedentes. Los informes de caso sugieren que el uso de quetiapina o haloperidol se asocia con una prolongación grave del intervalo QT (SQTP) y torsades de pointes.

Objetivo. El propósito de este estudio fue analizar la incidencia, los factores de riesgo y los resultados de SQTP en los usuarios de quetiapina y haloperidol.

Métodos. Este estudio accedió a historias clínicas electrónicas de un sistema hospitalario multicéntrico de servicios de salud de Taiwán, e incluyó a pacientes que recibieron terapia con quetiapina o haloperidol a los que se realizaron electrocardiogramas iniciales y de seguimiento. SQTP se definió como un intervalo QT (QTc) corregido que excede los 500 ms o un aumento en el intervalo QTc de >60 ms tras recibir un tratamiento en comparación con el valor inicial. Analizamos los factores de riesgo y los resultados de SQTP mediante regresión logística multivariada.

Resultados. Los aumentos medios en el intervalo QTc fueron de +8,3 ± 51,8 y +8,9 ± 44,0 ms después de la administración de quetiapina (n = 8 832) y haloperidol (n = 2 341). Entre estos usuarios, 1 149 (13,0%) y 333 (14,2%) desarrollaron SQTP, respectivamente. Los factores de riesgo frecuentes para SQTP incluyeron edad avanzada, insuficiencia cardíaca, hipopotasemia, uso de amiodarona e intervalo QTc inicial. El SQTP en usuarios de quetiapina se asoció significativamente con arritmias ventriculares (*odds ratio* 2,84; intervalo de confianza del 95%: 1,95–4,13) y muerte súbita cardíaca (*odds ratio* 2,29; intervalo de confianza del 95%: 1,44–3,66).

Conclusión. Más del 10% de los pacientes que recibieron tratamiento con quetiapina o haloperidol desarrollaron SQTP y muchos de ellos estuvieron expuestos a factores de riesgo de SQTP. El SQTP de los usuarios de quetiapina se asoció significativamente con un mayor riesgo de arritmias ventriculares y muerte cardíaca súbita. Los médicos deben estar atentos a las arritmias ventriculares en los usuarios de quetiapina que tienen factores de riesgo de SQTP.

Hidroxicloroquina en el primer trimestre del embarazo: aumento en el riesgo de malformaciones

(Hydroxychloroquine in the 1rst trimester of pregnancy: an increase in malformations)

Prescrire International 2023; 32 (253): 274
Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2024; 27 (1)

Tags: fetotoxicidad, Plaquenil

Un estudio realizado a partir de las bases de datos de utilización de los servicios de salud en EE UU, publicado en 2021, evaluó el riesgo de malformaciones en lactantes que habían estado expuestos a la hidroxicloroquina (Plaquenil u otras marcas) dentro del útero, durante el primer trimestre del embarazo [1].

Se comparó a un total de 2.045 mujeres, que estuvieron expuestas a la hidroxicloroquina durante el primer trimestre del embarazo, con unos 3 millones de mujeres embarazadas que no lo estuvieron.

Entre las mujeres expuestas a la hidroxicloroquina durante el primer trimestre del embarazo, alrededor del 25% estuvieron expuestas durante 30 días o menos, y el 40% durante más de 60 días.

La incidencia de malformaciones fue aproximadamente del 5,5% en los lactantes expuestos, en comparación con el 3,5% en los que no estuvieron expuestos. Tras ajustar varios factores de confusión, incluyendo un diagnóstico de trastornos reumáticos crónicos (cuyo tratamiento o exacerbaciones pueden tener posibles efectos nocivos durante el embarazo) y medicamentos concomitantes, el riesgo relativo estimado de malformaciones en mujeres expuestas a la hidroxicloroquina, durante el primer

trimestre del embarazo, fue de 1,26 (intervalo de confianza del 95%: 1,04-1,53) [1].

El análisis según el tipo de malformación —aunque impreciso debido al pequeño número de casos—, mostró un riesgo 2 veces mayor de malformaciones del tracto urinario y un riesgo 4 veces mayor de hendiduras bucales en los lactantes expuestos. El riesgo de malformaciones respiratorias resultó ser casi 2 veces mayor, pero esta diferencia no es estadísticamente significativa. Entre los 112 lactantes con malformaciones, 12 tenían más de un defecto, pero no se encontraron combinaciones de malformaciones específicas [1].

En este estudio solo se incluyeron los recién nacidos vivos. La exclusión de abortos y mortinatos pudo haber llevado a subestimar el riesgo de malformaciones relacionadas con la exposición a la hidroxicloroquina.

En la práctica Estos datos indican que hay que tener precaución cuando se considere el uso de hidroxicloroquina para tratar un trastorno reumático inflamatorio crónico en una mujer que esté o pueda quedar embarazada. Cuando su uso no está basado en datos fehacientes —como sucedió cuando lo recomendaron para la prevención de la covid-19— no es razonable asumir tal riesgo [2].

Referencias

1- Huybrechts KF et al. “Hydroxy- chloroquine early in pregnancy and risk of birth defects” Am J Obstet Gynecol 2021; 224 (3): 22 pages.
2- Prescrire Editorial Staff “Hydroxychloroquine in covid-19: no proven efficacy, including in less severe forms of the disease” published online at english. prescrire.org July 2020: 2 pages.

FDA investiga informes sobre pérdida de cabello y pensamientos suicidas en personas que usan medicamentos populares para la diabetes y para perder peso

Katherine Dillinger

CNN, 4 de enero de 2024

https://cnnespanol.cnn.com/2024/01/04/fda-perdida-cabello-pensamientos-suicidas-medicamentos-diabetes-perdida-peso-trax/

La Administración de Alimentos y Medicamentos de EE.UU. (FDA por sus siglas en inglés) está evaluando informes de efectos secundarios como pérdida de cabello y pensamientos suicidas en personas que toman medicamentos como Ozempic, Mounjaro y Wegovy.

Estos medicamentos, conocidos como agonistas del receptor GLP-1, están aprobados para tratar la diabetes o la pérdida de peso. Incluyen semaglutida, de marca Ozempic, Rybelsus y Wegovy; liraglutida, denominada Saxenda y Victoza; y tirzepatida, denominada Mounjaro y Zepbound. Imitan al GLP-1, una hormona producida naturalmente en el cuerpo cuyas funciones incluyen ralentizar el paso de los alimentos a través del estómago.

La FDA está “evaluando la necesidad de tomar medidas regulatorias” después de que el Sistema de notificación de eventos adversos de la FDA o FAERS recibiera informes de alopecia o caída del cabello; e ideación suicida en personas que usan estos medicamentos.

"La aparición de un medicamento en esta lista no significa que la FDA haya concluido que el medicamento tiene el riesgo enumerado”, señala el sitio web de FAERS. "Significa que la FDA ha identificado un posible problema de seguridad, pero no significa que la FDA haya identificado una relación causal entre el medicamento y el riesgo mencionado".

Las personas que usan estos medicamentos y tienen preguntas o inquietudes sobre los efectos secundarios deben hablar con su proveedor de atención médica, dice la FDA.

"La FDA monitorea la seguridad de los medicamentos durante todo su ciclo de vida, incluso después de su aprobación. Además, la FDA mantiene un sistema de vigilancia poscomercialización y programas de evaluación de riesgos para identificar y evaluar eventos adversos que no aparecieron durante el proceso de desarrollo del fármaco”, dijo la agencia a CNN este miércoles. "Si se identifican señales de seguridad recientemente identificadas, la FDA determinará qué acciones, si las hay, son apropiadas después de una revisión exhaustiva de los datos disponibles".

Estas acciones pueden incluir exigir cambios en el etiquetado o el desarrollo de una estrategia de evaluación y mitigación de riesgos, un programa que ayuda a garantizar que los beneficios de un medicamento superen sus riesgos.

Algunas investigaciones han relacionado los agonistas de GLP-1 con problemas digestivos graves como parálisis estomacal, pancreatitis y obstrucciones intestinales, aunque los riesgos de estos eventos parecen ser poco comunes. Muchos de estos efectos secundarios se mencionan en la información de prescripción de los medicamentos o en sus etiquetas.

La Sociedad Estadounidense de Anestesiólogos recomendó en junio que las personas que usan agonistas de GLP-1 dejen de tomarlos durante una semana antes de los procedimientos quirúrgicos debido al potencial de problemas gastrointestinales como náuseas, vómitos y retraso en el vaciamiento gástrico que pueden “aumentar el riesgo de regurgitación” y aspiración pulmonar del contenido gástrico durante la anestesia general y sedación profunda". El vómito bajo anestesia a veces hace que los alimentos y el ácido del estómago lleguen a los pulmones, lo que puede provocar neumonía y otros problemas después de la cirugía.

Durante meses, los reguladores europeos también han estado investigando el riesgo de pensamientos suicidas en personas que toman estos medicamentos, aunque no está claro si los medicamentos causaron los eventos o si pueden estar relacionados con otras afecciones subyacentes.

Novo Nordisk, que fabrica varios agonistas del GLP-1, dijo en un comunicado este miércoles que la seguridad del paciente es su máxima prioridad. La compañía dijo que trabaja en estrecha colaboración con la FDA para monitorear la seguridad y está al tanto de los informes de efectos secundarios.

"Novo Nordisk respalda la seguridad y eficacia de todos nuestros medicamentos GLP-1RA cuando se usan según lo indicado y cuando se toman bajo el cuidado de un profesional de la salud autorizado".

Nuevos datos sobre el riesgo cardiovascular por el tratamiento a largo plazo para el trastorno por déficit de atención/hiperactividad

Megan Brooks

Medscape, 6 de diciembre de 2023

https://espanol.medscape.com/verarticulo/5911767

Este comentario se refiere a este artículo: Le Zhang, Lin \li, Pontus Andell, et al. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Medications and Long-Term Risk of Cardiovascular Diseases. JAMA Psychiatry, 2023 Nov 22. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2023.4294. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37991787/

Para la hipertensión, el *odds ratio* ajustado (ORa) fue de 1,72 (intervalo de confianza del 95%: 1,51 a 1,97) para 3 a ≤5 años y de 1,80 (IC 95%: 1,55 a 2,08) para > 5 años de uso de medicamentos. Para la enfermedad arterial, el odds ratio ajustado fue de 1,65 (IC 95%: 1,11 a 2,45) para 3 a ≤ 5 años y de 1,49 (IC 95%: 0,96 a 2,32) para > 5 años de uso.

Los estimulantes confieren el mayor riesgo

A lo largo del periodo de seguimiento de 14 años, cada año adicional de uso de fármacos para el trastorno por déficit de atención/hiperactividad se asoció con un aumento promedio de 4% en el riesgo de enfermedad cardiovascular, con un aumento del riesgo mayor a 8% en los primeros 3 años de uso acumulativo, seguido de un riesgo estable durante el periodo de seguimiento restante.

Se observaron riesgos similares en niños y adultos, así como en mujeres y hombres.

Cuando nos centramos en fármacos específicos para el trastorno por déficit de atención/hiperactividad, en comparación con no usarlos, el uso prolongado del estimulante metilfenidato se asoció con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular (ORa para 3 a ≤ 5 años: 1,20; IC 95%: 1,10 a 1,31 y ORa para > 5 años:1,19; IC 95%: 1,08 a 1,31).

Lo mismo ocurrió con el uso a largo plazo del estimulante lisdexanfetamina (ORa para 2 a ≤ 3 años: 1,23; IC 95%: 1,05 a 1,44 y ORa para > 3 años: 1,17; IC 95%: 0,98 a 1,40).

Por el contrario, el uso de atomoxetina, que no es estimulante, se asoció con un riesgo elevado de enfermedad cardiovascular solo durante el primer año de uso (ORa: 1,07; IC 95%: 1,01 a 1,13).

El mayor riesgo de enfermedad cardiovascular se produjo solo por encima de ciertas dosis diarias promedio: 45 mg de metilfenidato y lisdexanfetamina, 22,5 mg de anfetaminas y 120 mg de atomoxetina.

Los autores señalan que, aunque tuvieron en cuenta una amplia gama de posibles variables de confusión, al considerar la naturaleza observacional del estudio y la posibilidad de confusión residual, no pudieron probar la causalidad.

"Compensaciones difíciles"

Los coautores de un editorial en *JAMA Psychiatry* señalan que el estudio "debería recordarnos que la toma de decisiones clínicas a menudo se basa en compensaciones difíciles que se deben considerar a nivel de paciente individual".[2]

Dado que la hipertensión es la principal causa de morbilidad y mortalidad cardiovascular en todo el mundo, la mayor probabilidad de hipertensión con el uso prolongado de medicamentos para el trastorno por déficit de atención/hiperactividad "no se puede ignorar", escriben el Dr. Samuele Cortese Ph D y el Dr. Cristiano Fava PhD, de la University of Southampton, en Southampton, Reino Unido.

"Estos hallazgos son especialmente relevantes dada la asociación reportada entre el trastorno por déficit de atención/hiperactividad y las afecciones físicas, como la obesidad, que contribuyen aún más a un mayor riesgo cardiovascular", añaden.

Los editorialistas mencionan que el aumento del riesgo cardiovascular (con un promedio de 4% por año y que se estabiliza después de 3 años de tratamiento) "debe sopesarse cuidadosamente con los beneficios establecidos, caso por caso".

"Lo más importante", escriben, "es que estudios grandes autocontrolados con datos de la práctica clínica han demostrado que las personas con trastorno por déficit de atención/hiperactividad experimentan significativamente menos lesiones físicas no intencionales, accidentes automovilísticos, trastornos por uso de sustancias y actos delictivos, así como un mejor funcionamiento académico, durante los periodos cuando están bajo tratamiento con metilfenidato en comparación con los periodos sin tratamiento".

Sin embargo, la relación riesgo-beneficio puede ser menor en personas con enfermedades cardiacas preexistentes. Se necesitan más pruebas y recomendaciones precisas en relación con el tratamiento de personas con trastorno por déficit de atención/hiperactividad y enfermedades cardiovasculares preexistentes, afirman los editorialistas.

Este estudio recibió apoyo de subvenciones del Swedish Research Council for Health, Working Life, and Welfare y el programa de investigación e innovación European Union's Horizon 2020. Los autores y redactores editoriales declararon no tener ningún conflicto de interés económico pertinente.

A continuación, el Resumen del artículo de Zhang et al.

Resumen

Importancia. El uso de medicamentos para el trastorno por déficit de atención/hiperactividad (TDAH) ha aumentado mucho en las últimas décadas. Sin embargo, el posible riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV) asociado al uso prolongado de medicamentos para el TDAH aún no está claro.

Objetivo. Evaluar la asociación entre el uso prolongado de medicamentos para el TDAH y el riesgo de ECV.

Diseño, entorno y participantes. Este estudio de casos y controles se hizo en Suecia e incluyó a personas de 6 a 64 años que recibieron un diagnóstico incidental de TDAH o una dispensación de medicamentos para el TDAH entre el 1 de enero de 2007 y el 31 de diciembre de 2020. La información sobre los diagnósticos de TDAH y ECV y sobre la dispensación de medicamentos para el TDAH se obtuvo del Registro Nacional Sueco de Pacientes Hospitalizados y del Registro Sueco de Medicamentos Recetados, respectivamente. Los casos incluyeron a personas con TDAH y un diagnóstico incidente de ECV (enfermedades cardíacas isquémicas, enfermedades cerebrovasculares, hipertensión, insuficiencia cardíaca, arritmias, enfermedades tromboembólicas, enfermedades arteriales y otras formas de enfermedades cardíacas). Se utilizó un muestreo de densidad de incidencia para emparejar casos con hasta 5 controles sin ECV según la edad, el sexo y el tiempo calendario. Los casos y controles fueron sometidos al mismo periodo de seguimiento.

Exposición. Duración acumulada del uso de medicamentos para el TDAH hasta 14 años.

Principales resultados y medidas. El resultado primario fue el desarrollo de ECV (ECV incidente). La asociación entre las enfermedades cardiovasculares y la duración acumulada del uso de medicamentos para el TDAH se midió mediante *odds ratios* ajustados (ORajustado) con IC del 95%.

Resultados De 278.027 personas con TDAH de entre 6 y 64 años, se identificaron 10.388 con ECV (mediana de edad [rango intercuartil], 34,6 [20,0-45,7] años; 6.154 hombres [59,2%]) y se compararon con 51.672 participantes en el grupo control sin ECV. (mediana de edad [rango intercuartil], 34,6 [19,8-45,6] años; 30.601 hombres [59,2%]).

La mediana (rango intercuartil) del periodo de seguimiento en ambos grupos fue de 4,1 (1,9-6,8) años. Un mayor uso de medicamentos para el TDAH se asoció con un mayor riesgo de ECV en comparación con la falta de uso (0 a ≤1 año: ORajustado, 0,99 [IC 95 %, 0,93-1,06]; 1 a ≤2 años: ORajustado, 1,09 [95 % IC, 1,01-1,18]; 2 a ≤3 años: ORajustado, 1,15 [IC 95%, 1,05-1,25]; 3 a ≤5 años: ORajustado, 1,27 [IC 95%, 1,17-1,39]; y >5 años: ORajustado, 1,23 [IC del 95 %, 1,12-1,36]).

El uso más prolongado de medicamentos para el TDAH se asoció con un mayor riesgo de hipertensión (p. ej., de 3 a ≤5 años: ORajustado, 1,72 [IC del 95 %, 1,51-1,97] y >5 años: ORajustado, 1,80 [IC del 95 %, 1,55-2,08]) y enfermedad arterial (p. ej., 3 a ≤5 años: ORajustado, 1,65 [IC 95%, 1,11-2,45] y >5 años: ORajustado, 1,49 [IC 95%, 0,96-2,32]). A lo largo de los 14 años de seguimiento, cada aumento de 1 año en el uso de medicamentos para el TDAH se asoció con un aumento del 4% en el riesgo de ECV (ORajustado, 1,04 [IC del 95%, 1,03-1,05]), con un mayor aumento del riesgo durante los primeros 3 años de uso (ORajustado, 1,08 [IC 95%, 1,04-1,11]) y estabilización del riesgo durante el periodo de seguimiento restante. Se observaron patrones similares en niños y jóvenes (<25 años) y adultos (≥25 años).

Conclusiones y Relevancia. Este estudio de casos y controles encontró que la exposición prolongada a medicamentos para el TDAH se asociaba con un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares, especialmente hipertensión y enfermedades arteriales. Estos hallazgos resaltan la importancia de sopesar cuidadosamente los posibles beneficios y riesgos de tomar decisiones de tratamiento sobre el uso de medicamentos para el TDAH a largo plazo. Los médicos deben controlar de forma regular y constante los signos y síntomas cardiovasculares durante todo el tratamiento.

Otros Temas de Farmacovigilancia

Las mujeres tienen más probabilidades de sufrir los efectos secundarios de los medicamentos, pero la razón podría no ser biológica *(Women more likely to suffer drug side effects, but reason may not be biology)*

Anne J. Manning

The Harvard Gazette, 20 de diciembre de 2023

https://news.harvard.edu/gazette/story/2023/12/women-more-likely-to-suffer-drug-side-effects-but-reason-may-not-be-biology/

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2024; 27 (1)

Tags: eventos adversos y factores sociales, eventos adversos en las mujeres, el genero y los eventos adversos

Estudios desacreditan las creencias predominantes y destacan una serie de factores sociales basados en el género.

Más de la mitad de los estadounidenses toman habitualmente medicamentos de venta con o sin receta, pero las mujeres tienden a experimentar hasta el doble de efectos secundarios que los hombres, según la FDA.

Históricamente, la diferencia se ha atribuido a diferencias biológicas relacionadas con el sexo, pero un par de nuevos estudios relacionados con el GenderSci Lab de Harvard desacreditan esa opinión y proponen en su lugar un conjunto de factores sociales basados en el género, que explican mejor las disparidades observadas.

"Durante mucho tiempo, en la investigación biomédica se ha observado el mismo patrón, diferentes resultados según el sexo, y se ha inferido que esto se debe a la biología", dijo Sarah

Richardson, profesora Aramont de Historia de la Ciencia, profesora de estudios sobre la mujer, género y sexualidad, y líder del equipo cuyos hallazgos se acaban de publicar en *Social Science and Medicine* [1].

El equipo de Richardson, directora del GenderSci Lab, incluía a Tamara Rushovich, candidata a PhD de la Escuela Griffin de Graduados en Artes y Ciencias y colaboradores de las universidades de Emory y Tulane. "Nos gustaría lograr que se consideren las variables sociales y de otro tipo como factores que influyen en esas disparidades", dijo.

Los investigadores utilizaron datos disponibles públicamente del Sistema de notificación de eventos adversos de la FDA, donde las personas que resultan perjudicadas por los medicamentos pueden informar incidentes. Colaboraron con el Instituto de Ciencias Sociales Cuantitativas de Harvard y utilizaron el grupo de Computación de Investigación de la Facultad de Artes y Ciencias para administrar sus datos, que incluyeron el análisis de más de 33 millones de registros.

Sus hipótesis sobre como el género influye en la disparidad por sexo en la incidencia de eventos adversos de los medicamentos proponen una serie de explicaciones.

Por un lado, las mujeres tienen más probabilidades que los hombres de adoptar “comportamientos para restaurar su salud”, como tomar medicamentos recetados o consultar a un médico.

También son, según los investigadores, más propensas a enfrentar prejuicios y discriminación en la clínica, lo que afecta la probabilidad de que a un individuo se le diagnostique una afección o se le trate adecuadamente.

Es más, continúan los investigadores, los estereotipos de género, el estigma, las identidades y las normas sociales influyen en la forma en que se experimentan subjetivamente los acontecimientos. Por ejemplo, las mujeres tienen más probabilidades que los hombres de percibir el aumento de peso como un evento adverso. Las mujeres transgénero pueden “soportar un mayor grado de angustia” que los hombres transgénero en respuesta a la caída del cabello.

Finalmente, en un mundo altamente estratificado por género, mujeres y hombres experimentan, en promedio, entornos y exposiciones diferentes. Las mujeres tienen más probabilidades que los hombres de vivir en la pobreza, sufrir violencia de pareja y sufrir acoso sexual y violencia en el trabajo, todo lo cual se asocia con problemas de salud física y mental.

"Nuestros análisis muestran que el género (las diferencias sociales, estructurales y experienciales vinculadas a la identidad de género/sexo de los individuos a lo largo de sus vidas) contribuye poderosamente a los informes sobre los eventos adversos de los medicamentos y, en última instancia, a resultados de salud injustos", dijo la primera autora Katharine Lee de Tulane.

La hipótesis de género de estos investigadores genera predicciones que pueden probarse más a fondo en bases de datos existentes y diseños de estudios futuros, añadió Richardson. "Identifica vías en las que se puede intervenir, que impulsan las disparidades por sexo en los eventos adversos de los medicamentos".

Los investigadores también publicaron un estudio complementario que disipa aún más la idea de que las diferencias biológicas de sexo explican las tasas más altas de eventos adversos relacionados con los medicamentos que experimentan las mujeres.

En un informe publicado en JAMA Open Network [2], los investigadores descubrieron que tras tener en cuenta las diferencias en el uso de medicamentos, la probabilidad de disparidad de sexo cae a menos del 5%. En otras palabras, los investigadores simplemente tuvieron en cuenta el hecho de que las mujeres tienen más probabilidades que los hombres de tomar algún medicamento.

Referencias

1. Lee KMN, Rushovich T, Gompers A, Boulicault M, Worthington S, Lockhart JW, Richardson SS. A Gender Hypothesis of sex disparities in adverse drug events. Soc Sci Med. 2023 Dec;339:116385. doi: 10.1016/j.socscimed.2023.116385. Epub 2023 Nov 8. PMID: 37952268.
2. Rushovich T, Gompers A, Lockhart JW, et al. Adverse Drug Events by Sex After Adjusting for Baseline Rates of Drug Use. JAMA Netw Open. 2023;6(8):e2329074. doi:10.1001/jamanetworkopen.2023.29074

Canadá. **Según un análisis, casi la mitad de los hospitales no reportaron las reacciones adversas a los medicamentos a pesar de que la ley lo exige**

(Nearly half of hospitals failed to report adverse drug reactions despite laws requiring them to, analysis finds)

Annie Burns-Pieper

Globe and Mail, 15 de septiembre de 2023

https://www.theglobeandmail.com/canada/article-canada-hospitals-adverse-drug-reactions/

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2024; 27 (1)

Tags: farmacovigilancia, reportes insuficientes de eventos adversos, Ley Vanessa, farmacovigilancia en hospitales

La Ley Vanessa obliga a compartir información sobre efectos secundarios dañinos, pero *The Globe* revisó tres años de datos y cientos de instituciones no reportaron ningún caso.

Casi la mitad de los hospitales de Canadá no reportaron ninguna reacción adversa grave a los medicamentos que hubiera ocurrido en sus instalaciones durante los tres años posteriores a la introducción del requisito de notificación obligatoria, generando preocupación por la calidad de la información que *Health Canada* utiliza para evaluar la seguridad de los medicamentos.

En diciembre de 2019, empezó a ser obligatorio que los hospitales de todo el país reportaran las reacciones adversas graves a los medicamentos a *Health Canada*. *The Globe and Mail* obtuvo, a través de una solicitud de acceso a la información, los primeros tres años de datos reportados al gobierno después de que la ley entrara en vigor.

Un análisis de los datos muestra variaciones significativas en lo que reportan los hospitales. Las explicaciones ofrecidas por algunas instituciones de atención médica que presentaron pocos informes indican que no todas siguen el mismo manual, lo que genera dudas sobre la efectividad de la ley y la necesidad de que *Health Canada* ofrezca más orientación, o exija el cumplimiento de la regulación.

La base de datos, que proporciona el número de informes de cada hospital, mostró que 401 de 867 instituciones de salud canadienses que están obligadas a informar a *Health Canada* no han proporcionado informes desde que la ley entró en vigor.

Del resto de instituciones que informaron reacciones adversas, 308 informaron entre uno y 10 incidentes durante el período de tres años. Por el contrario, los hospitales con mayor número de reportes incluyeron más de 1.000 reacciones.

Los expertos en seguridad de los medicamentos dicen que algunas de las cifras son increíblemente bajas. “Ese tipo de cifras simplemente no son creíbles”, afirmó Joel Lexchin, médico jubilado de urgencias y ex profesor de la Universidad de York.

Corinne Hohl, médica de urgencias que estudia los efectos adversos de los medicamentos, dijo que "las reacciones adversas a los medicamentos son omnipresentes, cuando se trata a los pacientes con medicamentos".

Añadió que tratar a los pacientes con medicamentos es la intervención médica más frecuente, incluso entre los pacientes quirúrgicos.

Otros dicen que la inconsistencia de los informes entre los hospitales se podría deber a que el regulador no comunicó adecuadamente estas obligaciones.

Lucas Chartier, vicepresidente de calidad y seguridad y director de seguridad del paciente de *University Health Network*, dijo que es posible que *Health Canada* deba aclarar qué hospitales tienen que informar. "Parece que la comprensión es incompleta", dijo el Dr. Chartier.

La Dra. Hohl estima, basándose en su investigación, que alrededor del 2% de todas las admisiones a salas de emergencia se deben a reacciones a medicamentos que cumplirían con la definición de gravedad que utiliza *Health Canada*. La literatura académica muestra que las reacciones a los medicamentos, que podrían incluir aquellas que no cumplen con la definición de graves, pueden representar entre el 5 y el 10% de las admisiones hospitalarias.

La Ley Vanessa, que lleva el nombre de la difunta hija de Terence Young, ex diputado conservador, obliga a que los hospitales de todo el país informen sobre este tipo de incidentes. La ley define a la reacción grave como cualquier incidente que “requiera hospitalización o prolongación de la estadía hospitalaria, que cause malformación congénita, que resulte en una discapacidad o incapacidad persistente o significativa, que ponga en peligro la vida o que provoque la muerte”. Los datos sobre incidentes como estos se utilizan para señalar posibles problemas con los medicamentos que hay en el mercado y son particularmente importantes para los nuevos tratamientos.

“El hecho de que exista un hospital que no haya reportado ninguna es un signo importante de preocupación”, dijo el Sr. Young. Su hija de 15 años murió en marzo de 2000, después de tomar un medicamento llamado Prepulsid (cisaprida) para ayudar a tratar una forma leve de bulimia. La investigación de un forense de Ontario encontró que Prepulsid contribuyó a una arritmia y un paro cardíaco. Posteriormente, el medicamento fue retirado de los mercados canadiense y estadounidense debido a efectos secundarios cardíacos similares.

La defensa del Sr. Young como ciudadano privado y diputado ayudó a proclamar la Ley de Protección de los Canadienses de los Medicamentos Inseguros *(Protecting Canadians from Unsafe Drugs Act)*, o Ley de Vanessa, aprobada en 2014. Incluye sanciones para las empresas que fabrican productos inseguros. Cinco años después, el gobierno finalizó el requisito obligatorio de que los hospitales informen sobre las reacciones adversas a los medicamentos.

Los expertos dicen que se asumen riesgos graves por falta de información. “Las personas que recetan y toman el medicamento no tienen una idea adecuada de qué tan seguro o inseguro es”, dijo el Dr. Lexchin.

Health Canada utiliza la información que recopila a través de los reportes que exige para fundamentar sus decisiones sobre avisos y retiradas de medicamentos. Tener información sólida sobre las reacciones adversas a los medicamentos es particularmente importante para los medicamentos aprobados recientemente. "Cuando los nuevos medicamentos salen al mercado, en realidad sabemos muy poco sobre su seguridad, porque han sido probados en un número muy reducido de personas", dijo el Dr. Lexchin.

Los datos obtenidos por *The Globe* muestran una variabilidad significativa en la presentación de informes entre instituciones. Si bien la mayoría de los sitios enumeraron menos de 10 incidentes durante un período de tres años, las instituciones con más reportes fueron CHU de *Québec-Laval University* y *Vancouver General Hospital* – que informaron 1,713 y 1,149 reacciones adversas graves, respectivamente.

La FDA emite cartas de advertencia a compañías que comercializan colirios no aprobados
FDA, 12 de septiembre de 2023
https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/la-fda-emite-cartas-de-advertencia-companias-que-comercializan-productos-de-gotas-para-los-ojos-no

La Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) ha emitido cartas de advertencia a ocho compañías por fabricar o comercializar productos farmacológicos oftálmicos no aprobados que infringen la ley federal. Estas cartas de advertencia forman parte del esfuerzo continuo de la agencia por proteger a las personas los Estados Unidos de productos oftálmicos potencialmente perjudiciales.

Las gotas para los ojos a las que se refieren en las ocho cartas de advertencia se comercializan ilegalmente para tratar afecciones como la conjuntivitis, las cataratas, el glaucoma, entre otras. Algunas de las cartas de advertencia de la FDA también mencionan a las compañías involucradas en cuestiones de calidad relacionadas con la esterilidad del producto.

La FDA está particularmente preocupada porque estos productos farmacológicos oftálmicos no aprobados y comercializados ilegalmente representan un mayor riesgo de daño para los usuarios ya que los medicamentos aplicados en los ojos evaden algunas de las defensas naturales del cuerpo. Las etiquetas de algunos de estos productos para los ojos indican la presencia de plata, que puede estar caracterizada como sulfato de plata o argenta. El uso a largo plazo de medicamentos que contienen plata puede hacer que algunas áreas de la piel y otros tejidos del cuerpo, incluidos los tejidos en el ojo, adquieran una tonalidad gris o gris azulado de forma permanente, lo que se denomina "argiria." Además, los medicamentos no aprobados que afirman curar, tratar o prevenir afecciones graves pueden hacer que los consumidores retrasen o interrumpan los tratamientos médicos que se han determinado como seguros y eficaces mediante el proceso de revisión de la FDA.

"La FDA se compromete a garantizar que los medicamentos que usan las personas en los Estados Unidos sean seguros, eficaces y de alta calidad. Cuando identificamos medicamentos no aprobados que se comercializan ilegalmente y fallas en la calidad de los medicamentos que plantean posibles riesgos, la FDA trabaja para notificar a las compañías involucradas sobre las infracciones", explicó Jill Furman, directora de la Oficina de Cumplimiento del Centro para la Evaluación e Investigación de Medicamentos de la FDA. "Continuaremos investigando gotas para los ojos potencialmente perjudiciales y trabajaremos para garantizar que los productos ilegales se mantengan lejos de los estantes de las tiendas para que los consumidores puedan continuar usando los medicamentos que necesitan sin preocupaciones."

La agencia emitió cartas de advertencia a las siguientes compañías:

- Boiron Inc.
- CVS Health
- DR Vitamin Solutions
- Natural Ophthalmics, Inc.
- OcluMed LLC
- Similasan AG/Similasan USA
- TRP Company, Inc.
- Walgreens Boots Alliance, Inc.

Los consumidores que actualmente usan las gotas para los ojos incluidas en estas cartas de advertencia deben consultar con su profesional de atención médica. La FDA invita a los consumidores y profesionales de atención médica a informar cualquier reacción adversa al programa MedWatch de la agencia.

La FDA ha solicitado a las compañías que respondan en un período de 15 días posteriores a la recepción de las cartas, indicando cómo corregirán las infracciones. Si no se corrigen las infracciones de inmediato, la FDA puede iniciar acciones legales, incluida la incautación de productos y/o una orden judicial que exija a una compañía dejar de fabricar y distribuir un producto no aprobado. Además, la agencia ha puesto a algunas de estas compañías en alerta de importación para ayudar a evitar que sus productos ingresen a los EE. UU. y lleguen a los consumidores.

La investigación de la FDA sobre los productos oftalmológicos está en curso, y la agencia puede tomar medidas normativas o de aplicación de la ley adicionales, según corresponda.

Consejos para el consumidor (12 de diciembre de 2023)
https://www.fda.gov/drugs/buying-using-medicine-safely/what-you-should-know-about-eye-drops

- Lávese las manos antes de usar gotas para los ojos y no toque la punta del frasco con las manos, los ojos, la ropa ni ninguna superficie.

- Deje de usar gotas para los ojos si experimenta algún problema mientras usa los productos para los ojos, como secreción del ojo, dolor o malestar.

- Si experimenta algún efecto secundario inesperado mientras usa gotas para los ojos, hable con su médico e infórmeselo a la FDA .

- No utilice productos oftálmicos que:
  - Se comercializan como productos de venta libre para tratar afecciones oculares graves como glaucoma, cataratas, retinopatía o degeneración macular. No existen tratamientos de venta libre para estas afecciones.
  - Están etiquetados como homeopáticos , ya que estos productos no deben comercializarse.

- Algunos productos no aprobados contienen ingredientes que no son apropiados para su uso en los ojos, como:
  - Sulfato de plata o argentum, que puede cambiar permanentemente el color blanco de tus ojos.
  - Metilsulfonilmetano (MSM) como ingrediente activo. Estos productos son medicamentos no aprobados y comercializados ilegalmente en los EE. UU. No existen medicamentos oftálmicos comercializados legalmente que contengan MSM como ingrediente activo.

- Revise cuidadosamente la etiqueta de sus productos para los ojos para asegurarse de que el producto no incluya estos ingredientes.
- Revise los problemas de seguridad de las gotas para los ojos a continuación y verifique si sus gotas para los ojos son parte de una advertencia o retirada del mercado .
- Hable con un profesional de la salud sobre tratamientos seguros y eficaces para su afección ocular.

Productos contaminados para la artritis/dolor *(Tainted Arthritis | Pain Products)*
FDA, 17 de noviembre de 2023
https://www.fda.gov/drugs/medication-health-fraud/tainted-arthritis-pain-products
Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2024; 27 (1)

Tags: medicamentos adulterados, detección de medicamentos adulterados

La FDA notifica a los consumidores que ciertos productos promocionados para tratar la artritis y el dolor contienen ingredientes ocultos y pueden representar un riesgo significativo para la salud. Las notificaciones públicas que se enumeran a continuación incluyen aquellos productos que, según los datos que tiene la FDA, contienen ingredientes activos que no figuran en las etiquetas del producto, y en algunos casos incluyen ingredientes que se encuentran en medicamentos recetados. Estos productos pueden causar efectos secundarios potencialmente graves y pueden interactuar con los medicamentos o suplementos dietéticos que esté tomando el consumidor. Los consumidores deben ser precavidos cuando consideren comprar este tipo de productos.

Los resultados que hemos obtenido tras una década de hacer análisis concluyen claramente que los minoristas y distribuidores, incluyendo los mercados en línea, no impiden eficazmente que este tipo de productos potencialmente dañinos se vendan a los consumidores. La FDA no puede analizar todos los productos que están disponibles en el mercado y contienen ingredientes ocultos potencialmente dañinos. Las acciones para obligar a cumplir las normas y los avisos al consumidor sobre productos contaminados solo cubren una pequeña fracción de los productos de venta libre que están disponibles en el mercado.

La FDA alienta a los consumidores y profesionales de la salud a informar sobre cualquier evento adverso al programa *MedWatch Adverse Event Reporting* de la agencia para que esta pueda tomar medidas para proteger al público de cualquier producto inseguro. La FDA se compromete a proteger a los consumidores de los riesgos de comprar medicamentos en línea y ayudarlos a ser más conscientes de cómo comprarlos de manera segura.

La siguiente lista incluye sólo una pequeña fracción de los productos potencialmente peligrosos comercializados en línea y en tiendas. Aunque un producto no esté incluido en esta lista, los consumidores deben tener cuidado antes de usar este tipo de productos para controlar el dolor y la artritis.

Fecha	Anuncio público
11/17/2023	Himalayan Pain Relief Tea contains hidden drug ingredients
11/17/2023	Tepee Herbal Tea contains hidden drug ingredient
11/17/2023	Notoginseng Formula Special Gout Granule contains hidden drug ingredients
9/29/2023	Kuka Flex Forte contains hidden drug ingredient
9/29/2023	Reumo Flex contains hidden drug ingredient
08/31/2023	Tapee Tea contains hidden drug ingredients
05/08/2023	Fast-Act Rheuma Capsule contains hidden drug ingredients
05/08/2023	New Fast-Act Rheumatism Capsule contains hidden drug ingredient
05/08/2023	UA-Block contains hidden drug ingredient
04/13/2023	AK Forte contains hidden drug ingredients
04/20/2022	Artri King contains hidden drug ingredients
04/20/2022	Ortiga Mas Ajo Rey contains hidden drug ingredient
04/20/2022	Ortiga Mas Ajo Rey Extra Forte contains hidden drug ingredients
01/07/2022	Tawon Liar contains hidden drug ingredient
01/05/2022	Artri Ajo King contains hidden drug ingredient
02/05/2020	RMFLEX contains hidden drug ingredient
10/30/2017	Linsen Double Caulis Plus (靈仙双藤素) Contains Hidden Drug Ingredient
06/05/2015	Pyrola Advanced Joint Formula contains hidden drug ingredients
05/04/2015	Saurean Fong Sep Lin contains hidden drug ingredients
05/04/2015	Jianbu Huqian Wan contains hidden drug ingredients
05/04/2015	Ginseng She Lian Wan contains hidden drug ingredients
05/04/2015	Asihuri Plus Forte contains hidden drug ingredients

Fecha	Anuncio público
02/13/2014	Arth-Q Contains Hidden Drug Ingredient
01/15/2014	Pro ArthMax Contains Several Hidden Drug Ingredients
08/22/2013	Ortiga Contains Hidden Drug Ingredient

La OMS alerta de cinco jarabes contaminados de Pharmix

El Mundo, 11 diciembre 2023

https://www.elmundo.es/ciencia-y-salud/salud/2023/12/11/6576e73de4d4d827518b458d.html

Contienen "cantidades potencialmente inaceptables" de dietilenglicol y etilenglicol y pueden resultar fatales

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha alertado de la presencia de jarabes y medicamentos en suspensión contaminados que han identificado en el continente americano, el Mediterráneo Oriental, Asia Sudoriental y el Pacífico Occidental.

Esta alerta de la OMS se refiere a cinco jarabes y fármacos en suspensión detectados inicialmente en las Maldivas y Pakistán y notificados a la entidad el pasado 8 de noviembre. Algunos de los productos afectados también se han detectado en Belice, las islas Fiji y Laos.

Los cinco productos son el jarabe 'Alergo', la suspensión 'Emidone', el jarabe 'Mucorid', la suspensión 'Ulcofin' y el jarabe 'Zincell'. Un total de 23 lotes de estos productos se ven afectados. El fabricante declarado de todos los productos afectados es Pharmix Laboratories (Pvt) Ltd, con sede en Pakistán.

En pasado mes de noviembre, el laboratorio de control de calidad de la Autoridad de Alimentos y Medicamentos de Maldivas (MFDA por sus siglas en inglés) analizó muestras de cinco lotes diferentes de jarabe 'Alergo'. El examen de rutina detectó "cantidades potencialmente inaceptables" de dietilenglicol y etilenglicol que contaminaban los fármacos.

Las pruebas de laboratorio realizadas por la Administración de Productos Terapéuticos de Australia confirmaron que los cinco lotes estaban contaminados con etilenglicol en niveles que oscilaban entre el 0,62 y el 0,82% p/p (porcentaje/peso) en relación con los aceptados, cuyo límite debe rebasar los 0,10% p/p.

Por ello, la Autoridad Reguladora de Medicamentos de Pakistán (DRAP por sus siglas en inglés) llevó a cabo una inspección de seguimiento de Pharmix Laboratories, tanto de las instalaciones como de los registros de fabricación, que sugiere que el dietilenglicol y el etilenglicol "pueden estar presentes en otros productos y lotes fabricados" por dicha compañía. Por lo tanto, según la OMS, "no se puede garantizar la seguridad y la calidad de estos productos".

Como medida de precaución, la Autoridad Reguladora ordenó a Pharmix que detenga la producción de todos los medicamentos de dosificación líquida oral. Además, el pasado 16 de noviembre emitió una alerta de retirada del mercado de cinco jarabes fabricados por Pharmix Laboratories.

Riesgo fatal

Por otra parte, los productos contaminados pueden haber sido distribuidos, a través de mercados formales e informales, a otros países. Hasta la fecha, no se ha notificado a la OMS ningún informe de efectos adversos relacionados con los productos afectados.

Pero, por precaución, la OMS recomienda aumentar la vigilancia y las pruebas con respecto a los medicamentos de dosificación líquida oral producidos por Pharmix Laboratories entre diciembre de 2021 y diciembre de 2022.

Además, la OMS reiteró que el dietilenglicol y el etilenglicol "son tóxicos para los humanos cuando se consumen y pueden resultar fatales" y recalcó que los productos contaminados a los que se hace referencia en esta alerta "no son seguros y su uso, especialmente en niños, puede ocasionar lesiones graves o la muerte".

En cuanto a los síntomas de intoxicación, destacan dolor abdominal, vómitos, diarrea, incapacidad para orinar, dolor de cabeza, alteración del estado mental, además de lesión renal aguda, que puede provocar la muerte.

Por último, la institución recomienda no utilizar ninguno de los productos afectados y pide que se aumente la vigilancia en las cadenas de suministro. También se aconseja una mayor vigilancia del mercado informal o no regulado y se recomienda a las autoridades nacionales de reglamentación y a las autoridades sanitarias que notifiquen "inmediatamente" a la OMS si descubren dichos productos contaminados en sus respectivos países.

EE UU. **Han aumentado en casi un 1.500% las llamadas a centros toxicológicos relacionadas con medicamentos inyectables para bajar de peso debido a que las personas sufren sobredosis accidentales**

(Poison centers see nearly 1,500% increase in calls related to injected weight-loss drugs as people accidentally overdose)

Brenda Goodman

CNN, 18 de diciembre de 2023

https://edition.cnn.com/2023/12/13/health/semaglutide-overdoses-wellness

Párrafos seleccionados y traducidos por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2024; 27 (1)

Tags: sobredosis de semaglutida, Ozempic, Wegovy, productos galénicos

Los centros de control de intoxicaciones de todo EE UU dicen que están viendo un fuerte aumento en las llamadas relacionadas con la semaglutida, un medicamento inyectable que se utiliza para la diabetes y la pérdida de peso, y algunas personas informan síntomas relacionados con sobredosis accidentales.

Algunos incluso han necesitado ser hospitalizados por náuseas, vómitos y dolor de estómago severos, pero esos casos parecen haberse resuelto tras la administración de líquidos y medicamentos por vía intravenosa para controlar las náuseas.

De enero a noviembre, los Centros de Toxicología de Estados Unidos informan casi 3000 llamadas relacionadas con la semaglutida, un aumento de más de 15 veces desde 2019. Este medicamento fue la única sustancia reportada en el 94 % de las llamadas.

La semaglutida fue aprobada por la FDA en 2017. Se vende como Ozempic cuando se usa para la diabetes y Wegovy cuando se usa para bajar de peso. Incluso cuando se usa según las indicaciones de un médico, las personas pueden tener efectos colaterales estomacales e intestinales, como náuseas, vómitos y estreñimiento, especialmente cuando comienzan a tomar el medicamento.

En 2022, cuando personas de renombre hablaran en las redes sociales a favor de Ozempic, como una forma de perder peso, la demanda superó a la oferta. Según la base de datos de la FDA, en marzo de 2022 empezó a haber escasez, lo que abrió la puerta a que ciertas farmacias calificadas fabricaran versiones galénicas.

Las versiones galénicas de semaglutida suelen ser diferentes al fármaco patentado. Muchas contienen sales de semaglutida llamadas semaglutida sódica y acetato de semaglutida. La FDA dice que los fármacos en forma de sales no se han analizado ni han sido aprobadas tras haber demostrado ser seguras y eficaces, como lo ha sido la forma patentada del medicamento y, por lo tanto, no califican para la exención galénica de la ley de medicamentos en escasez. En otros casos, las versiones galénicas se venden en dosis no aprobadas.

La FDA ha enviado cartas a al menos dos vendedores en línea advirtiéndoles que dejen de hacerlo. El fabricante de medicamentos Novo Nordisk ha presentado una demanda para impedir que seis spas médicos, clínicas médicas y clínicas de pérdida de peso vendan versiones parecidas.

Según el Missouri Poison Center, los signos de una sobredosis de semaglutida incluyen:

Sensación de aturdimiento o mareo
Sentirse tembloroso o nervioso
Sudoración, escalofríos y sentirse pegajoso
Irritabilidad o impaciencia
Dolor de cabeza
Debilidad
Fatiga
Náuseas y/o vómitos
Convulsiones
Confusión
Desmayarse

Naltrexona (Vivitrol), utilizado para combatir el uso indebido de opioides, tiene un grave problema de sobredosis

(Vivitrol, Used to Fight Opioid Misuse, Has a Major Overdose Problem)

Maia Szalavitz

Scientific American, 13 de septiembre de 2023

https://www.scientificamerican.com/article/vivitrol-used-to-fight-opioid-misuse-has-a-major-overdose-problem/

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2024; 27 (1)

Tags: buprenorfina, naloxona, Suboxone

Un análisis reciente de los datos de los ensayos clínicos con Vivitrol descubrió muchas sobredosis ocultas. Debe dejar de ser de su uso preferencial en el sistema de justicia criminal.

Alrededor de 100.000 estadounidenses mueren anualmente por sobredosis, principalmente causadas por opioides como el fentanilo fabricado ilícitamente. Afortunadamente, tenemos dos tratamientos para el trastorno por consumo de opioides que, en múltiples estudios, han demostrado reducir la tasa de mortalidad en un 50% o más. Estos son la metadona y la buprenorfina. Estos datos deberían convertir a estos medicamentos en el estándar de oro para el tratamiento. Pero un tercer medicamento, a menudo promocionado en base a los resultados de un ensayo pivotal que ahora sabemos que omitió algunos datos clave sobre sobredosis, también compite por ese puesto.

Vivitrol, una inyección mensual de naltrexona de acción prolongada es el tratamiento opioide que prefiere el sistema de justica criminal, incluyendo cárceles, prisiones, funcionarios responsables de gestionar la libertad condicional y tribunales de drogas. Esto se debe en parte a que no es una sustancia controlada, a diferencia de los otros dos medicamentos, y en

parte a que el fabricante del medicamento, Alkermes, lo ha promocionado fuertemente en esos mercados afirmando que es tan seguro como los otros medicamentos y más fácil de administrar, porque no hay que tomarlo a diario.

Sin embargo, un nuevo análisis de los datos de ese ensayo pivotal de 2018, que comparó Vivitrol y Suboxone (una combinación de buprenorfina y naloxona), muestra que los investigadores que realizaron el ensayo codificaron erróneamente varias sobredosis en personas que tomaban Vivitrol, lo que los llevó a concluir que ambos medicamentos eran igualmente seguros y eficaces. Al incluir estas sobredosis, las personas tratadas con Vivitrol tienen en realidad más del doble de probabilidades de sufrir una sobredosis que las que toman Suboxone (muchos tratamientos con opioides combinan buprenorfina con naloxona, lo que dificulta el uso indebido de buprenorfina).

Ahora que investigaciones adicionales también sugieren que la naltrexona no es tan segura como los medicamentos basados en buprenorfina o la metadona, cientos de expertos en adicciones exigen que se retire el estudio. Como mínimo, el sistema carcelario debe detener el uso preferencial de Vivitrol. Los médicos y las personas que usan este medicamento deben ser conscientes de que la evidencia favorece en gran medida a la metadona y la buprenorfina por encima de cualquier otro tratamiento.

Comprender cómo funciona cada medicamento es fundamental para comprender lo que está en juego.

Alerta por presencia de sildenafilo en complemento alimenticio a base de jengibre POPS procedente de Rumania (Ref. ES2024/005)

ASEAN, 4 de enero de 2024

https://www.aesan.gob.es/AECOSAN/web/seguridad_alimentaria/ampliacion/2024_1.htm

La Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN) ha sido informada por la comunidad autónoma de Cataluña, a través del Sistema Coordinado de Intercambio Rápido de Información (SCIRI), de la presencia de sildenafilo en el complemento alimenticio a base de jengibre de la marca Pops (Perfect Pure Natural) que puede producir reacciones adversas de diversa gravedad.

Se recomienda a las personas que tengan en su domicilio los productos incluidos en esta alerta se abstengan de consumirlos.

La Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición ha tenido conocimiento a través del Sistema Coordinado de Intercambio Rápido de Información (SCIRI), de una notificación de alerta trasladada por las autoridades sanitarias de la comunidad autónoma de Cataluña relativa a la presencia de sildenafilo, en el complemento alimenticio a base de jengibre POPS que puede producir reacciones adversas de diversa gravedad.

La sustancia activa no declarada en el etiquetado en estos complementos alimenticios puede tener efectos farmacológicos y puede suponer riesgos para la salud de las personas que los consumen.

La información que aquí se incluye es resultado del análisis de una muestra prospectiva en el marco del sistema de vigilancia de los alimentos comercializados por Internet.

Los datos del producto implicado son:

Nombre del producto (en etiqueta): Complemento alimenticio a base de jengibre.
Nombre de marca/comercial: POPS (Perfect Pure Natural).
Aspecto del producto (p. ej. empaquetado) y tipo de envase: envase de cartón con blíster de 4 cápsulas.
Número de lote: todos los lotes.
Peso de unidad/vol. : 4 g.
Temperatura: ambiente.

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

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

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

Puede ampliar información de AESAN sobre complementos alimenticios en el siguiente enlace:

¿Qué necesito saber sobre los complementos alimenticios?

"Decálogo para un consumo responsable de los complementos alimenticios".

La FDA emite una advertencia sobre ciertos suplementos de raíz de tejocote sustituidos por adelfa amarilla tóxica

FDA, 5 de enero de 2024

https://www.fda.gov/food/alerts-advisories-safety-information/la-fda-emite-una-advertencia-sobre-ciertos-suplementos-de-raiz-de-tejocote-sustituidos-por-adelfa

¿Cuál es el problema?

- Los análisis de la FDA han determinado que determinados suplementos nutricionales etiquetados como raíz de tejocote (*Crataegus mexicana*) están adulterados porque se analizaron y se descubrió que habían sido sustituidos por adelfa amarilla (*Cascabela thevetia*), una planta venenosa originaria de

México y América Central y una sustancia tóxica preocupante para las autoridades de salud pública. En otras palabras, los productos analizados están etiquetados como tejocote, pero en realidad son adelfas amarillas tóxicas.
- La ingestión de adelfa amarilla puede causar efectos adversos neurológicos, gastrointestinales y cardiovasculares que pueden ser graves e incluso mortales. Los síntomas pueden incluir náuseas, vómitos, mareos, diarrea, dolor abdominal, alteraciones cardiacas, arritmia, etc.
- Estos productos suelen venderse en línea a través de plataformas de terceros.

Productos probados
Hasta la fecha, la FDA ha analizado 9 muestras, que representan los 9 productos diferentes enumerados a continuación, y ha determinado que contienen adelfa amarilla. Los suplementos nutricionales a base de raíz de tejocote de los que se tomaron muestras y la FDA determinó que estaban sustituidos por adelfa amarilla tóxica son los siguientes:

Empresa vendedora	Marca	Sitio web en el que se compró
Amazon.com	Alipotec Tejocote Root Nutraholics ELV Tejocote Root ELV Nutraholics Mexican Tejocote Root ELVPOTEC Tejocote Root	Amazon.com
Global Mix, Inc.	Science of Alpha Mexican Tejocote Root Niwali Raiz de Tejocote	Etsy.com
Innovacion Natural, LLC	Alipotec Tejocote Root	Innovacionnatural.com
Pastor-Villareal, Inc.	Tejocotex	Amazon.com
Alipotec South TX World Green Nutrition, Inc.	ELV Alipotec Raiz de Tejocote	alipotecus.com

Recomendaciones para los consumidores
- La FDA aconseja a los consumidores que dejen de utilizar estos productos y los desechen
- La FDA recomienda a los consumidores que hayan tomado cualquiera de estos productos que generan preocupación que se comuniquen con su proveedor de atención médica de inmediato. Incluso si estos productos no se han usado recientemente, los consumidores deben informar a su proveedor de atención médica sobre qué producto tomaron, para que se pueda realizar una evaluación adecuada.
- Llame al 9-1-1 u obtenga ayuda médica de emergencia de inmediato si usted o alguien bajo su cuidado tiene efectos secundarios graves a causa de estos productos.
- Comuníquese con su proveedor de atención médica si usted o alguien bajo su cuidado ha ingerido recientemente estos productos y tiene problemas de salud.
- Los consumidores también pueden comunicarse con el centro estatal de información toxicológica.

Resumen y tamaño del problema
En septiembre de 2023, los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades publicaron un informe sobre varios productos de raíz de tejocote en los que se había detectado la sustitución por adelfa amarilla tóxica. Basándose en este informe, la FDA inició una investigación para tomar muestras y analizar otros productos de raíz de tejocote. Hasta la fecha, la FDA ha analizado 9 muestras, que representan los 9 productos diferentes enumerados anteriormente, y ha descubierto que contienen adelfa amarilla. Está pendiente el análisis de muestras adicionales.

Basándose en los resultados de los muestreos y análisis realizados por la FDA hasta la fecha, a la FDA también le preocupa que otros productos comercializados como tejocote (incluso con otros nombres como Crataegus mexicana, Raiz de Tejocote y Espino mexicano) puedan contener adelfa amarilla. El consumo de adelfa amarilla puede causar efectos adversos graves para la salud y ser potencialmente fatal.

Acciones
La FDA está trabajando activamente con las plataformas de terceros en las que se venden estos productos.
La investigación de la FDA está en curso, y la FDA continuará proporcionando información sobre cualquier acción adicional a medida que esté disponible. Es posible que se añadan productos a este aviso. La FDA está trabajando para seguir abordando las preocupaciones relacionadas con estos productos y monitoreando el mercado en busca de efectos adversos, quejas sobre productos y otros problemas emergentes.

Informes forenses, medicamentos y muertes evitables *(Coroners' reports, medicines and preventable deaths)*

Drug and Therapeutics Bulletin 2023;61:165.
http://dx.doi.org/10.1136/dtb.2023.000048
Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2024; 27 (1)

Tags: analgésicos opioides, antidepresivos, hipnóticos, anticoagulantes, antipsicóticos, muertes por medicamentos

Puntos clave
- Una revisión de datos de Inglaterra y Gales encontró que el 20% de los informes forenses para prevenir muertes futuras (PFD) involucraban a un medicamento.

- El 20% de los informes de PFD relacionados con medicamentos involucraba a los opioides, el 10% a los antidepresivos y el 10% a los hipnóticos.

- Los informes PFD de los forenses contienen información valiosa que se podría utilizar para mejorar la seguridad del paciente.

- Una revisión retrospectiva de una serie de informes forenses PFD del Reino Unido publicados entre 2013 y 2022 encontró que alrededor de uno de cada cinco involucraba a un medicamento [1].

Descripción general

Según el Reglamento de Investigaciones Forenses de 2013, los forenses tienen el deber de presentar un Informe para Prevenir Muertes Futuras (PFD) cuando creen que se deben tomar medidas para prevenir muertes futuras [2, 3]. Dichos informes, a veces denominados informes Reglamento 28, se pueden enviar a particulares, organizaciones u organismos y muchos de ellos se publican en la página web de Juzgados y Tribunales del Poder Judicial. Los investigadores analizaron los informes PFD presentados por médicos forenses de Inglaterra y Gales entre julio de 2013 y febrero de 2022, con el objetivo de identificar casos en los que un medicamento causó o contribuyó a la muerte [1].

De 3 897 informes PFD, 704 (18%) involucraron a medicamentos y representaron 716 muertes individuales (68% hombres) [1]. Los autores estimaron que se perdieron 19.740 años de vida por las 396 muertes que ocurrieron en edades por debajo de la esperanza de vida (un promedio de 50 años de vida perdidos por cada muerte relacionada con los medicamentos). De los informes en los que se mencionaba un medicamento, el 45% tenía información sobre antecedentes médicos y sociales, el 40% informó problemas de salud mental, el 23% informó historia de abuso o adicción a drogas y en el 20% de los informes de PFD, las muertes relacionadas con los medicamentos fueron por suicidio.

En los 704 informes se mencionaron un total de 1.172 medicamentos, y el 65% informó un medicamento (rango 1-12) [1]. Los analgésicos opioides (22%), antidepresivos (10%), hipnóticos (9%), anticoagulantes (7%) y los antipsicóticos (5%) fueron los fármacos implicados con mayor frecuencia en las muertes relacionadas con los medicamentos. La mayoría de los medicamentos (63%) habían sido recetados, el 28% se obtuvieron de forma ilícita, el 5% eran medicamentos de venta libre y el 1,5% eran medicamentos que se habían recetado a otra persona. En total, 32 informes PFD involucraron sustancias obtenidas a través de Internet. Los forenses informaron 1 249 preocupaciones, de las cuales la más frecuente fue la falta de seguimiento/observación de los pacientes (10,0%), seguida de la mala comunicación entre organizaciones (7,5%), protocolos inseguros (7,3%) y la falta de mantenimiento de historias clínicas precisas/ planes de atención (6,9%) [1].

Los forenses enviaron los 704 informes PFD relacionados con medicamentos a 1 245 personas y organizaciones, incluido el Servicio Nacional de Salud (6%), el Departamento de Salud y Atención Social (5%) y la Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios (2%) [1]. Se recibieron respuestas para menos de la mitad de los informes y, en el momento del estudio, 630 (51%) respuestas a 268 informes estaban atrasadas.

(No se obtuvo financiación para este estudio).

Contexto

Existe la presunción de que todos los informes y respuestas a PFD serán publicados por el forense jefe [4]. En algunas situaciones, los informes y respuestas al PFD incluyen tachaduras o se resumen antes de su publicación para respetar la privacidad de una persona.

Los autores del estudio desarrollaron un software para recopilar detalles de los informes FPD almacenados en el sitio web de los Juzgados y Tribunales [1]. Esto les permitió revisar y analizar los datos contenidos en los informes. Sin embargo, es importante señalar que esto no cubre todas las muertes evitables, ya que sólo el 40% de las muertes en el Reino Unido se notifican a los médicos forenses. Además, los PFD son informes narrativos que no se pueden buscar fácilmente y no están categorizados según medicamentos individuales [1]. También hay inconsistencias en la forma en que se clasifican los informes y a muchos les falta información clave (p. ej., edad de la persona, tipo de medicamento) o la información está incompleta. Aunque los destinatarios de los informes PFD están obligados por ley a responder al informe, muchas respuestas se atrasan y no está claro qué procesos existen para garantizar que se envíen las respuestas [1 2]. Los autores sugirieron mejoras al sistema PFD, como pasar de un informe narrativo a un formulario electrónico, para facilitar la estandarización, la extracción de datos y la difusión de lecciones aprendidas [1].

Los informes PFD de los forenses ofrecen la oportunidad de aprender de las muertes relacionadas con medicamentos y modificar sistemas y procesos en una amplia gama de organizaciones. La forma como actualmente se gestionan los informes FPD se beneficiaría de cambios para mejorar el registro, la categorización, difusión y utilización de los datos.

Referencias

1. France HS , Aronson JK , Heneghan C , *et al* . Preventable deaths involving medicines: a systematic case series of Coroners' reports 2013-22. Drug Saf 2023;**46**:335–42. doi:10.1007/s40264-023-01274-8
2. HM Government. . *The Coroners (Investigations) Regulations 2013 [online]*. 2013 Available: . https://www.legislation.gov.uk/uksi/2013/1629/part/7/made [Accessed 31 Aug 2023].
3. Courts and Tribunals Judiciary. . *Reports to Prevent Future Deaths [online]*. 2023 Available: https://www.judiciary.uk/courts-and-tribunals/coroners-courts/reports-to-prevent-future-deaths/ [Accessed 31 Aug 2023].
4. Chief Coroner. *Prevention of Future Deaths Reports Publication Policy [online]*. 2021. Available: https://www.judiciary.uk/wp-content/uploads/2021/11/PFD-publication-policy-9-11-21.pdf [Accessed 31 Aug 2023].

Suplementos prenatales: las cantidades de algunos nutrientes clave difieren de las etiquetas de los productos

(Prenatal Supplements: Amounts of Some Key Nutrients Differed from Product Labels)

GAO-24-106689

GAO, 12 de diciembre de 2023.

https://www.gao.gov/products/gao-24-106689 (de libre acceso en inglés)

Traducido por Salud y Fármacos, publicado en *Boletín Fármacos: Farmacovigilancia* 2024; 27 (1)

Lo que encontró la GAO

La GAO (Nota SyF: una agencia de prestigio que realiza evaluaciones por encargo del Congreso de EE UU) contrató a un laboratorio acreditado para analizar 12 suplementos prenatales para identificar las cantidades de ciertos nutrientes. La GAO encontró que para 11 de los 12 suplementos prenatales se había encontrado al menos un nutriente (ácido fólico, yodo, hierro o vitamina A, C o E) que, en promedio, contenía una cantidad fuera de las desviaciones aceptables de la cantidad indicada en la etiqueta. Esto podría ocasionar que una persona embarazada consuma demasiado o muy poco de estos nutrientes. Entre estos 11, se encontró un producto con una cantidad promedio de ácido fólico que podría causar un problema de salud, según los indicadores establecidos por el Instituto de Medicina. Los otros productos analizados que se desviaron de las cantidades indicadas en las etiquetas no contenían cantidades promedio de nutrientes que pudieran convertirse en un problema para la salud. Entre los seis nutrientes analizados, la cantidad de vitamina E fue la que más osciló en los diferentes suplementos prenatales, con un rango del 28 al 332% de la cantidad indicada en la etiqueta. La vitamina A fue el nutriente que se encontró con mayor frecuencia en cantidades fuera de las desviaciones aceptables de la cantidad indicada en la etiqueta (nueve de los 12 suplementos). Para obtener una descripción completa de los resultados, consulte GAO-24-107042.

La GAO también hizo analizar los 12 suplementos prenatales para detectar su contaminación con ciertos metales pesados (arsénico, cadmio, plomo y mercurio). La GAO encontró trazas de dos metales pesados (plomo o cadmio) en la mitad de los suplementos prenatales analizados (seis de 12), pero no en cantidades que pudieran causar un problema de salud, según las recomendaciones de la FDA.

Según expertos del Colegio Estadounidense de Obstetras y Ginecólogos, muchas estadounidenses embarazadas toman suplementos prenatales para promover su salud y la del feto tan pronto como reconocen que están embarazadas. Sin embargo, generalmente, los suplementos dietéticos, incluyendo los suplementos prenatales, se pueden comercializar sin registrarlos previamente en la FDA, y sin que se haya evaluado su seguridad o eficacia. Esto se debe a que la FDA regula los suplementos dietéticos como una categoría especial de alimentos y no como medicamentos, lo que limita su supervisión previa a la comercialización. Consecuentemente, la FDA tiene información limitada sobre los suplementos dietéticos que hay en el mercado (incluidos los suplementos prenatales) para informar sus inspecciones y su supervisión posterior a la comercialización. Además, no hay una definición legal, a nivel federal de lo que se considera un suplemento prenatal y qué deben contener estos productos, lo que da como resultado un mercado de productos grande y muy variable.

Los expertos y las partes interesadas con las que habló la GAO identificaron una variedad de desafíos relacionados con los suplementos dietéticos y su supervisión. Algunas preocupaciones incluyen la falta de estandarización y el conocimiento limitado del mercado. Un trabajo anterior de la GAO también encontró que la FDA enfrenta desafíos relacionados con la falta de información sobre el mercado de suplementos dietéticos. La FDA y una asociación comercial de suplementos dietéticos han respaldado públicamente una legislación propuesta para aumentar la supervisión de los suplementos dietéticos por parte de la FDA, como exigir a los fabricantes de suplementos dietéticos que registren cada producto que hay en el mercado ante la FDA. Las partes interesadas que entrevistamos también apoyaron una supervisión adicional de los suplementos dietéticos por parte de la FDA.

¿Por qué la GAO realizó este estudio?

Se pidió a la GAO que evaluara la exactitud de las etiquetas de los suplementos prenatales de venta libre para evaluar las cantidades de ciertos nutrientes y determinara si los suplementos contienen sustancias nocivas, como metales pesados. Estas preguntas y respuestas describen el nivel de precisión de las etiquetas al informar sobre las cantidades de los nutrientes analizados y la posible presencia de metales pesados en los 12 suplementos prenatales seleccionados de mayor venta. También proporciona información sobre el papel de la FDA en la supervisión de los suplementos prenatales.

La GAO contrató a un laboratorio de análisis acreditado para realizar pruebas ciegas de tres lotes diferentes de cada uno de los 12 productos seleccionados para identificar a seis nutrientes y cuatro metales pesados. La GAO seleccionó los nutrientes y contaminantes que se iban a analizar en base en una revisión de la literatura y la información que organizaciones expertas comparten en línea. Los suplementos prenatales evaluados son una muestra no generalizable, seleccionada de una lista de los suplementos prenatales "más vendidos" o "mejor calificados" de los sitios web de los principales minoristas y se comparan con las listas de "los mejores" que se encuentran en línea. Para obtener información contextual para los resultados de los análisis, la GAO entrevistó a partes interesadas y expertos seleccionados, incluyendo organizaciones que hacen análisis de suplementos dietéticos para terceros y el Colegio Estadounidense de Obstetras y Ginecólogos, respectivamente. La GAO también entrevistó a funcionarios de agencias federales relevantes, incluyendo a la FDA, y revisó las guías y los datos de las agencias, la legislación relevante y los informes previos de la GAO para analizar el papel de la FDA en la supervisión de los suplementos dietéticos.